

Virová ARI

Hayden F G: Emerging Importance of the Rhinovirus

Monto A S: Epidemiology of Viral Respiratory Infections

Gwaltney J M: Clinical Significance and Pathogenesis of Viral Respiratory Infections

Gwaltney J M Jr.: Viral Respiratory Infection Therapy: Historical Perspectives and Current Trials

The American Journal of Medicine, Vol. 112 (6A), 2002, Suppl., s. 1S-40S

Volně přeložil a značně zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Úvod

Akutní respirační infekt (ARI) postihuje děti tři až osmkrát ročně. Častěji onemocní děti předškolního věku, incidence ARI s narůstajícím věkem postupně klesá a u dospělých bývají dvě až čtyři onemocnění ročně. Ve studii zorganizované roku 1996 Národním střediskem zdravotnické statistiky USA bylo ohlášeno 62 miliony případů ARI, které si vyžádaly lékařské ošetření. Bylo zjištěno, že tzv. nachlazení provázelo 148 milionů dní omezené aktivity nemocných, asi 20 milionů dnů pracovní neschopnosti, 22 miliony dnů školní absence a asi 45 milionů dnů upoutání na lůžko. Náklady na tato onemocnění činily odhadem více než 3,5 miliard US dolarů. Nemalou část nákladů představovala cena antibiotik, které nejsou u ARI indikovány a navíc jejich podávání zvyšuje výskyt antibiotikorezistentních bakterií.

Nejčastějším původcem ARI jsou rhinoviry, podílející se každý rok asi na polovině případů ARI. Není proto divu, že se intenzivně hledají a zkoumají nová antivirotika proti rhinovirům.

V čeledi Picornavirus jsou významní původci ARI, především rhinoviry s více než 100 serotypy, a enteroviry se zhruba 70 antigenními typy. Podíl rhinovirů na ARI činí asi 50 %, podíl enterovirů asi 5-15 %. Podle studie Greenberga bylo však zjištěno, že 75 % izolovaných původců ARI patří ke rhinovirům, následovaly viry parainfluenzy a koronaviry. Chřipkové viry se uplatňovaly v letech s častějším výskytem chřipkových epidemií.

Rhinoviry jsou nejen původci ARI, ale také vyvolávají komplikace onemocnění horních a dolních cest dýchacích. U dětí je to zvláště zánět středouší a obličejových dutin, pak exacerbace astmatu a jiných nemocí dýchacích cest, jako je chronická obstrukční nemoc plic (COPD) a cystická fibróza. U kojenců a malých dětí, ale i u starých a imunokompromitovaných osob, působí rhinoviry závažná onemocnění dolních cest dýchacích.

Laboratorní průkaz virových původců ARI není jednoduchý, proto je vyšetřován jen malý podíl nemocných. Nedávno vyvinutou techniku reakce polymerázového řetězení (PCR), která je pro detekci rhinovirů nejcitlivější, dosud provádí jen výzkumné laboratoře.

Jednou z možností jak ovlivnit výskyt rhinovirových onemocnění je vývoj specifické vakcíny. Tato možnost je však s ohledem na více než 100 serotypů rhinovirů jen stěží reálná. Ve středu zájmu je proto výzkum antivirotik s účinkem na rhinoviry. Patogeneza rhinovirové ARI je dána imunitní reakcí hostitele na virus. Proto jako nejslibnější lék se jeví kombinace antivirotika s látkou s protizánětlivým účinkem. Ve studiích byl již prokázán preventivní i terapeutický účinek takových preparátů, podaných před expozicí, nebo krátce po začátku nemoci

Epidemiologie virových ARI

Ze všech hlášených akutních onemocnění jsou ARI nejčastější. Častěji se však hlásí jako chřipka, takže ve statistikách je dg chřipky nadhlášena, kdežto ostatní „nachlazení“ jsou podhlášena. Spolehlivější informace poskytují epidemiologické studie výskytu ARI, kterých je nemálo, zejména od doby, kdy bylo možné laboratorně ověřit etiologii nemoci.

Ve známé Clevelandské longitudinální studii (1984-1957) bylo sledován výskyt ARI u 100 rodin pomocí každotýdenních návštěv speciálně vyškolených pracovníků. Ty zapisovaly projevy nemoci a odebíraly vzorek krve k serologickému průkazu původce nemoci. Ukázalo se, že nejčastěji jsou nemocné malé děti do 4 let věku a výskyt ARI postupně klesá se zvyšujícím se věkem. Zejména děti docházející do předškolních zařízení zavlékaly ARI do rodin, méně často se takto uplatňovaly matky a málokdy otcové rodiny.

Větší epidemiologická studie z Tecumseh (Michigan), v níž bylo sledováno asi 1000 obyvatel, probíhala ve dvou fázích: první trvala od roku 1965 do 1971; druhá pokračovala od roku 1976 do 1981. Údaje o výskytu ARI byly získávány prostřednictvím týdně zasílaných dotazníků s uvedením dne začátku nemoci. Od nemocných byl odebrán materiál na kultivaci původce nemoci a vzorek krve na serologické vyšetření. S výjimkou prvních třech let života onemocněly ARI častěji ženy než muži. U obou pohlaví, ale více u žen, incidence ARI stoupla ve věku 20-29 let, což lze vysvětlit častější expozicí členů rodiny malým dětem s ARI. Význam této expozice ještě doložila vyšší incidence ARI u žen z domácnosti, než u žen docházejících do práce, nebo než u mužů. Ukázalo se také, že v rodinách s nižšími příjmy je vyšší výskyt ARI, což je asi následek horšího bydlení a většího počtu spáčů v jedné ložnici. Den vzniku nemoci také souvisel s docházkou dětí do školy. Nejméně často ARI vznikala uprostřed týdne, což při obvyklé inkubaci 2-4 dnů odpovídá přenosu infekce ve škole.

Tato studie potvrdila typický sezónní výskyt ARI. Respirační syncytiální virus (RSV) a viry chřipky se nejčastěji vyskytovaly v období zimy a časného jara. Viry parainfluenzy se vyskytovaly po celý rok, prevalovaly však nejvíce koncem podzimu a začátkem zimy. Rhinoviry vyvolávaly ARI během celého roku, nejčastěji na podzim a na jaře. Podzimní nahromadění rhinovirových infekcí souviselo s návratem dětí do škol. Tyto infekce jsou ve vývojových zemích po celý rok nejčastější, k čemuž přispívá snadný přenos mezi dětmi, žijícími v početných rodinách.

Přenos rhinovirových infekcí

Původci ARI nemají stejnou schopnost vyvolat infekci a šířit se. Způsob přenosu rhinovirů byl dlouho předmětem dohadů. Teprve výsledky epidemiologických studií vedly k objasnění cest přenosu. Např. chřipkové viry se přenáší vzdušnou cestou, tj. aerosolem i většími kapkami. Předpokládalo se, že nemoci z nachlazení se přenáší jen většími kapkami nosohltanového sekretu. Pokusně však bylo prokázáno, že přenos rhinovirů je možný inokulací sekretů infikovaných osob do nosu, nebo do očí dobrovolníků. Nezodpovězená je dosud otázka, zda se rhinoviry přenáší hlavně přímým, či nepřímým stykem.

Gwaltney a Hendley zjistili, že rhinoviry mohou přežívat mimo dýchací cesty a že je lze přenést kontaminovanými prsty do nosu. V pokusech na dobrovolnících z viržinské university v Charlottesville prokázali, že osoby přicházející do styku s kontaminovanými předměty (hrací karty), nebo s prsty nemocných ARI, se velice často infikovaly po dotyku svého nosu nebo očí svými kontaminovanými prsty. Ukázalo se, že tomuto přenosu lze zabránit desinfekcí kontaminovaných povrchů, nebo aplikací jodových preparátů na prsty. Přenos kapénkami sekretů nebyl významný. Naopak Dick a jiní z university ve Wisconsinu zjistili, že inokulace není pro přenos rhinovirů nutná a že se přenáší kapénkami sekretu z horních cest dýchacích.

Nepochybně se v běžném životě uplatňují oba mechanismy přenosu rhinovirů. Bylo by asi pošetilé očekávat, že samotná dezinfekce rukou zabrání přenosu. Máme dostatek poznatků o tom, že těsný styk se zdrojem nákazy, zejména v rodině, je podstatou akvirační rhinovirové infekce.

Epidemiologická závažnost různých serotypů rhinovirů

Velký počet serotypů rhinovirů vedl ke zjištění, že sezónní nahromadění jimi vyvolávaných ARI je ve skutečnosti výsledkem nakupení malých epidemií působených řadou serotypů, ale s obdobnou cestou přenosu. Bylo možné dokázat, že i v téže rodině může najednou cirkulovat víc než jeden serotyp rhinovirů, což svědčí o jejich zavlečení do rodiny různými zdroji. Postupně se zjistilo, že počet serotypů, aktuálně cirkulujících v populaci, je poměrně stálý. I když existují běžně cirkulující serotypy rhinovirů, ty se časem obměňují. A to je další důvod, proč specificky účinné antivirotikum může mít pro kontrolu rhinovirových ARI větší význam než vakcína.

Patogeneze rhinovirových ARI

K nákaze dochází po proniknutí rhinoviru na sliznici nosu, nebo oční spojivky. Virus se váže na receptory nosohltanových buněk hostitele pomocí intercelulární adhesní molekuly-1 (ICAM-1). Následující replikace viru uvolňuje mediátory zánětu a aktivuje neurogenní změny vedoucí k projevům nemoci. Symptomy nemoci se objeví během 10-16 hodin po proniknutí viru do nosu a vrcholí ve 2.-3. dnu nemoci. V typickém případě trvají týden, ale až u 25% nemocných mohou trvat i déle. Vzhledem k rychlému rozvoji nemoci je pro potlačení replikace viru a nemoci nezbytná včasná terapie. Ta může také snížit riziko dalšího přenosu infekce.

Terapie akutních respiračních infekcí

Snahy o zmírnění potíží při nemocech z nachlazení jsou mnohem starší než novější poznatky o jejich virové etiologii. Dnešní symptomatické léky poskytují nemocným určitou úlevu, ale účinná léčba vyžaduje specifické antivirotikum. Projevy nemoci nejsou dány jen cytopatogenním účinkem viru, ale také aktivací mechanismů časného zánětu. Té však samotné antivirotikum nezabrání. Jako optimální k léčbě virových ARI se proto jeví kombinace specifického antivirotika se selektivní protizánětlivou složkou.

V poslední době se zkouší léčba nachlazenin vycházející z nových poznatků. Je založena na solubilní intercelulární adhesní molekule-1 (ICAM-1), která by měla zabránit vazbě rhinoviru na receptory buněk sliznice a na dalších, nově zjištěných látkách, které se vážou na kapsidu viru, nebo inhibují jeho proteázy a interferují tak s replikací viru. Ověřuje se také antivirové působení interferonu, známého od šedesátých let 20. století.

Terapie symptomů ARI spočívá v aplikaci preparátů, které projevy nemoci více či méně tlumí. Jsou to látky snižující překrvení sliznice, s účinkem anticholinergickým, antihistaminovým a nesteroidní antiflogistika. Chybí dostatečně účinné preparáty, které by rozpouštěly, nebo uvolňovaly hleny.

Hlavním cílem vývoje je však objevení skutečně účinného antivirotika vůči virům, vyvolávajícím ARI. Počáteční naděje, že takovým lékem by mohl být interferon, se ve studiích nepotvrdily. I když při profylaktickém podávání účinkuje jak na experimentální, tak na přirozeně vzniklou infekci, jeho delší podávání vede k dráždění nosní sliznice. Léčebný účinek interferonu na manifestní onemocnění je slabý. ICAM-1 byl několikrát denně aplikován do nosu profylakticky i terapeuticky. Zmírňoval závažnost průběhu experimentální

rhinovirové infekce, ale celkový efekt byl slabý. Testovány jsou i dva další antirhinovirové preparáty. Je to Pleconaril, který se váže na kapsid rhinoviru a inhibitor proteázy AG7088. Zatím co výsledky testování AG7088 ještě nebyly publikovány, podávání Pleconarilu zkracovalo průměrné trvání nemoci ze 7,3 na 6,3 dny a skóre všech symptomů kleslo o 19 %. Jeho podávání provázely poruchy zažívání, vzestup hodnoty cholesterolu v krvi a u žen poruchy menstruace.

Nejnovější směr terapie virových ARI představuje kombinace antivirotik s látkami, které blokují zánětlivé změny provázející nemoci z nachlazení. V jedné z prvních experimentálních studií byly získány příznivé výsledky s kombinací intranazálně podávaného interferonu spolu s ipratropiem (*selektivní β_2 -sympatomimetikum*) a orální aplikací naproxenu (*NSA*). V nedávné randomizované, kontrolované, dvojmo zaslepené studii u experimentálně infikovaných dospělých léčili nemocné intranasální aplikací interferonu a orálně podávanými preparáty chlorfeniraminu a ibuprofenu. Po čtyřdenní léčbě došlo u léčených ke snížení skóre všech potíží o 33-73 %. Signifikantně se snížilo vylučování viru, množství nosohltanového hlenu, používání kapesníku, zmírnila se rýma, kýchání, ucpaní nosu, pálení v krku, kašel i bolest hlavy. U 10% léčených se objevila bez dalších potíží ospalost.

Opět se ukázalo, že terapie musí být zahájena co nejdříve, při prvních potížích. Jsou k tomu dva dobré důvody: (1) většina potíží při nachlazení vzniká v prvních třech dnech nemoci, později dochází k jejich spontánnímu ústupu; (2) omezení tvorby nosního sekretu, který se může dostávat do obličejových dutin a vyvolat virovou a/nebo bakteriální sinusitidu. Především je třeba zabránit plnému rozvoji nemoci. K tomu je třeba nejen včasné zahájení léčby, ale také kontinuální a pravidelné podávání protizánětlivého preparátu. Při prvních známkách ARI se obvykle čeká co se z nich vyklube. S léčbou se začne až v době rozvinutého onemocnění. Tím se však ztrácí možnost dosáhnout maximální terapeutický účinek léků. Je také nutno podávat léky při ARI nejméně týden, nebo až do vymizení potíží. Jejich nezlepšování, či zhoršení po týdenním trvání nemoci, může znamenat bakteriální superinfekci obličejových dutin či středouší, vyžadující podání antibiotik. Respektováním obvyklého týdenního trvání ARI je možné předcházet neúčelné a škodlivé aplikaci antibiotik při jejich vzniku.

Kopie uložena v archivu odd. epidemiologie KHS Ostrava