

Farmakoterapija prehlade i gripa

Miroslav M. Savić

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju, Vojvode Stepe 450, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Virusne infekcije gornjih disajnih puteva često se manifestuju kao klinički sindromi prehlade (uglavnom blagi), odnosno gripa (potencijalno životno ugrožavajući). Kašalj i groznica (temperatura $>37,8$ °C) u gripu-sličnom stanju, posebno u uslovima proglašene epidemije gripa, sugerišu postojanje sindroma gripa. Dok su dostupni tretmani protiv prehlade čisto simptomatski (ublažavanje gušobolje, kihanja, curenja nosa, kongestije nosa, suzenja očiju, kašlja, glavobolje, jeze i groznice), godišnja „sezonska” trovalentna vakcina i inhibitori neuraminidaze su obično efektivne profilaktičke, odnosno terapijske mere protiv gripa. Postavljena je hipoteza da česte prehlade mogu da smanje verovatnoću infekcije virusom gripa i da stoga mogu da imaju zaštitnu ulogu. U tom smislu, potpuna prevencija prehlada bi mogla da ima lošije posledice od neprijatnosti usled same bolesti. Stoga, mere smanjenja opterećenja za javno zdravlje koje nose prehlade jesu potrebne, ali se ne čini racionalnim eventualno eliminisanje prehlade uopšte. U odnosu na grip, epidemiološko iskustvo nas upozorava da generalno pozitivni rezultati profilaktičkih i terapijskih mera tokom poslednje pandemije (2009-2010) ne isključuju mogućnost pojave nekih novih genetskih resortiranja virusa u budućnosti, koja bi mogla da ugroze celu populaciju.

Ključne reči: infekcije gornjih disajnih puteva, respiratorni simptomi, vakcinacija, antivirusni lekovi

Akutne virusne respiratorne bolesti predstavljaju jednu polovinu svih akutnih bolesti. Među njima, prehlada i grip su ne samo najčešće virusne respiratorne infekcije, već i najčešći sindromi infekcije kod ljudi uopšte. Kliničko definisanje ova dva sindroma nije jednostavno, s obzirom na velike varijacije u težini, trajanju i tipu simptoma. Najčešće, klinička dijagnoza postavljena u kontekstu epidemioloških podataka jeste jedina dijagnoza koju koristi lekar, a simptomi virusne infekcije gornjih disajnih puteva su tako uobičajeni da je u opštoj populaciji samo-dijagnostikovanje prehlade i gripa normalna pojava (1, 2). Virusi koji izazivaju respiratorne sindrome su navedeni u Tabeli 1. Grip izazivaju virus influence tip 1 i 2, dok su izazivači prehlade rinovirusi (30-50% svih prehlada), koronavirusi (10-15% ukupnog broja), virusi influence (5-15%) i parainfluenze (5%), respiratorni sincicijalni virusi (5%), adenovirusi (<5%), enterovirusi (<5%), metapneumovirusi (nepoznata učestalost) (2, 3). I u uslovima korišćenja sofisticiranih dijagnostičkih procedura, u 20-30% slučajeva prehlade izostaje dokaz o virusnom uzročniku, što pored suboptimalnih postupaka u pripremanju uzoraka ukazuje na mogućnost da jedan broj virusnih agenasa tek treba da bude identifikovan (3).

Tabela I Oboljenja povezana sa respiratornim virusima (preuzeto iz reference 2)

Table I Diseases connected with respiratory viruses (taken from reference 2)

| Virus | Učestalost respiratornih sindroma | | |
|--|--|---|---|
| | Najčešće | Povremeno | Retko |
| Rhinovirusi | Prehlada | Egzacerbacija hroničnog bronhitisa i astme | Pneumonija kod dece |
| Coronavirusi | Prehlada | Egzacerbacija hroničnog bronhitisa i astme | Pneumonija i bronhilitis |
| Humani respiratorni sincicijalni virus | Pneumonija i bronhilitis kod male dece | Prehlada kod odraslih | Pneumonija kod starijih i imunosuprimiranih pacijenata |
| Parainfluenza virusi | Krup i bolest donjeg respiratornog trakta kod male dece | Faringitis i prehlada | Traheobronhitis kod odraslih; bolest donjeg respiratornog trakta kod imunosuprimiranih pacijenata |
| Adenovirusi | Prehlada i faringitis kod dece | Epidemija akutne respiratorne bolesti kod vojnika | Pneumonija kod dece; diseminovana bolest donjeg respiratornog trakta kod imunosuprimiranih pacijenata |
| Influenza A virusi | Influenza | Pneumonija i ekscesivni mortalitet kod visoko-rizičnih pacijenata | Pneumonija kod zdravih osoba |
| Influenza B virusi | Influenza | Rinitis ili faringitis bez drugih znakova | Pneumonija |
| Enterovirusi | Akutne nediferencirane febrilne bolesti | Rinitis ili faringitis bez drugih znakova | Pneumonija |
| Herpes simplex virusi | Gingivostomatitis kod dece; faringotonzilitis kod odraslih | Traheitis i pneumonija kod imunokompromitovanih pacijenata | Diseminovana infekcija kod imunokompromitovanih pacijenata |
| Humani metapneumovirusi | Bolest donjeg respiratornog trakta kod dece | Bolest donjeg respiratornog trakta kod odraslih | Pneumonija kod starijih i imunosuprimiranih pacijenata |

Simptomi infekcije gornjih disajnih puteva

Simptomi prehlade i gripa nastaju u sklopu odgovora imunog sistema na virusnu infekciju. Prema tome, glavni faktor u generisanju simptoma nije virusno oštećenje disajnih puteva, već imunološki odgovor na infekciju, koji obuhvata kompleksnu mešavinu citokina (interleukini, faktor nekroze tumora, interferoni) i lokalnih medijatora (bradikinin, histamin, prostaglandini). Generalno, isti mehanizmi su aktivirani i u sklopu bakterijske ili gljivične infekcije i to je razlog preplitanja kliničkih slika izazvanih različitim infektivnim agensima (1, 2).

Bol u grlu (gušobolja) ili grebanje u grlu često predstavlja prvi simptom infekcije gornjih disajnih puteva i može se povezati sa ranom virusnom infekcijom nazofarinksa. Simptom nije specifičan i javlja se i kod bakterijskih i drugih infekcija. Neprijatni simptomi koji se lokalizuju na ždrelo su u velikoj meri izazvani dejstvom prostaglandina i bradikinina na senzorne nerve završetke. Utvrđeno je da intranazalna primena bradikinina izaziva simptome rinitisa i gušobolje (1).

Kijanje je izraženi rani simptom povezan sa infekcijom gornjih disajnih puteva. U pitanju je refleksna radnja čiji je centar u produženoj moždini, a koju aktiviraju senzorni signali koji trigeminusnim nervima dospevaju iz epitela nosa i prednjeg dela nazofarinksa. Odgovor kijanjem bi mogao da bude pokrenut aktivacijom receptora za histamin na trigeminusnim nervima, budući da intranazalna primena histamina izaziva ovaj refleks (1).

Rinoreja (curenje nosa) je rani simptom infekcije gornjih disajnih puteva koji je često praćen kijanjem. Nazalni sekret je kompleksna mešavina elemenata koji potiču iz žlezda u sluzokoži nosa, peharastih ćelija, eksudata plazme koji izlazi iz kapilara, kao i ćelija krvi. U ranoj fazi infekcije, pojačana nazalna sekrecija je znatnim delom posledica refleksne sekrecije žlezda izazvane stimulacijom trigeminusnih nerava u vazdušnim putevima, slično kao kijanje. Ipak, antiholinergici kao što je intranazalno primenjeni ipratropijum samo delimično inhibišu pojačanu nazalnu sekreciju, kojoj doprinosi i pojačana eksudacija iz subepitelnih kapilara, koja nije pod uticajem parasimpatikusa. Tokom vremena, nazalni sekret menja boju i konzistenciju u zavisnosti od sadržaja neutrofila i monocita, koji sadrže azurofilne granule sa proteinom zelene boje mijeloperoksidazom. Sekret sa malo leukocita je bistar i beličast, a sa povećanjem sadržaja leukocita postaje žut (svetlo zelen), a zatim zelen (1).

Nazalna kongestija (zapušenost vazdušnog puta) predstavlja kasniji simptom infekcije gornjih disajnih puteva koji postaje sve izraženiji u toku prve nedelje razvoja simptoma. Izazvana je dilatacijom velikih vena u epitelu nosa (venski sinusi) u odgovoru na stvaranje vazodilatatornih medijatora zapaljenja kao što je bradikin. Fiziološki, nazalni venski sinusi ispoljavaju faze kongestije i dekongestije pod uticajem simpatikusnih vazokonstriktornih nerava, što se manifestuje recipročnim promenama u prohodnosti vazdušnih puteva u nosu („nazalni ciklus“). Infekcija povećava asimetriju protoka vazduha povezanu sa nazalnim ciklusom, što može da dovede do kompletne opstrukcije jedne, uz delimičnu prohodnost druge nozdrve (1).

Kašalj je uobičajeni simptom koji se javlja kod infekcija gornjih disajnih puteva, koji može da perzistira tokom tri i više nedelja i zbog toga uznemiruje pacijenta i navodi ga da se obrati lekaru nakon što su druge manifestacije bolesti već nestale. U refleksu kašlja posreduje isključivo vagusni nerv, što znači da se refleks može aktivirati stimulacijom senzornih završetaka na nivou grkljana i ispod, ali ne i iznad tog nivoa. Neproduktivni kašalj može da bude izazvan zapaljenjskim procesom u gornjim disajnim putevima koji se širi do grkljana. Kada je grkljan inflamiran i hiper-reaktivan, kašalj može da se javi spontano ili izazvan stimulusima koji normalno ne dovode do takvog refleksa, kao što je hladan vazduh. Virus koji izazivaju prehladu obično ne dovode do znatnijeg oštećenja epitela vazdušnih puteva, dok virus influence može da izazove oštećenje respiratornog epitela; otuda, grip je obično povezan sa izraženim kašljem, dok je ovaj simptom kod prehlade manje izražen ili nije ni prisutan (1).

Jeza i drhtavica su rani simptomi prehlade i gripa, koji mogu da se posmatraju i kao inicijalni stadijum groznice. Naime, vazokonstrikcija krvnih sudova kože može da dovede do pada temperature kože koji se oseća kao jeza, a drhtavica metaboličkim efektom kompenzatorno povećava stvaranje toplote. Međutim, ispitivanja na dobrovoljcima koji su, potopljeni u vodu koja održava neutralnu temperaturu kože (34,5 °C), primali egzogeni pirogen pokazala su da jeza i drhtavica mogu da nastanu nezavisno od promena temperature kože i unutrašnjosti organizma. Smatra se da senzaciju jeze i drhtavicu izazivaju citokini koji deluju na termoregulatorni centar u hipotalamusu, a što se detektuje i na nivou kore velikog mozga i tako postaje svesna senzacija (1).

Groznica, kao povišenje telesne temperature koje ima protektivnu ulogu, nije uobičajeno kod prehlade kod odraslih, a jeste kod prehlade kod dece i kod gripa. Smatra se da odrasli koji su prethodno bili izloženi brojnim virusima koji su izazivali prehladu ne razvijaju snažan odgovor na tekuću infekciju kao deca,

čiji je imunski sistem suočen sa novim virusom. Najvažniji medijatori groznice su interleukini 1 i 6, koji povećavaju tačku podešenosti termoregulatornog centra na višu vrednost, ili tako što prolaze krvno-moždanu barijeru i dospevaju do hipotalamusa ili putem interakcije sa nervnim završecima vagusa. U hipotalamusu dolazi do povećane sinteze prostaglandina E2, a efektori povećanja temperature su drhtavica i konstrikcija krvnih sudova u koži (1).

Psihološki efekti, koji se nekada označavaju kao „bolesno ponašanje“ (anhedonija, kognitivna disfunkcija, anksioznost/iritabilnost, psihomotorna usporenost, anergija/umor, anoreksija, promene u spavanju, povećana osetljivost na bol), iako delom povezani sa fizičkim promenama u infekciji, kao što su kongestija i kašalj, verovatno najviše zavise od centralnih dejstava interferona, faktora nekroze tumora i interleukina 1, 2 i 6, poreklom iz leukocita uključenih u odbrambenu reakciju. Ovi efekti su često praćeni glavoboljom, za koju se takođe smatra da je posledica intenzivne sinteze citokina (interesantno, interferoni koji se koriste u terapijske svrhe imaju glavobolju kao često neželjeno dejstvo). Iako naizgled paradoksalno, promene u ponašanju mogu da imaju protektivno dejstvo. Tako inhibicija unosa hrane usled dejstva citokina na regulatorni centar u hipotalamusu može da smanji dostupnost mikronutrijenata esencijalnih za rast patogena ili poveća aktivnost monocita i makrofaga (1).

Bolovi u mišićima su posledica dejstva citokina, kao što je faktor nekroze tumora, na skeletne mišiće. Slično kao u termoregulatornom centru, citokini pokreću lokalno stvaranje prostaglandina E2, koji senzitivizuje periferne receptore za bol. Istovremeno, dolazi do razgradnje mišićnih proteina, čime se mobilišu aminokiseline koje se prevode u imunoglobuline i druge komponente imunog odgovora (1).

U sklopu kliničke slike prehlade i gripa postoje velika preklapanja i generalno se može reći da je, u odsustvu sprovođenja laboratorijskih testova (kultura virusa i brzi antigenski testovi), isključivanje gripa na osnovu kliničkih i epidemioloških informacija znatno pouzdanije od prihvatanje gripa kao privremene dijagnoze. U uslovima kada epidemija gripa nije proglašena, odsustvo kašlja i temperature više od 37,8 °C čini dijagnozu gripa 14 puta manje verovatnom nego kod pacijenta koji takođe ima gripozno stanje, ali s kašljem i groznicom u toku epidemije gripa. Na velikom uzorku pacijenata sa gripoznim stanjem, kod kojih je u 2409 slučajeva laboratorijski potvrđen grip, a u 2715 slučajeva nalaz je bio negativan, kašalj je bio prisutan kod 85,5% pacijenata u prvoj, a 65,5% pacijenata u drugoj grupi, dok je groznica bila prisutna u 94,3%, odnosno 87,5% ispitanika. S druge strane, 85,8% potvrđenih

slučajeva gripa desilo se u vreme epidemije gripa, dok je među uzorcima koji su bili negativni 52,7% analiza urađeno u istom periodu. Prema tome, van epidemije, odsustvo kašlja i groznice sa visokom verovatnoćom isključuje postojanje gripa, dok groznica i kašalj, sa iskašljavanjem već prvog dana bolesti i prethodnim kontaktima sa gripoznim osobama trostruko povećavaju verovatnoću gripa kao definitivne dijagnoze u toku proglašene epidemije (4).

Profilaksa i terapija prehlade

Prehlada ili nazeb je najčešće oboljenje čovečanstva, uzrokovano sa preko 200 serotipova virusa, od toga 99 do sada poznatih serotipova rinovirusa. Deca u proseku imaju 7-10 epizoda prehlade godišnje, a odrasli 2-5 epizoda (1, 3). Prehlada je prisutna na svim geografskim širinama i tokom cele godine, ali je tek nedavno istraživanje na zdravim dobrovoljcima koji su izlagali noge hladnoj vodi (10 °C tokom 20 min) delom potkrepilo tradicionalno mišljenje da pothlađivanje organizma može da predisponira pojavu prehlade. U grupi koja je bila izložena lokalnom hlađenju u toku narednih 5 dana praćenja zabeleženo je 13 slučajeva prehlade, a u kontrolnoj grupi 5; u obe grupe je bilo po 90 ispitanika, a značajnost razlike je iznosila $p=0,047$ (5). Iako postoje određeni dokazi za još jedan broj faktora rizika (nedovoljno spavanja, izlaganje duvanskom dimu, psihološki stres, boravak u masi u zatvorenim prostorijama, posebno u obdaništima), izvesno je da sklonost ka javljanju prehlade ima veliku individualnu varijabilnost i da je ključna profilaktička mera suzbijanje transmisije infektivnih virusa, koja po pravilu ide kontaktom ruka-ruka, a u manjoj meri širenjem infektivnih kapljica (1, 3).

U oblasti terapijskih mogućnosti kod prehlade, prema referentnom izvoru *Clinical Evidence* (presek stanja publikovanih rezultata sa januarom 2010. godine), za dva tretmana se smatra da su verovatno korisna: antihistaminici (mogu da poboljšaju curenje nosa i kihanje, ali bez značajne razlike za ukupne simptome) i dekonjestivi (obezbeđuju kratkotrajno – tokom 3-10 sati – olakšanje kongestivnih simptoma). Isti izvor navodi da sledeći tretmani imaju nepoznatu efektivnost: analgetici ili antiinflamatorni lekovi, dekonjestivi (nedovoljno dokaza za procenu dugotrajnijih – >10 h – efekata na kongestivne simptome), dekonjestivi sa antihistaminicima, Echinacea, inhalacija vodene pare, cink (intranazalni gel ili lozenge). Za vitamin C je navedeno da korist od njegove primene nije verovatna, a za antibiotike da su verovatno neefektivni ili štetni (6).

Antihistaminici u monokomponentnim proizvodima, za sistemsku ili lokalnu primenu na sluznicu nosa, nisu indikovani u terapiji virusnih infekcija gornjih disajnih puteva, već pre svega alergijskih oboljenja. Ipak, postoji tradicija nelicencirane primene antihistaminika kod dece, pre svega u cilju

suzbijanja kašlja i olakšavanja odmora deteta. Suzbijanje kašlja je posledica antiholinergičkog antisekretornog i centralnog sedativnog dejstva. Kombinovani preparati, koji pored antihistaminika sadrže neopioidni analgetik i/ili vazokonstriktorni dekongestiv, decenijama su prisutni na tržištu lekova, ali se njihova uloga ne može smatrati definisanom (7).

Dekongestivi su namenjeni za olakšavanje simptoma nazalne kongestije, oticanja sluznice nosa koje obuhvata kavernožno tkivo u nosnim školjkama. Nazalna kongestija, sa svoje strane, može dovesti do posledica kao što su sinuzitis, otitis media i nastup ili pogoršanje blagih do teških poremećaja spavanja, uključujući opstruktivnu apneju u snu. Generalno, dekongestivi predstavljaju tretman prve linije kod nazalne kongestije. U prometu se nalaze kao formulacije za lokalnu i peroralnu primenu i svi imaju α -adrenoceptoru agonističku/simpatomimetsku aktivnost. Alfa-adrenergički vazokonstriktori smanjuju nazalnu opstrukciju, ali nemaju konzistentan uticaj na svrab, kihanje i nazalnu sekreciju koji se sreću u stanjima kao što je rinitis. Lokalno primenjeni dekongestivi ne treba da se koriste duže od 3-5, a maksimalno 7 dana, kako bi se predupredila odskočna nazalna kongestija, poznata kao rhinitis medicamentosa. U suštini, osnovni razlog za primenu oralnih preparata sa vazokonstriktorima jeste želja da se izbegne razvoj medikamentoznog rinitisa; ukoliko se poštuje ograničenje dužine primene preparata za lokalnu primenu, oni imaju prednost, sa aspekta dekongestivnog dejstva, u odnosu na peroralni put primene (8).

Vodič Američkog udruženja plućnih lekara ne preporučuje primenu centralno delujućih antitusika akao što su kodein ili dekstrometorfan u simptomatskoj terapiji kašlja koji prati infekcije gornjih disajnih puteva (9). Prema BNF 61, ekspektoransima se pripisuje dejstvo pojačanja ekspanzije bronhijalnih sekreta, ali dokazi da neki od tih lekova mogu specifično da olakšaju iskašljavanje nedostaju (10).

Neopioidni analgetici aspirin, paracetamol i ibuprofen imaju izuzetno veliku primenu kao lekovi koji se izdaju bez lekarskog recepta u simptomatskom ublažavanju bola i groznice koji prate virusne infekcije gornjih disajnih puteva. Randomizovana kontrolisana ispitivanja analgetika u terapiji prehlade i gripa generalno nedostaju, znatnim delom stoga što su aspirin i paracetamol ušli u široku primenu u tim indikacijama decenijama pre uvođenja savremenih zahteva o sprovođenju kliničkih ispitivanja u cilju procene efikasnosti i bezbednosti leka. Međutim, smatra se da afirmativni rezultati ispitivanja neopioidnih analgetika u stanjima kao što je postoperativni dentalni bol mogu da se ekstrapolišu na različite vidove blagog do umerenog bola i groznice, uključujući prehladu i grip. S druge strane, nema dokaza koji bi potkrepili hipotezu da supresija stvaranja prostaglandina, kao elementa imunog

odgovora, produžava ili na drugi način pogoršava tok prehlade i gripa. Dok sa aspekta efikasnosti, pri primeni komparabilnih doza, nema dokaza o značajnim razlikama između ovih lekova, sa aspekta bezbednosti treba voditi računa o specifičnostima kao što je kontraindikacija za primenu aspirina kod dece mlađe od 16 godina ili izbegavanja paracetamola kod osoba koje ekscesivno unose alkohol (11).

Analiza rezultata primene paracetamola i ibuprofena kod dece (<18 godina) dobijenih u okviru ukupno 17 randomizovanih kontrolisanih studija pokazala je da paracetamol u dozama 7 do 15 mg/kg i ibuprofen u dozama 4 do 10 mg/kg pokazuju sličnu efikasnost u suzbijanju bola, bez jasnih razlika u bezbednosnom profilu. S druge strane, utvrđena je tendencija izraženijeg, pre svega dugotrajnijeg antipiretičkog dejstva ibuprofena u dozama 5 do 10 mg/kg, a posebno u najvišoj dozi (10 mg/kg) u poređenju sa 10-15 mg/kg paracetamola (12).

Antibiotici ne smanjuju simptome prehlade zbirno posmatrano, a mogu da izazovu neželjene efekte i povećaju rezistenciju na antibiotike. S druge strane, pokazano je da primena antibiotika tokom 5 dana može da poboljša simptome u poređenju sa placeboom kod pacijenata čija je kultura uzorka uzetog iz nazofarinksa pozitivna na *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis* ili *Streptococcus pneumoniae*. Međutim, identifikacija ovih osoba u kliničkoj praksi je teška i antibiotici se empirijski ne uvode kod prehlade (6).

Profilaksa i terapija gripa

Influenca ili grip je akutno respiratorno oboljenje koje kod ljudi izazivaju virusi influence tipa A i B. Na osnovu površinskih antigena hemaglutinina (H) i neuraminidaze (N) izvršena je dalja podela influence tipa A na podtipove, kojih teorijski može da bude 144 (sve kombinacije 16 različitih tipova H i 9 tipova N antigena). Međutim, još od pandemije gripa 1918. godine jedini podtipovi koji cirkulišu među ljudima su oni koji sadrže H1 do H3 i N1 i N2 antigen. U poslednje tri decenije, pored influence tipa B, uglavnom se sreću H3N2 i H1N1 podtip influence A, s time da od 1997. godine postoji konstantna opasnost od infekcija ptičjim gripom koji je H5N1 podtip influence A i ne može (makar za sada) da se prenosi direktnim kontaktom sa čoveka na čoveka (13).

Imunost na virus influence javlja se kao rezultat razvoja antitela usmerenih na površinske antigene, posebno hemaglutinin. Međutim, imunost na jedan podtip ne obezbeđuje imunost na druge podtipove virusa, a gubi se čak i pri nastajanju tzv. antigenskih varijanti, koje su posledica tačkaste mutacije (zamena jedne aminokiseline drugom) u površinskom antigenu (H ili M), što se označava terminom antigenski *drift*. Ova pojava je osnova za sezonske

epidemije gripa i razlog godišnjih promena u vakcini protiv influence i preporuka za godišnju vakcinaciju. S druge strane, genetsko resortiranje podrazumeva javljanje novog H ili M antigena i označava se terminom antigenski *shift*. Za razliku od influence B čiji je domaćin samo čovek, domaćin influence A su i svinja i ptice, što omogućuje odvijanja procesa genetskog resortiranja. Ova pojava je osnova za pandemije gripa, koje mogu da imaju izuzetno visok morbiditet, ali i mortalitet, kakav je slučaj bio sa španskim gripom (H1N1) iz 1918. godine (40 do 50 miliona smrtnih ishoda). Poslednja pandemija, nastala 2009. godine, takođe se odnosila na H1N1 virus (druga antigenska varijanta) i okončana je zvanično avgusta 2010. godine sa, prema podatku Svetske zdravstvene organizacije od 1. avgusta 2010. godine, najmanje 18.449 smrtnih ishoda (13, 14).

Pored dva važna površinska glikoproteina, H i N, virus gripa sadrži i dva matriksna proteina (označeni sa M). N i M proteini su ciljna mesta za postojeće antivirusne lekove koji su aktivni protiv gripa. Prvo su uvedeni adamantani, amantadin i rimantadin. Adamantani ispoljavaju inhibitorni (virostatski) efekat rano u replikativnom ciklusu virusa, inhibicijom dekapidacije (eng. uncoating, *svlačenje*) virusne partikule. Ovi lekovi stupaju u specifičnu interakciju sa matriksnim proteinom M2, koji svojom funkcijom kanala za vodonikove jone (H^+) učestvuje u procesu dekapidacije. Aktivnost ovog jonskog kanala je inhibisana, što dovodi do inhibicije acidifikacije unutrašnjosti virusne partikule, koja je neophodna za pokretanje procesa fuzionisanja virusnog omotača sa endosomom i disocijaciju M1 matriksnog proteina od ribonukleoproteinskog kompleksa (dekapidacija). Adamantani inhibišu replikaciju u ćelijskoj kulturi izolata virusa influenza A tri antigenska podtipa: H1N1, H2N2 i H3N2, izolovanih iz humanog materijala, dok je aktivnost protiv virusa influence B mala ili neprimetna (13).

Inhibitori neuraminidaze oseltamivir i zanamivir selektivno inhibišu enzim koji je važan kako za ulazak virusa u neinficiranu ćeliju, tako i za oslobađanje prethodno formiranih virusnih partikula iz inficirane ćelije. Kao rezultat, dolazi do agregacije virusa na površini inficirane ćelije i otežavanja širenja virusa duž disajnih puteva. Ovi lekovi poseduju aktivnost protiv virusa influence A i influence B, a korist od njihove primene veoma zavisi od vremena uvođenja terapije. Idealno je uvođenje u toku prvih 12 sati od momenta nastupa simptoma, a licencirani su za primenu u roku od 48 sati (36 sati za zanamivir kod dece) od prvih simptoma. Preporučena dužina primene inhibitora neuraminidaze iznosi 5 dana, a dokaza o ukrštenoj rezistenciji između dva predstavnika nema (10, 13).

Dostupni podaci ukazuju da antivirusni lekovi ne interferiraju sa imunogenošću inaktivisane vakcine protiv gripa. Dodatno, oni se mogu koristiti

u profilaksi nakon izlaganja virusu gripa (oseltamivir u toku prvih 48 h, a zanamivir u toku 36 h od trenutka izlaganja), ali ne kao alternativa vakcini protiv gripa. Zbog razlika u pojavi rezistencije, oseltamivir i zanamivir danas imaju jasno prvenstvo kao lekovi izbora, dok se primena adamantana generalno ne preporučuje (10). Ilustrativan je izveštaj SZO iz februara 2011, koji se odnosi na preporuke za sastav vakcine protiv gripa za severnu hemisferu u toku sezone 2011-2012, a na osnovu analiziranih izolata prikupljenih širom sveta u toku sezone 2010-2011. U tom periodu, javio se mali broj slučajeva rezistencije virusa influence tipa A (H1N1) na oseltamivir, koja je bila posledica supstitucije histidina tirozinom na poziciji 275 neuraminidaze. Nije bilo izveštaja o rezistenciji virusa A (H3N2) niti B virusa, dok sojevi rezistentni na zanamivir nisu ni detektovani. S druge strane, svi testirani A(H1N1) i A(H3N2) virusi su bili rezistentni na M2 inhibitore, usled supstitucije serina asparaginom na poziciji 31 M2 proteina (15).

Decenijama unazad, primarna mera borbe protiv gripa jeste godišnja vakcinacija, koja smanjuje hospitalizacije, smrtnu ishodu, posete lekaru i odsustvo zbog bolesti. Godišnja vakcinacija se preporučuje za osobe sa visokim rizikom od komplikacija od gripa, kao što su deca između 6 meseci i 5 godina, trudnice, starije osobe, deca do 18 godina koja primaju hroničnu terapiju aspirinom (što ih stavlja na rizik od Reye-ovog sindroma u slučaju pojave gripa), osobe sa različitim hroničnim oboljenjima pluća i kardiovaskularnog sistema (sa izuzetkom hipertenzije), dijabetes melitusom, disfunkcijom bubrega, imunokompromitovanošću, hemoglobinopatijama. Primena uvek treba da se zasniva na zvaničnim preporukama za vakcinaciju protiv gripa. Poslednjih godina, uobičajeno se pripremaju trivalentne vakcine, koje sadrže inaktivisane, rasepane virusne čestice dva soja virusa tipa A (H1N1 i H3N2) i jedan soj virusa tipa B (13).

O bezbednosti vakcina protiv gripa široko se raspravljalo, ne samo u stručnim krugovima, za vreme prve pandemije gripa u 21. veku (2009-2010), kada su brzo i u ogromnim količinama pripremane monokomponentne vakcine protiv pandemijskog soja H1N1. Kao ilustracija bezbednosnog profila ovih vakcina, različitih proizvođača, govori podatak da je na 89,6 miliona doza aplikovanih u Kini zabeleženo 8067 neželjenih događaja, što iznosi veoma niskih 90 slučajeva na milion doza. Istovremeno, zabeleženo je 11 slučajeva Guillain-Barre-ovog sindroma, što predstavlja stopu od 0,1 slučaja na milion i ne ukazuje na povezanost vakcinacije sa akutnom mlitavom paralizom Guillain-Barre-ovog tipa. Naime, tokom kampanje vakcinacije u Kini zbirna stopa javljanja ovog sindroma iznosila je 1,9 slučaja na milion osoba, a u kontrolnom periodu godinu dana ranije, iznosila je 2,7 slučaja na milion osoba (16). Pitanje vakcinacije ima i širu, socijalnu i psihološku dimenziju: podaci iz SAD ukazuju

da je u trenucima najveće neizvesnosti o razvoju pandemije gripa 2009. godine manje od polovine građana bilo voljno da se vakciniše, a skoro 20% odraslih se izjasnilo negativno o mogućoj vakcinaciji čak i u hipotetičkim okolnostima masovnog umiranja u okolini usled teške infekcije (17).

U zaključku, klinički sindromi prehlade i gripa uporno prate čoveka: od čestih prehlada u ranom detinjstvu, najčešće samo-ograničavajućih, do potencijalno po život opasnog gripa u starijem dobu (više od 90% smrtnih ishoda gripa dešava se kod osoba starijih od 65 godina). Za sada, aktivna imunizacija vakcinama i specifična antivirusna terapija prehlade nisu uvedene u kliničku praksu, dok su kod gripa na raspolaganju i profilaktička primena vakcina i terapija inhibitorima neuraminidaze. Postoji hipoteza da prehlada i grip, pored sličnosti u manifestacijama infekcije, imaju i vezu u međusobnoj regulaciji. Naime, česte prehlade, posebno kod dece, mogle bi mehanizmom virusne interferencije da sprečavaju širenje gripa (18). Prema tome, sa rinovirusima i drugim uzročnicima prehlade treba živeti, a grip, ukoliko je moguće, treba izbegavati, posebno u rizičnim populacijama kao što su mala deca, trudnice i starije osobe.

Literatura

1. Eccles R. Understanding the symptoms of the common cold and influenza. *Lancet Infect Dis* 2005; 5: 718-25.
2. Dolin R. Common viral respiratory infections and severe acute respiratory syndrome (SARS). In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw Hill, New York, 2008.
3. Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *Lancet* 2003; 361: 51-9.
4. Michiels B, Thomas I, Van Royen P, Coenen S. Clinical prediction rules combining signs, symptoms and epidemiological context to distinguish influenza from influenza-like illnesses in primary care: a cross sectional study. *BMC Fam Pract* 2011; 12: 4.
5. Johnson C, Eccles R. Acute cooling of the feet and the onset of common cold symptoms. *Fam Pract* 2005; 22: 608-13.
6. Arroll B. Common cold. *Clin Evid (Online)* 2011; pii: 1510.
7. De Sutter AI, Lemiengre M, Campbell H. Antihistamines for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 Oct 7; (4):CD001267.

8. Corey JP, Houser SM, Ng BA. Nasal congestion: a review of its etiology, evaluation, and treatment. *Ear Nose Throat J* 2000; 79: 690-3, 696, 698 passim.
9. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, Brown KK, Canning BJ, Chang AB, Dicipinigaitis PV, Eccles R, Glomb WB, Goldstein LB, Graham LM, Hargreave FE, Kvale PA, Lewis SZ, McCool FD, McCrory DC, Prakash UB, Pratter MR, Rosen MJ, Schulman E, Shannon JJ, Smith Hammond C, Tarlo SM; American College of Chest Physicians (ACCP). Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 2006; 129 (1 Suppl): 1S-23S.
10. British National Formulary 61. London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, 2011.
11. Eccles R. Efficacy and safety of over-the-counter analgesics in the treatment of common cold and flu. *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 309-19.
12. Perrott DA, Piira T, Goodenough B, Champion GD. Efficacy and safety of acetaminophen vs ibuprofen for treating children's pain or fever: a meta-analysis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 521-6.
13. Dolin R. Influenza. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL et al., editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 17th ed. McGraw Hill, New York, 2008.
14. http://www.who.int/csr/don/2010_08_06/en/index.html
15. http://www.who.int/csr/disease/influenza/2011_02_recommendation.pdf
16. Liang XF, Li L, Liu DW, Li KL, Wu WD, Zhu BP, Wang HQ, Luo HM, Cao LS, Zheng JS, Yin DP, Cao L, Wu BB, Bao HH, Xu DS, Yang WZ, Wang Y. Safety of influenza A (H1N1) vaccine in postmarketing surveillance in China. *N Engl J Med* 2011; 364: 638-47.
17. Harris KM, Maurer J, Kellermann AL. Influenza vaccine--safe, effective, and mistrusted. *N Engl J Med* 2010; 363: 2183-5.
18. Casalegno JS, Ottmann M, Duchamp MB, Escuret V, Billaud G, Frobert E, Morfin F, Lina B. Rhinoviruses delayed the circulation of the pandemic influenza A (H1N1) 2009 virus in France. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 326-9.

Pharmacotherapy of the common cold and influenza

Miroslav M. Savić

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

Acute upper respiratory tract viral infections are frequently manifested through the common cold and influenza, a mainly mild and a potentially life-threatening clinical syndrome, respectively. Cough and fever (>37.8 °C) in an influenza-like illness, especially in the context of an influenza epidemic, suggest the existence of an influenza syndrome. While the available treatments against the common cold are purely symptomatic (alleviation of sore throat, sneezing, rhinorrhoea, nasal congestion, watery eyes, cough, headache, chilliness and fever), the annual seasonal trivalent vaccine and neuraminidase inhibitors are usually effective measures against influenza. It is hypothesized that frequent colds may reduce the likelihood of infection with influenza and hence be protective. In this vein, the complete prevention may be worse than the inconvenience due to illness and it seems reasonable to try and reduce the public health burden of common cold, but surely not eliminate the common colds altogether. In regard to the influenza, the epidemiological experience warn us that the generally positive results of prophylactic and therapeutic measures during the last pandemic (2009-2010) do not preclude the appearance of some newer genetic reassortments of the virus in the future, possibly threatening the whole population.

Keywords: upper respiratory tract infections; respiratory symptoms; vaccination, antiviral drugs
