



VSEBINA

Mateja Logar

Gripa

Cepljenje in pandemski gripa

Lucija Peterlin Mašič, Marija Sollner

Dolenc, Aleš Mrhar

Zastrupitve s paracetamolom: kako učinkovita je zakonodaja v Veliki Britaniji in kakšno je stanje v Sloveniji?

Milena Radoga Bergoč

Posebna opozorila

Nacionalni bilten o zdravljenih Farmakon izdajata Slovensko farmacevtsko društvo in Slovensko zdravniško društvo v sodelovanju z Ministrstvom za zdravje



Slovensko
farmacevtsko društvo



Slovensko
zdravniško društvo

Naslov uredništva:

SLOVENSKO FARMACEVTSKO DRUŠTVO

Dunajska 184A, SI-1000 Ljubljana, SLOVENIA

kontaktna oseba: Jelka Dolinar

tel.: 01 569 26 01

fax: 01 569 26 02

e-mail: jelka.dolinar@sfd.si

Odgovorna urednica: Marija Sollner Dolenc

Pomočnik odgovorne urednice: Matija Cevc

Glavni urednik: Martin Možina

Člani: Milena Bergoč Radoga, Boštjan Debeljak,

Jurij Fürst, Silvo Koder, Mitja Košnik,

Mitja Lainščak, Aleš Obreza, Janez Preželj,

Barbara Razinger Mihovec, Lovro Stanovnik

GRIPA

doc. dr. Mateja Logar, dr. med.

specialistka infektologinja

Klinika za infektivne bolezni

in vročinska stanja

Univerzitetni Klinični center Ljubljana

Gripa je vročinska bolezen s prizadetostjo dihal.

Povzročajo jo virusi influence (gripe) tipa A in B. Genomi virusov influence A in B so segmentirani in razmeroma nestabilni, medtem ko je genom virusa influence C stabilen. Virusi influence A so v primerjavi z virusi influence B antigeno manj stabilni in povzročajo okužbe pri ljudeh in tudi pri drugih sesalcih in pticah. Okužbe z virusi influence A in B lahko potekajo v obliki epidemij. Virus influence C povzroča bolezen, podobno prehladu. Po preboleli boleznii je imunost razmeroma dobra.

Znotraj skupine A in B ločimo še posamezne virusne podtippe. Razlike med podtipi so posledica antigenih razlik v hemaglutininu (HA) in nevraminidazi (NA). S pomočjo HA se virus veže na celično membrano. NA je encim, ki omogoča, da se novonastali virus sprosti iz okužene celice. Za boleznii pri ljudeh so odgovorni trije podtipi HA (H1, H2 in H3) in dva podtipa NA (N1 in N2). Imunost proti tem antigenom, zlasti proti HA, zmanjšuje verjetnost okužbe in ublaži potek boleznii, če se okužimo.

Majhne antigenske spremembe (antigeni zasuk – drift) so posledica mutacij površinskih proteinov HA in NA. Zaradi tega postane virus manj dovzeten za obstoječo imunost. Segmentirana in nestabilnost genoma omogočata prerazporeditev genskega materiala in nastanek večjih antigenih sprememb (antigeni premik – shift) pri virusih influence A. Ko so antigenske spremembe znotraj posameznega podtipa dovolj velike, predhodne okužbe ali cepljenje, ne sprožijo imunosti proti novonastalim,

daljno sorodnim sojem istega podtipa (1-3). Do novega podtipa pride z rekombinacijo genov med ptičjimi in humanimi podtipi virusov influenza A najverjetneje prek svinje kot vmesnega člana (2). Večina ljudi tako nima protiteles proti novemu podtipu. Še slabša je zaščita, če se zamenja HA in se pojavi nov podtip virusa. Če taki virusi niso krožili med ljudmi več let ali celo desetletij, veliko ljudi nima nikakršne zaščite pred novim virusom. Zaradi tega se virus lažje širi, več je okužb, več je zbolelih in težji je potek boleznii (1 - 3).

Spomladi 2009 so se pojavila poročila o prvih bolnikih, okuženih z virusom nove gripe. Povzročitelj je virus influence A H1N1. Devetega maja je bila razglašena globalna epidemija in 11. junija pandemija. Po ocenah svetovne zdravstvene organizacije se bo v dveh letih okužila tretjina svetovnega prebivalstva (4).

Epidemiološke značilnosti

Gripa je sezonska bolezen, ki prizadene vse starostne skupine. Klinično so najpomembnejše okužbe z virusi influence skupine A, ki jim sledijo okužbe z virusi influence skupine B. Okužbe, ki jih povzročajo virusi influence A, so najhujše. Pri teh okužbah so tudi najpogostejše napotitve in zdravljenja v bolnišnicah. Z virusom influence C se okužimo v otroštvu. Praviloma povzroča blago okužbo zgornjih dihal.

Epidemije influence A se pojavljajo vsaki dve do tri leta, epidemije influence B pa na štiri do šest let. Pandemije povzročajo samo virusi iz skupine influence A. Epidemija se začne nenadoma na določenem zemljepisnem področju. Vrh doseže v drugem do tretjem tednu in traja od pet do šest tednov. Na začetku se poveča število okužb dihal pri otrocih. Za tem se poveča število obolelih odraslih s klinično sliko, značilno za gripo. Kmalu se poveča število bolnikov, napotenih v bolnišnice zaradi pljučnice, poslabšanja kronične obstruktivne boleznii ali zaradi poslabšanja

srčnega popuščanja. Poveča se število umrlih zaradi pljučnic. Velika je odsotnost z dela.

Virus influence lahko osamimo pri ljudeh le v času epidemije. V obdobjih med posameznimi epidemijami virusa pri ljudeh ne najdemo. Epidemije se skoraj vedno pojavijo v zimskih mesecih. Navadno zbolijo od 10 do 20 odstotkov ljudi, v določenih starostnih skupinah tudi od 40 do 50 odstotkov. V času epidemije najdemo v populaciji več virusov influence. Najpogosteje najdemo dva različna virusa podtipa A, virus influence A in B ali virus influence A in respiratorni sincicijski virus.

O pandemiji govorimo, kadar se med prebivalstvom pojavi nov tip virusa influence A. Ljudje so za okužbo sprejemljivi, ker nimajo protiteles. Virus se hitro razširi po vsem svetu. Po preboleli gripi postanejo ljudje imuni, zato se mora virus spremeniti. Za ta nekoliko spremenjen virus je določen del ljudi znova dojemljiv, zato lahko spet kroži med prebivalstvom. Nastanka pandemije ni mogoče napovedati. Časovni intervali med doslej znanimi pandemijami so bili zelo različni. Nekaj podatkov o dosežanih pandemijah je zbranih v tabeli.

Virus influence se prenaša s kužnimi kapljicami, ki jih v svojo okolico razširjajo bolniki s kihanjem in kašljanjem. Prenaša se tudi s posrednim stikom s površinami, na katerih so virusi iz izločkov dihal bolnikov. Inkubacija traja od enega do tri dni pri sezonski gripi (1 - 3) in en do štiri dni, izjemoma sedem dni, pri novi gripi (4, 5). V izločkih zgornjih dihal bolnikov z gripo so virus influence dokazali šest do sedem dni po začetku bolezni, virus influence B pa še 14 dni od začetka bolezni (2).

Patogeneza

V času inkubacije se virus influence razmnožuje v ciliarnih celicah dihal-

nega epitelija zgornjih dihal. Podvojitveni cikel traja od štiri do šest ur. Celice, v katerih se virusi razmnožujejo, propadejo. Virusi se sprostijo s celice in lahko okužijo sosednje celice. Virus influence prizadene predvsem ciliarne epitelijske celice v sapniku in zgornjih dihalnih poteh. Zaradi vnetja se začnejo luščiti epitelne celice. Da se epitelij funkcionalno obnovi, lahko traja tudi do dva tedna. Kadar pride do pljučnice, se uniči epitelij v pljučnih mešičkih in nastanejo hialine membrane. Sistemski znaki okužbe so predvsem posledica povečane koncentracije različnih citokinov.

Klinična slika

Bolezen se začne nenadoma z mrazem, mrzlico, glavobolom, utrujenostjo, bolniki tožijo zaradi hudih bolečin v mišicah in križu. Za tem se lahko pojavijo še pekoče bolečine v očeh, hripavost in suh kašelj. Telesna temperatura je do 40 °C. Suh kašelj spremljajo bolečine za prsnico in pekoče bolečine v žrelu. Bolniki nimajo teka, lahko tudi bruhamo. Otroci imajo na začetku pogosto tudi drisko in precej hude bolečine v trebuhu. Telesna temperatura je navadno stalno visoka in traja od tri do štiri dni.

Pri kliničnem pregledu najdemo pri bolnikih pordele veznice, pordele sluznico v nosu in ustih. Pri približno eni tretjini slišimo nad pljuči pike in piske. Povečane so lahko vratne bezgavke.

Bolezen po navadi traja en teden. Potek bolezni pri otrocih je praviloma lažji.

Virus influence B povzroča podobno klinično sliko, vendar je potek bolezni večinoma blažji (1 - 3).

Potek nove gripe je podoben kot pri klasični gripi. Bolezen se začne nenadoma s slabim počutjem, visoko

vročino, suhim kašljem, glavobolom, bolečinami v žrelu, mišicah in sklepih. Tudi odrasli bolniki bistveno pogosteje kot pri klasični gripi tožijo zaradi bolečin v trebuhu, imajo drisko in bruhamo (4, 5).

Težji potek gripe pričakujemo pri nosečnicah, bolnikih s presnovnimi motnjami, kroničnih ledvičnih, pljučnih, srčno-žilnih bolnikih, bolnikih z okvarjeno imunostjo, starejših od 65 in mlajših od dveh let. Pri teh bolnikih je temperatura navadno dalj časa povišana, zapleti so pogostejši. Tudi okrevanje je dolgotrajnejše.

Zapleti

Najpogostejši zaplet pri gripi je pljučnica. Razvije se lahko primarna virusna ali sekundarna bakterijska pljučnica. Za primarno virusno pljučnico je značilno, da splošni znaki gripe ne izzvenijo, telesna temperatura je ves čas povišana, pojavijo se dispnea, hipoksija s cianozo, razvije se sindrom akutne dihalne stiske (ARDS). Fizikalni izvid in rentgenska slika pokazeta predvsem prizadetost pljučnega intersticija, spremembe so praviloma obojestranske. Virusna pljučnica je pogostejša pri bolnikih s pridruženimi kroničnimi boleznimi in nosečnicah v zadnjem trimestru nosečnosti.

Sekundarna bakterijska pljučnica se večinoma pojavi proti koncu akutne okužbe z virusom influence. Telesna temperatura znova naraste, bolniki pogosto produktivno kašljajo, izkašljaj je gnojen, v njem lahko dokažemo levkocite in bakterije. Najpogostejši povzročitelji so pnevmokoki. Pogost povzročitelj bakterijske pljučnice po gripi so tudi stafilokoki.

Drugi pogosti zapleti pri gripi so krup, poslabšanje kronične obstruktivne pljučne bolezni, miozitis z mioglobinurijo (prizadene predvsem otroke), miokarditis in perikarditis. Nevrološki zapleti so redki, razvije se lahko encefalitis, transversalni mielitis in Guillain-Barréjev sindrom (1 - 3).

Najpogostejši zaplet nove gripe je poslabšanje osnovne kronične bolezni. Zapleti v območju zgornjih dihal se kažejo kot vnetje obnosnih votlin in srednjega ušesa. Tako kot pri sezonski gripi lahko tudi pri novi gripi zbolimo za primarno

Tabela: Zadnje pandemije influence A

Leto	Interval (leta)	Podtip	Potek pandemije
1889	-	H3N2	srednje hud
1918	29	H1N1	hud
1957	39	H2N2	hud
1968	11	H3N2	srednje hud
1977	9	H1N1	blag
2009	32	H1N1	?

virusno in sekundarno bakterijsko pljučnico. Glede na dosedanje podatke so sekundarne bakterijske pljučnice manj pogoste kot pri klasični sezonski gripi (4).

Pri okužbah z virusom influence A in B in sočasnem jemanju acetilsalicilne kisline so opažali tudi pojav Reyevega sindroma. Pojavlja se pri otrocih med drugim in 16. letom, zato otrokom in mladostnikom odsvetujemo jemanje acetilsalicilne kisline (2, 3).

Diagnoza

Na gripo pomislimo glede na klinično sliko in epidemiološke podatke. Diagnozo potrdimo z dokazom virusa v izločkih zgornjih dihal. V rutinski diagnostiki največ uporabljamo bris nosno-žrelnega prostora. Za hitro določitev virusa influence uporabljamo indirektno imunofluorescenčno metodo in metodo verižne reakcije s polimerazo. Virus lahko osamimo na tkivni kulturi. Serološke preiskave nimajo pravega mesta pri diagnostiki akutne okužbe (1 - 5).

Potek bolezni

Prognoza je pri večini bolnikov dobra. Bolezen izzveni brez zdravljenja v približno sedmih dneh in ne pušča trajnih posledic. Ocenjujejo, da je smrtnost pri sezonski gripi približno en odstotek. Ogroženi so predvsem bolniki, starejši od 65 let ali mlajši od dveh let, ljudje s kroničnimi srčnimi, pljučnimi, ledvičnimi boleznimi, bolniki s sladkorno boleznijo, malignomi, živčno-mišičnimi boleznimi in nosečnice (1 - 3).

Po dosedanjih podatkih so imeli težji potek nove gripe bolniki s pridruženimi kroničnimi boleznimi (astma, KOPB, okvarjena imunost, srčno-žilne bolezni, kronične ledvične bolezni, živčno-mišične bolezni), otroci mlajši od pet let, ljudje starejši kot 65 let, bolniki z indeksom telesne teže > 30 in nosečnice. Bolniki iz teh skupin so pogosteje potrebovali tudi zdravljenje v intenzivnih enotah. V primerjavi s sezonsko gripo je več otrok potrebovalo bolnišnično zdravljenje. Večina otrok je imela pridružene osnovne bolezni. Med bolniki, ki so potrebovali bolnišnično zdravljenje, je bila umrljivost sedem odstotkov (6). Natančnih podatkov, kakšna bo smrtnost zaradi nove gripe v celotni populaciji, še ni.

Zdravljenje.

Zdravljenje gripe je predvsem simptomatsko. Bolnikom svetujemo naj počivajo, pijejo zadosti tekočine. Za lajšanje bolečin v sklepih in mišicah svetujemo analgetike, za zniževanje vročine antipiretike. Pri težjem poteku bolezni in pri skupinah ljudi, kjer pričakujemo težji potek, uporabljamo tudi protivirusna zdravila (5). Za zdravljenje gripe uporabljamo predvsem zaviralce NA. Zaradi zavore NA se virusi ne morejo sprostiti z okužene celice, v kateri so se razmnoževali. Tako se omeji širjenje virusa. Zaviralci NA so učinkoviti proti virusom influence A in B (4). Svetujejo, da jih začnemo uporabljati čim prej, najbolje 48 urah od začetka težav (4, 6). Z uporabo zaviralcev NA skrajšamo potek in omilimo potek bolezni. Registrirana sta dva zaviralca NA: oseltamivir, ki je v obliki tablete, in zanamivir, ki se uporablja v obliki inhalacijskega praška. Z obema pripravkoma zdravimo dvakrat na dan pet dni (4).

Preprečevanje.

Najučinkovitejše pri preprečevanju gripe je cepljenje. Cepivo mora vsebovati antigene virusov, ki tisto sezono krožijo med prebivalstvom. Vsako leto pripravijo novo cepivo. Zadosten imunski odgovor po cepljenju z inaktiviranim cepivom dosežemo pri 70–90 odstotkov cepljenih, mlajših od 65 let in 30–70 odstotkov starejših od 65 let. Zaščita traja od tri do šest mesecev. Cepiti se moramo vsako sezono pred začetkom pojavljanja gripe. Cepljenje priporočamo vsem, ki imajo večjo verjetnost, da bodo zboleli ali imajo tveganje za hujši potek bolezni. V te skupine sodijo:

- delavci, zaposleni v zdravstvu, gasilci in policisti,
- bolniki s kroničnimi boleznimi (srce in ožilje, pljuča, ledvice, presnovne in metabolne bolezni),
- otroci, ki so na dolgotrajni terapiji s salicilati,
- bolniki z imunskimi pomanjkljivostmi,
- bolniki na dolgotrajnem zdravljenju s kortikosteroidi,
- starejši od 65 let,
- nosečnice v drugem in tretjem trimestru nosečnosti.

Otroke do tretjega leta in bolnike z okvarjeno imunostjo cepimo z dvema

odmerkoma cepiva, vse druge z enim odmerkom (1 - 3).

Na voljo je tudi monovalentno cepivo, ki vsebuje inaktiviran virus influence A H1N1. Za zaščito starejših zadošča en odmerek cepiva. Za otroke do desetega leta in bolnike z oslabiljeno imunostjo svetujejo cepljenje z dvema odmerkoma cepiva, v razmiku vsaj treh tednov. Skupine ljudi, ki jim svetujemo cepljene proti novi gripi, so podobne kot za cepljenje proti sezonski gripi (5).

Za zaščito pred gripo lahko uporabimo tudi zaviralce NA. Tako oseltamivir kot zanamivir dajemo 10 dni enkrat na dan po stiku z bolnikom z gripo. Za to se odločimo pri ljudeh, ki se ne smejo cepiti proti gripi, ali pri tistih, ki se niso cepili in je pričakovati težji potek gripe (4).

Literatura

1. Treanor JJ, Influenza virus. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone; Philadelphia 2000; 1823–1848.
2. Marolt-Gomišček M. Influenca – gripa: In Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A, eds. Infekcijske bolezni. Tangram, Ljubljana 2002; 381–386.
3. Clarke IM, Bromberg K. Human respiratory viruses. In: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious diseases. Mosby; London 1999; 8/9. 1–16.
4. <http://emedicine.medscape.com/article/219557-print> . Dostopano 13. novembra 2009.
5. <http://emedicine.medscape.com/article/1673658-overview>. Dostopano 13. novembra 2009.
6. Jain S, Karmimoto L, Bramley AM, et al. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April/June 2009. N Engl J Med 2009; 361:1935–1944.

CEPLJENJE IN PANDEMSKA GRIPA

*Prispevek pripravil
Inštitut za varovanje zdravja*

V zimskem času smo že kar navajeni, da med prebivalstvom kroži virus gripe. Toda letos je verjetnost, da bomo zboleli, še večja kot navadno. Virusu sezonske gripe se je namreč pridružil še virus pandemske gripe. Gre za akutno okužbo dihal, ki jo povzroča virus gripe A (H1N1)v. Ker se naš imunski si-