

Nové léky, nové viry,
dobře známé bakterie

(Von neuen antiviralen Medikamenten, neuen Viren und altbekannten Bakterien)

Flückiger U. Schweiz Med Wochenschr, Vol.129, 1999, č.51/52, s.2005-9

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Na rozdíl od antibiotik, u nichž není v dohledu žádná nadějná inovace, byla paleta léků rozšířena o nový typ antivirotik proti chřipkovým virům. Nadějně jsou také prvé výsledky testů s antivirotikem proti pikornavirům, k nimž patří enteroviry a rinoviry. Zatím je málo poznatků o možnosti vzniku a mechanismu resistance na tato nová antivirotika. Zdá se však, že podobně jako bakterie i viry se stávají resistantní na častěji užívané preparáty.

Další potíží je při chřipkových a enterovirových onemocněních jejich včasná diagnostika. Stávající možnosti izolace viru nebo expresní metody využívající metodu PCR (reakce polymerázového řetězení), jsou pro praxi také zdlouhavé a zejména drahé. Existuje tedy reálné nebezpečí, že mnoho pacientů bude novými antivirotiky léčeno zbytečně.

Inibitory neuraminidázy

Proti chřipce A i B máme účinné a bezpečné vakcíny. Přesto řada lidí z různých důvodů očkování odmítá. Nová antivirotika jsou pro ně alternativou ochrany, která se uplatní i u osob, u nichž imunizace nebyla dostatečná.

Každý rok v zimním období cirkulují na severní polokouli chřipkové viry, jejichž kmeny vyvolávají menší či větší epidemie. V nich onemocní 10-20% populace, ale až 50% osob ze skupin nejvíce ohrožených chřipkou. K nim patří osoby starší 65-ti let, pacienti s nemocemi plic, srdce nebo ledvin, diabetici a osoby se sníženou odolností (infekce HIV, léčba steroidy). Ročně umírá ve Švýcarsku na chřipku 600 - 1000 lidí. Sociálně-ekonomický dopad chřipky je veliký.

Virus chřipky má na povrchu dva pro jeho patogenitu důležité glykoproteiny, hemagglutinin (H) a neuraminidázu (N). Zatím co chřipkové viry kolující mezi ptáky mají 9 různých hemagglutininů (H1-9) a neuraminidáz (N1-9), kmeny infikující lidi mívají jen 3 hemagglutiny (H1-3) a 3 neuraminidázy (N1, N2 a N8). Ptačí kmen viru chřipky H5N1, který koncem r.1997 způsobil v Hongkongu smrt 18 lidí a vyvolal obavy z pandemie, vedl k hromadné likvidaci slepic v Hongkongu a jižní Číně. Pro lidi je patogenní jen při přímém kontaktu s drůbeží. Nebyl dosud ani prokázán jeho interhumánní přenos a proto SZO upustila od přípravy vakcíny proti tomuto kmenu viru chřipky. Následkem drobných mutací glykoproteinů (posun-drift) vznikají každoročně nové subtypy, proti nimž je imunita jen částečná a chřipkou lze onemocnět každý rok. Při tzv. antigenním skoku (shift) dochází k větší mutaci s rizikem pandemického šíření kmene s odlišným glykoproteinem. Takové pandemie jsou známy z let 1918 (španělská chřipka způsobená kmenem H1N1), 1957 (asijská chřipka, H2N2) a 1968 (hongkongská chřipka, H3N2). Španělská chřipka usmrtila 20 milionů lidí, to je více, než kolik padlo vojáků v 1. světové válce.

Základem prevence chřipky je každoroční očkování vakcínou s vysokým protektivním účinkem a malými nežádoucími reakcemi. Obvykle jde jen o nevelké bolesti v místě vpichu. Jedinou kontraindikací tohoto očkování je přecitlivělost na bílkoviny slepic. Neměly by se ani očkovat osoby, které podstoupily pro ni desensibilizaci. Obavy ze zhoršení stavu HIV-pozitivních osob po očkování proti chřipce, následkem "vyšší virové nálože", jsou po zavedení vysoce účinných antiretrovirotik zbytečné a proto by také všechny HIV-pozitivní osoby měly být každý rok přeočkovány

Z léků proti chřipce byl dosud nabízen jen Amantadin a Rimantadin. Amantadin působí jen proti chřipce A a má dosti nežádoucích reakcí. Proto se u chřipky příliš neuplatnil. Na podzim roku 1999 přišlo na trh k léčbě a profylaxi chřipky antivirotikum zcela nového typu: inhibitor neuraminidázy. ZANAMIVIR (Re-lenza⁰) je topicky působící inhalační preparát, který se aplikuje do hrtanu. OSELTAMIVIR (Tamiflu⁰) je orální preparát.

Neuraminidáza je důležitá jednak pro replikaci viru, jednak pro výstup viru z infikované buňky. V pokusech na zvířatech i v prvých klinických studiích se prokázalo, že nový lék působí na chřipku A i B. Účinnost inhalace Zanamiviru byla prokázána několika studiemi. Dvě až čtyři inhalace preparátu po dobu 5 dnů byly ověřovány u 1256 pacientů, z nichž u 57 % byla laboratorně prokázána infekce viry chřipky. Zanamivir mírnil projevy nemoci u pacientů s horečkou i bez ní. Účinek byl větší ve skupině pacientů s vyšším rizikem onemocnění a úmrtí na chřipku. Potíže ustupovaly až o tři dny dříve, než v kontrolní skupině dostávající placebo. Jiná studie prokázala vhodnost profylaxe chřipky Zanamivirem. Jedna dávka preparátu denně, podávaná zdravým dobrovolníkům po 4 týdny, je zcela ochránila před chřipkovým onemocněním. Oseltamivir (Tamiflu⁰) je první orálně podávaný inhibitor neuraminidázy. V zažívacím traktu se snadno vstřebává, jeho biologická využitelnost je 80 %. Ve studii byla ověřena jeho terapeutická i profylaktická účinnost vůči infekci viry chřipky. V dosud provedených studiích měly inhibitory neuraminidázy jen málo nežádoucích reakcí, jejichž výskyt byl srovnatelný s placebem. Po Oseltamiviru se může objevit nevolnost a průjemová stolice. Trvání nemoci se zkrátí o 1-2 dny, počet komplikací je nižší asi o 28%, pneumonií až o 40%. Důležité však je, aby oba preparáty byly podány co nejdříve po objevení se známek chřipky nejpozději do 36-48 hodin. Chybící možnost rychlé diagnostiky chřipky však představuje riziko, že preparáty budou předepisovány mnoha pacientům s jinými virovými ARO.

V příštích letech se dostanou na trh další inhibitory neuraminidázy a bude více poznatků o tom, u kterých nemocných se uplatní nejvíce. Zatím je jen několik pozorování o účinnosti u dětí, velmi starých osob a v rizikových skupinách. Bohužel i proti novým preparátům existují resistantní kmeny chřipkových virů. Inhibitory neuraminidázy nenahradí očkování, které je potřebné zejména u osob z rizikových skupin.

Enterovirus 71 a nové antivirotikum (PLECONARIL)

Většina enterovirových infekcí má lehký průběh se spontánní úzdavou. Enterovirus 71 (E71) je původcem nemoci nohou,rukou a ústní sliznice. Může však vyvolat také neurologické příznaky od aseptické meningitidy až po obrny, podobající se poliomyelitidě

Před nedávnem byla popsána epidemie E71 na Tajvanu (*SMD č. 25*). Enterovirózy se řadí k nemocem "špinavých rukou", s fekálně-orálním přenosem, možný je však i přenos infekčním aerosolem. Jen málo je prozkoumána patogenita enterovirů a promořenost populace. Zatím se neví, zda tajvanskou epidemii vyvolal kmen s vysokou neurotoxicitou, nápadný byl relativně velký počet pacientů s rombencefalitidou (postižení mozečku, mostu a prodloužené míchy). Teprve další molekulární a biologická charakteristika izolovaných kmenů E71 objasní tyto zvláštnosti.

Prvý lék působící na pikornaviry (entero- a rhinoviry) byl veřejnosti představen na kongresu a nedávno i v odborném tisku. PLECONARIL je orální preparát s dobrým průnikem do CNS a do nosohltanové sliznice. Preparát byl dosud zkoušen u 1700 pacientů. U dospělých s virovou meningitidou zkracoval lék bolesti hlavy o dva dny. Děti se uzdravily o tři dny dříve proti kontrolní skupině s placebem. Pokud se tato první pozorování potvrdí, byl by to velký pokrok v ošetřování pikornavirových onemocnění. O možném vývoji resistance proti tomuto preparátu se zatím neví.

Streptokokové faryngitidy

Streptokoky skupiny A vyvolávají řadu nemocí, mezi nimi i streptokokovou faryngitidu. Je známo, že revmatická horečka je pozdní následek po streptokokové angíně. Terapie penicilínem prakticky zabránila vzniku nových onemocnění revmatickou horečkou. PNC však musí být aplikován do 9 dnů po začátku nemoci. Jeho podání po 10 dnů je účinnější, než léčba trvající jen 5 dnů. V sedmdesátých a osmdesátých letech byly popsány neúspěšné snahy o eradikaci streptokoků a jejich chronického nosičství pomocí PNC. K vymizení revmatické horečky (RH) nepochybně přispěl PNC ale k poklesu i jiných závažných streptokokových infekcí (např. spály) došlo již před zavedením PNC terapie. Není jasné, proč v r. 1987 vznikla u školáků v Utahu epidemie RH. Také v amerických vojenských střediscích po ukončení penicilinové profylaxe vznikla onemocnění RH. Současně jsou z různých částí světa hlášeny těžké streptokokové infekce - nekrotizující fasciitis. Příčina těchto změn není dodneska objasněna. Uvažuje se o souvislosti kmenů s určitým M-typem streptokoka (*M-protein je obalová bílkovina, podle níž lze streptokoky členit do 80 skupin*) a/nebo s produkcí pyrogenních exotoxinů. Je třeba též uvést, že incidence RH klesla jen na Západě. Jinde představuje RH stále závažný, velký problém. Například výskyt RH mezi domorodými Australany za rok je 651/100.000 obyvatel, zatím co u obyvatel amerického Baltimoru je 0,5/100.000. Nemáme však žádný marker k včasnému rozpoznání cirkulujících revmatogenních kmenů. Proto experti na streptokokové nákazy doporučují léčit horečnaté nemoci s bolestmi v krku, zvětšenými krčními uzlinami a s nálezem streptokoků skupiny A i nadále antibiotiky. Standardní terapie spočívá v podání V-PNC nebo Amoxicillinu (u dospělých se lépe vstřebává) po dobu 10 dnů. Při alergii na PNC, chybí-li však anafylaxe, lze podat i cefalosporin. Cefalosporiny jsou však dražší a mají se předepisovat jen v příslušných indikovaných situacích. Protože u streptokoků skupiny A postupně narůstá resistance na makrolidy, neměla by již být tato antibiotika ordinována při angínách. Ověřen byl klinicky dobrý efekt desetidenní terapie Clarithomycinem, nebo pětidenního podávání Azitromycinu.

Poznámky překladatele:

Naše vlastní zkušenosti se chřipkovými antivirotiky Amantadinem a Remantadinem, získané během několika let v rámci výzkumu prevence virových ARO, potvrzují pozorování uvedená v přeložené práci. Měli jsme k dispozici pokusnou šarží Amantadinu čs. výroby (VÚEF Praha) a několik šarží sovětského Remantadinu. Oba preparáty byly užívány jak u mladistvých (studenti, učni), tak u zdravých dospělých (pracovníci několika závodů). Amantadin měl vyšší výskyt nežádoucích reakcí (nausea, zvracení, závratě, bolesti hlavy aj.), kdežto u Remantadinu byl výskyt těchto reakcí jen nevýznamně vyšší než v kontrolní skupině. Bylo však pozorováno snížení koncentrace a pozornosti (studenti, řidiči), proto byl příbalový leták Remantadinu doplněn o upozornění, že u této skupiny osob má být Remantadin podáván jen opatrně. Remantadin má proti Amantadinu velkou výhodu i ve větší toxické dávce. Terapeutické zkušenosti s Remantadinem mám nepočtené, ale vždy u chřipky vynikající. V překladu uvedené zkrácení chřipkových potíží se zdá bezvýznamné. Při desetitisících nemocných však už i jediný den představuje velkou úlevu. O inhibitory neuraminidázy se tehdy uvažovalo jen jako o teoretické možnosti profylaxe chřipky. Bylo by jistě zajímavé a užitečné zopakovat naše starší výzkumné práce za použití inhibitorů neuraminidázy. Jsou však zcela jiné poměry.

Enterovirus 71 u nás asi také cirkuluje (stejně jako v Bulharsku nebo Maďarsku), ale asi to není ten kmen s vysokou virulencí a neurotropií. Vzhledem k ceně Pleconarilu a našim finančním možnostem sotva budeme mít možnost v dohledné době preparát u nás vyzkoušet.

Práce různých expertů na streptokokové nákazy upozorňují na cyklický výskyt nálezů vyvolávaných streptokoky skupiny A. Ten nejspíš souvisí s poklesem jejich virulence a s častou likvidací kmenů s vyšší patogenitou antibiotiky. Přesto se zdá, že nastává doba, kdy právě tato skupina bakterií bude představovat u lidí velké nebezpečí. Dovedete si představit, co by se způsobily kmeny resistantní vůči PNC? Naštěstí je to jen utopie, ale nikdy se prý nemá říkat - nikdy.