

Prasečí (mexická) H1N1 chřipka – epidemiologie, diagnostika, terapie

doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.¹, MUDr. PharmDr. Lenka Bartošíková, Ph.D.¹, MUDr. Vít Perlík¹,
MUDr. Tomáš Bartošík, Ph.D.², MUDr. Petr Fráňa, Ph.D.³

¹Ústav fyziologie, Lékařská fakulta, Univerzita Palackého v Olomouci

²Anesteziologicko-resuscitační klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

³II. interní klinika, Fakultní nemocnice u sv. Anny v Brně

Chřipkový virus A je známý svojí schopností genetických změn, způsobených genetickým driftem nebo posunem. Ve 20. století tak vznikly tři drtivé pandemie, v roce 1918, 1957 a 1968, způsobené H1N1 (španělská chřipka), H2N2 (asijská chřipka) a H3N2 (Hong Kong chřipka). Od března 2009, kdy došlo k propuknutí infekce novým kmenem chřipky A (H1N1) u lidí, nastal zvýšený zájem a obavy ze vzniku pandemie. Nový typ chřipky je vnímavý na neuraminidázové inhibitory oseltamivir a zanamivir, je ale rezistentní vůči amantadinu a rimantadinu. Oseltamivir je perorálně podávané antivirotikum, dosahující vysokých systémových hladin. Zanamivir je určen pro inhalační terapii.

Klíčová slova: prasečí chřipka, virus A (H1N1), oseltamivir, zanamivir.

Swine (Mexican) H1N1 flu – epidemiology, diagnostic, therapy

Influenza A virus is well known for its capability for genetic changes either through antigen drift or antigen shift. In the 20th century alone, there were three overwhelming pandemics, in 1918, 1957 and 1968, caused by H1N1 (Spanish flu), H2N2 (Asian flu) and H3N2 (Hong Kong flu), respectively. Since March 2009, the outbreak of a new strain of influenza A (H1N1) virus infection in humans has raised increasing concerns of the risk of a global flu epidemic. The new influenza A (H1N1) viruses are currently susceptible to the neuraminidase inhibitors (NAIs) oseltamivir and zanamivir but resistant to amantadine or rimantadine (adamantane or M2 inhibitor drugs). Oseltamivir is administered orally and gives higher systemic level. Zanamivir is delivered by oral inhalation with low systemic absorption.

Key words: swine flu, virus A (H1N1), oseltamivir, zanamivir.

Prakt. lékáren. 2009; 5(5): 229–232

Úvod

Viry jsou nebuněčné nukleoproteinové částice. Řadí se mezi tzv. intracelulární (vnitrobuněčné) parazity a způsobují rozmanitá onemocnění rostlin, hub a živočichů, člověka nevyjímaje.

Nejběžnější se vyskytující a také nejnebezpečnější virem chřipky je Influenza virus A. Povrchovými antigeny virů chřipky jsou hemagglutinin (HA) a neuraminidáza (NA). Kombinace subtypu hemagglutininu se subtypem neuraminidázy charakterizují příslušný kmen viru a podmiňují rozlišování antigenních subtypů a variant. Existuje celkem šestnáct subtypů hemagglutininu označovaných jako H1–H16. Neuraminidáza je aktivní jako tetramer. Z receptorů odštěpuje N-acetylneuraminovou (sialovou) kyselinu, což vede k inaktivaci receptoru a zabrání se tak vazbě virionu na receptory v membráně. Existuje celkem devět subtypů neuraminidázy označovaných jako N1–N9. Z existujících 16 H a 9 podtypů N se většina vyskytuje především u migrujících vodních ptáků, ale pouze H 1, 2 a 3, a N 1 a 2 se běžně vyskytují v lidském organismu (1, 2, 3). Lidské infekce chřipkovými viry A jsou způsobeny pouze kombinacemi H1N1, H2N2 a H3N2 (4).

V celé své historii tak musí lidstvo v nepravděpodobných intervalech čelit pandemiím chřipky, které si jen ve 20. století vyžádaly desítky milionů lidských životů (tabulka 1).

Další epidemie, jako byla epidemie prasečí chřipky v New Jersey v roce 1976, pandemie ruské chřipky z roku 1977 (H1N1 – panuje podezření, že virus unikl z laboratoře), ani epidemie hongkongské chřipky z roku 1997 vyvolané virem H9N2, ani ptačí chřipka vyvolaná v novém tisíciletí virem H5N1, neměly už tak fatální následky jako předchozí pandemie (5).

Epidemiologická charakteristika chřipky H1N1

Nový prasečí virus nalezený u nemocných v USA a Mexiku obsahuje geny prasečí, ptačí a lidské chřipky – kombinaci, která nikdy předtím nebyla zaznamenána (6, 7). Jedná se o orthomyxovirus, RNA, s lipidovým obalem, infekční doba (ID) se neustále prodlužuje, nyní až 8 dnů, nakažlivost 1 den před propuknutím choroby trvá po celou dobu projevů onemocnění, u dětí i déle. Diskutovány jsou nové informace přenosu, např. přenos přes spojivkový vak a vylučování stolicí.

Ke dni 23. 08. 2009 byly WHO zveřejněny následující údaje z jednotlivých regionů, které zahrnovaly celkové počty nemocných novým typem chřipky A (H1N1) a zemřelých: region AFRO (WHO Regional Office for Africa) hlásí 3 843 případů, z toho 11 zemřelých; region AMRO (WHO Regional Office for the Americas) hlásí 110 113 případů, z toho 1 876 zemřelých; region EMRO (WHO Regional Office for the Eastern Mediterranean) hlásí 3 128 případů, z toho 10 zemřelých; region EURO (WHO Regional Office for Europe) hlásí 42 557 případů, z toho 85 zemřelých; region SEARO (WHO Regional Office for South-East Asia) hlásí 15 771 případů, z toho 139 zemřelých; region WPRO (WHO Regional Office for the Western Pacific) hlásí 34 026 případů, z toho 64 zemřelých. Celkem je tedy ke dni 23. 08. 2009 hlášeno 209 438 případů, z toho 2 185 zemřelých (8).

Dle zveřejnění Ministerstva zdravotnictví České republiky ze dne 27. 08. 2009 bylo v Národní referenční laboratoři pro chřipku ve Státním zdravotním ústavu ve dnech 25.–27. srpna 2009 potvrzeno dalších 6 případů infekce virem Pandemic (H1N1) 2009. V České republice je tak k 27. srpnu 2009 hlášeno celkem 243 případů této infekce (9).

Tabulka 1. Přehled pandemií chřipky od konce 19. století (1, 4)

Označení	Typ	Místo vzniku	Poznámka
Ruská chřipka	H2N2	Typ ověřen archeologickou serologií	Začala v Buchaře v dnešním Uzbekistánu, (1889–1892; cca 1 milion obětí) přešla do evropské části Ruska a přes Sibiř do střední a západní Evropy. V roce 1890 postihla Jižní Afriku, Ameriku a zbytek světa. V roce 1891 se vrátila do jižní a západní Evropy, od podzimu 1891 do jara roku 1892 prošla celou Evropou. Dohasínala v letech 1893–1894.
Španělská chřipka La remcání Espanola, nebo La Pesadilla	H1N1	Antigenní posun – mírně se pozměnila genetická informace v RNA viru	Pandemie v roce 1918/1919. Virus byl přenesen do Evropy vojáky z Kansasu. Chřipka obešla v několika vlnách svět. Místem vzniku byla Francie, kde se za války promísily americké a evropské chřipkové kmeny. Podle některých expertů mohlo k mutaci viru přispět i použití bojového dusíkatého plynu yperitu. Z Francie přeskočila chřipková vlna do Španělska. Zde si vyžádala mnoho obětí – proto byla chřipka označena jako španělská. Počet obětí: 20 až 50 milionů.
Asijská chřipka	H2N2	Antigenní zvrat, kmen H1N1 získal nové alely od kmene H2N2 od ptáků	Nemoc se objevila ve střední Číně, proběhla Hongkongem a s přispěním letecké dopravy se rychle rozšířila do celého světa (1957–58). Nejvyšší nemocnost byla ve věkových skupinách mladých dospělých lidí, kteří rychle ztráceli imunitu vůči viru. Nemoc obešla svět ve dvou vlnách, první postihovala děti, druhá zejména starší lidi. Celkový počet obětí se odhaduje na jeden až dva miliony. Typ „asijského viru“ přetrvával v populaci 11 let, kdy byl nahrazen subtypem H3N2.
Hong Kong	H3N2	Antigenní zvrat, nové alely opět získány z ptačího rezervoáru	Zatím poslední pandemie, nejmírnější ve 20. století. Poprvé byla identifikována v Hongkongu, během následujících let se rozšířila do světa, kde postihla nejčastěji starší lidi. Počet obětí se odhaduje na 700 000 až jeden milion.

Prozatímní epidemiologická zjištění (<http://www.cdc.gov/media/pressrel/2009/a090504.htm>): medián věku potvrzených případů je 16 let; 62% potvrzených případů jsou pacienti mladší 18 let; probíhající šetření naznačují, že ID je 1–7 dnů. Virus izolovaný v různých státech světa je stále velmi podobný a je i nadále citlivý na neuraminidázové inhibitory, ale je rezistentní na amantadin a rimantadin. Většina předešlých hlášených případů lidské formy prasečí chřipky se plně uzdravila bez lékařského dohledu a antivirové terapie.

Dle koeficientu R_0 , který vyjadřuje nakažlivost onemocnění a je dán počtem nových onemocnění vzniklých z indexového případu, se odhaduje, že nová varianta chřipky je nakažlivější než běžná sezonní chřipka. R_0 sezonní chřipky je 1,1 až 1,2; R_0 nové chřipky A (H1N1) je 1,2 až 1,6 (10).

Z hlediska rizika průběhu onemocnění lze definovat skupiny s různou (vyšší) mírou rizika, tyto jsou prakticky shodné se skupinami osob nakažených sezonní chřipkou. Rizikové skupiny: děti mladší 5, respektive 2 let, dospělí starší 65 let, osoby s chronickým plicním onemocněním (astma bronchiale), kardiaci (vyjma hypertenze), osoby s chorobami ledvin, jater, hematologičtí pacienti (anémie), osoby s onemocněním neurologickým, neuromuskulárním nebo metabolickým (diabetes mellitus, metabolický syndrom). Osoby s imunosupresivní terapií, dlouhodobě léčené osoby aspirinem a obyvatelé v domech s pečovatelskou službou (11, 12).

Vysoce rizikové skupiny: gravidní ženy, pacienti s dlouhotrvající imunosupresí, orgánovou transplantací, HIV pacienti s $CD4 < 200$, pacienti s chemoterapií, dlouhodobou terapií kortikosteroidy, pokročilou CHOPN, pokročilým stavem kongestivního srdečního selhávání (NYHA III, IV) (11).

Diagnóza chřipky H1N1

V současné době se diagnostické testy provádějí ve specializovaných laboratořích. Vzorky pro laboratorní testy by měly být odebrány z dutiny nosní, nosohltanu, krku nebo bronchů. Laboratorní kritéria: nejméně jeden z těchto testů – reverzní transkriptázy, polymerázové řetězové reakce RT-PCR, kultivace viru (BSL3), čtyřnásobný vzestup neutralizačních specifických protilátek v intervalu (párová séra odebraná v intervalu 10–14 dnů) (13).

Terapie chřipky
Antivirová terapie

Viry chřipky A (H1N1) jsou vnímavé k neuraminidázovým inhibitorům (NAIs) oseltamiviru (Tamiflu) a zanamiviru (Relenza), ale rezistentní vůči amantadinu a rimantadinu (14, 15, 16, 17). Terapii kterýmkoliv protichřipkovými antiviroty je nezbytné zahájit nejpozději do dvou dnů od prvních příznaků onemocnění, jinak léčba neovlivní ani průběh, ani možný vznik komplikací.

Tamiflu (oseltamivir fosfát)

Zdrojem pro výrobu Tamiflu jsou plody malého orientálního stromu – badyánu (*Illicium verum Hooker F.*), který patří do čeledi *Mangoliaceae* (obrázek 1). Badyán se používá v orientální kuchyni několik tisíc let jako aromatizující prostředek. Do Evropy se dostal v 17. století, kdy byl použit do pekařských výrobků a při výrobě ovocných džemů. Spíše než v kuchyni se badyán používal v čínské medicíně při řadě obtíží, např. při špatném trávení, bolesti žaludku, bolesti břicha u dětí. Podle novějších studií vykazuje badyán aktivitu vůči některým typům rakoviny, např. plic. V současné době se badyán dává do souvislosti s bojem proti ptačí chřipce, neboť je hlavním

zdrojem shikimové (šikimové) kyseliny. Ta se považuje za zásadní složku antivirového léku, který snižuje závažnost chřipkových projevů. V praxi se kyselina shikimová extrahuje ze semen badyánu, pak se konvertuje na epoxid, následně na azid a v posledním kroku na krystalickou látku označovanou jako oseltamivir, což je aktivní složka přípravku Tamiflu (18). V současné době výroba hlavní účinné látky přípravku probíhá syntetickou cestou.

Oseltamivir fosfát je ethyl esterový pro-drug vyžadující hydrolyzu esteru pro konverzi na aktivní formu, oseltamivir karboxylát. Aktivní metabolit oseltamivir karboxylát je selektivní inhibitor enzymu neuraminidázy chřipkového viru, glykoproteinu, nacházejícího se na povrchu viru. Aktivita virového enzymu neuraminidázy je důležitá jak pro průnik viru do neinfikovaných buněk, tak pro uvolnění již dříve zformovaných virových částic z infikovaných buněk a šíření infekčního viru v organismu. Oseltamivir karboxylát inhibuje neuraminidázu chřipky A a B a potlačuje tak jejich replikaci *in vitro* (14).

Oseltamivir se snadno absorbuje z gastrointestinálního traktu po perorálním podání oseltamivir fosfátu a je následně extenzivně přeměňován jaterními esterázami na oseltamivir karboxylát (OC). Tímto způsobem nejméně 75 %

Obrázek 1. Plody badyánu



perorálně podané dávky dosahuje systémové cirkulace ve formě aktivního metabolitu – oseltamiviru karboxylátu, zatímco expozice formou pro-drug je méně než 5 % v porovnání s tímto aktivním metabolitem. Plazmatická koncentrace pro-drug i aktivního metabolitu je proporcionální dávce a není ovlivněna současně konzumovanou potravou (19).

Distribuční objem OC v rovnovážném stavu je ekvivalentní objemu extracelulární tekutiny (23 L), vzhledem k zanedbatelné vazbě na proteiny (3 %) tak dostatečně pokrývá prostor extracelulární aktivity chřipkového viru.

Převážná část absorbovaného oseltamiviru je vylučována renální exkrecí, méně než 20 % stolicí. Vzhledem k metabolismu a vylučování je nutná úprava dávkovacího režimu u pacientů s hepatální a jaterní dysfunkcí a u pacientů starších 65 let (19, 20).

Relenza (zanamivir)

Zanamivir je určen pro léčbu a prevenci chřipky u adolescentů a dospělých ve věku 12 a více let. V případě léčebného podávání se maximálního efektu dosáhne při zahájení léčby do 2 dnů od vyjádřené symptomatologie. Během prvních dnů onemocnění právě dochází k replikaci chřipkových virů v buňkách epitelu dýchacích cest a v tuto dobu jsou inhibitory neuraminidáz účinné. V podobě prášku je určen k inhalaci pomocí diskhaleru. V léčbě se inhalují 2x denně 2 dávky (10 mg), při profylaktickém podávání se aplikují 2 inhalace pouze 1x denně po celou dobu možné expozice. V České republice je registrován od září roku 2000 pod prodejním názvem Relenza, ale bohužel není běžně dovážen.

Zanamivir je do systémového prostoru absorbován v rozmezí 4–17 % inhalované dávky. Jednu až dvě hodiny po inhalaci dávky 10 mg dosahuje vrcholové sérové koncentrace, u lidí není znám žádný metabolit, látka je vylučována z oběhu renální cestou s poločasem $t_{1/2}$ 2,5 až 5,1 hodiny, neabsorbovaná část prochází trávicím traktem a je nezměněna vylučována stolicí (21, 22).

Adamantany

Od doby objevení tohoto uhlovodíku počátkem třicátých let minulého století sloučeniny odvozené od adamantanu pronikly do nejroznějších oblastí chemických věd. Díky svým specifickým vlastnostem našly v současné době uplatnění zejména ve farmacii a v elektro-technickém průmyslu. Izolaci adamantanu z hodonínské ropy jako první prezentoval profesor

Tabulka 2. Antivirová terapie a profylaxe chřipky A (H1N1) oseltamivirem

Oseltamivir			
Skupina	Terapie (perorálně)		Profylaxe (perorálně)
Dospělí	75 mg dvakrát denně po dobu 5 dní		75 mg/den
	< 15 kg	60 mg denně (ve dvou dávkách)	30 mg/den
Děti ≥ 12 měsíců	16–23 kg	90 mg denně (ve dvou dávkách)	45 mg/den
	24–40 kg	120 mg denně (ve dvou dávkách)	60 mg/den
	> 40 kg	150 mg denně (ve dvou dávkách)	75 mg/den

Tabulka 3. Doporučené terapeutické dávky perorálně podávaného oseltamiviru u dětí do jednoho roku

Věk pacienta	Doporučené dávky v 5denním terapeutickém režimu	Doporučené dávky v 10denním terapeutickém režimu
< 3 měsíce	12 mg dvakrát denně	-
3–5 měsíců	20 mg dvakrát denně	20 mg/den
6–11 měsíců	25 mg dvakrát denně	25 mg/den

Tabulka 4. Antivirová terapie (profylaxe) chřipky A (H1N1) zanamivirem

Zanamivir		
Skupina	Terapie	Profylaxe
Dospělí	Dvakrát 5 mg inhalace, dvakrát denně	Dvakrát 5 mg inhalace, jednou denně
Děti	Dvakrát 5 mg inhalace, dvakrát denně (≥ 7 let)	Dvakrát 5 mg inhalace, jednou denně (≥ 5 let)

Landa v roce 1932. Vzhledem k nízkému obsahu v ropě (0,02–0,03 %) jsou však nyní vyráběny chemickou syntézou (23).

Pro farmakologické použití přicházejí v úvahu dvě látky: amantadin (1-aminoadamantan hydrochlorid) a jeho derivát rimantadin (α-methyl-1-adamantan methyamin hydrochlorid), vykazují terapeutickou a profylaktickou efektivitu proti lidským chřipkovým virům typu A. Nejsou však účinné proti viru A (H1N1) (24).

Amantadin je použitelný i v jiných indikacích: Parkinsonova choroba a syndromy různého původu, postencefalitický parkinsonismus, symptomatický parkinsonismus po otravě oxidem uhelnatým a parkinsonismus spojený s cerebrální arteriosklerózou u starších pacientů. Rovněž může být používán k léčbě extrapyramidových reakcí vyvolaných léky.

Rimantadin hydrochlorid je analog amantadinu, jeho účinnost ve srovnání s výchozí látkou je vyšší, nemá antiparkinsonický efekt. Indikace rimantadinu má své opodstatnění zejména v profylaxi onemocnění u rizikových osob tam, kde je kontraindikována nebo nedostupná vakcinace, dále u jedinců s rizikem komplikací, např. při chronickém kardiálním a plicním onemocnění, při diabetu, ve vyšším věku (nad 65 let), u jedinců shromážděných ve větším počtu v uzavřených prostorách, např. v pečovatelských domech, u osob exponovaných v průmyslu (25). Amantadin i rimantadin mají limitované použití vzhledem k jejich vedlejším účinkům a rychle vznikající rezistenci během terapie. Kromě toho jsou neefektivní proti B virům (26).

Antibiotická terapie

Přestože sezonní chřipky a minulé chřipkové pandemie byly spojovány se zvýšeným rizikem sekundární *Staphylococcus aureus* infekce, především pneumokoky a stafylokoky, působící těžké, rychle progredující, nedoporučuje se paušální antibiotická profylaxe. Pouze v případě komplikací ve formě pneumonií se antibiotická terapie řídí standardními postupy.

Kortikosteroidy

Rutiní podávání kortikosteroidů u pacientů s infekcí A (H1N1) virem není vhodné, výjimku tvoří pacienti s podezřením na adrenální insuficienci či jinou závažnou komplikací.

Podpora respirace a terapie kyslíkem

Podpora respirace a terapie kyslíkem je určena především pro pacienty s těžkým průběhem chřipkového onemocnění způsobeného virem AH1N1, často komplikovaným jinou chorobou (ARDS), sepsí a podobně. Její aplikace se řídí platnými postupy emergentní medicíny.

Preventivní opatření

Základním preventivním opatřením proti onemocnění virem chřipky je očkování. Současná očkovací látka chrání před virem chřipky, které se stejně jako v každém roce očekávají během zimního období. Světová zdravotnická organizace vždy v únoru každého roku vydává doporučení k použití výrobních vakcinačních chřipkových kmenů pro následující chřipkovou sezonu. Toto doporučení vychází z analýzy dat

poskytovaných více než 100 laboratoří po celém světě, které se účastní sledování globálního výskytu chřipky. Během roku se chřipkové viry třídí a vybírají se chřipkové virové izoláty, které se zasílají do tří světových center SZO: ve Spojených státech, Anglii a Austrálii. Tímto způsobem se monitorují genetické změny cirkulujících chřipkových kmenů. Doporučené vakcinační kmeny vycházejí nejen z virologických a epidemiologických dat, ale i z možností stávajících vakcinačních kmenů, které jsou schopny vytvářet dostatečnou imunitní odpověď vůči nově zjištěným virovým variantám.

Dle vyhlášky č. 537/2009 ze dne 29. 11. 2006 o očkování proti infekčním nemocem se vakcinace proti chřipce provede každý rok u fyzických osob umístěných v léčebnách pro dlouhodobě nemocné a v domovech pro seniory. Očkování proti chřipce se dále provede u fyzických osob umístěných v domovech pro osoby se zdravotním postižením nebo v domovech se zvláštním režimem, pokud tyto fyzické osoby trpí chronickým nespecifickým onemocněním dýchacích cest, chronickým onemocněním srdce, cév nebo ledvin nebo diabetem léčeným inzulinem.

V současné době již byla vakcína proti prasečí chřipce uvolněna pro humánní podávání.

Závěr

Patogenita chřipkových virů pro jejich různé hostitele souvisí s komplexem faktorů viru i hostitele a dosud není zcela objasněna. Aby virus chřipky mohl vyvolat pandemii, musí být přinejmenším adaptován na HA receptory lidí a musí mít schopnost přenosu mezi lidmi. Předpovědět v současné době další vývoj případné pandemie virem H1N1 přesně nelze, otázkou je, zda se objeví druhá vlna infekcí. Nelze ani předem říci, kdy a kde se pandemie objeví, případně který subtyp ji způsobí, jak velká bude při ní nemocnost a úmrtnost. Vzhledem k vyššímu koeficientu nakažlivosti ve srovnání se sezonní chřipkou je to ale velmi pravděpodobné. Od roku 1977 cirkulují ve světě současně subtypy H1N1 a H3N2 chřipkového viru. Jsou původci sezonních epidemií, které v USA ročně usmrtí asi 36 000 lidí. Evoluce viru není jen v postupném

antigenním posunu, ale též v přeskupení segmentů genomu s jinými viry chřipky a v získání nových subtypů hemagglutininů, vůči nimž je populace méně imunní. Neví se, zda trvající současná cirkulace těchto subtypů, spolu se stále častějším očkováním proti chřipce, zvýší či sníží riziko vzniku pandemie, nebo zda ovlivní subtyp nového pandemického viru s dosud neznámou virulencí. Pro lepší předpovídání chřipkových pandemií je nutné získat více poznatků o základních biologických a ekologických dějích, které podmiňují přechod viru z jednoho druhu na jiný druh hostitele, respektive přenos viru mezi lidmi. Je proto podstatné, aby při pečlivém sledování současných a potenciálních rizik přihlížela strategie prevence chřipkové pandemie k očekávaným i nečekaným situacím a byla schopna na ně přiměřeně reagovat. Mimo zvýšené sledování bude důležité také rozšířit výzkum vhodných chřipkových vakcín, s ohledem na možný vznik rezistence urychlit vývoj nových druhů antivirotik a lepších diagnostik. Toto úsilí bude mít bezprostřední dopad na kontrolu sezonního výskytu chřipky a současně pomůže přípravě na novou pandemii (3, 27).

Literatura

1. Hsieh YC, Wu TZ, Liu DP, et al. Influenza Pandemics: Past, Present and Future. Review article. J Formos Med Assoc 2006; 105(1): 1–6.
2. Melicharová M. Molekulová podstata chřipkových virů. Bakalářská práce. Brno 2006.
3. Taubenberger JK, Morens DM, Fauci AS. The Next Influenza Pandemic. Can It Be Predicted? JAMA 2007; 297(18): 2025–2027.
4. Kilbourne ED. Influenza Pandemics of the 20th Century. Emerg Infect Diseases 2006; 12(1): 9–14.
5. <http://special.novinky.cz/chripka/sezonni/pandemie-chripky.html>
6. Beigel JH, Farrar J, Han AM, et al. (The Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5N1). Avian Influenza A (H5N1) Infection in Humans. N Engl J Med 2005; 353: 1374–1385.
7. Leneva IA, Roberts N, Govorkova EA, Golubeva OG, Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A: Hong Kong: 156/97 (H5N1) and A: Hong Kong: 1074/99 (H9N2) influenza viruses. Antivir Res 2000; 48: 101–115.
8. http://www.who.int/crs/don/2009_08_28/eu/index.html.
9. www.mzcr.cz

10. Tkadlecová H. Novel flu A (H1N1). Aktualizace ke dni 3. 6. 2009. Protiepidemický odbor KHS ZK se sídlem ve Zlíně.
11. Davis W. Swine Influenza (H1N1): Updated Recommendations for Testing and Treatment. 2009: 1–4.
12. Macešková B, Fridrichová D. Monitorování terapie astmatických pacientů v lékárně. Klin farmakol farm 2005; 19(4): 206–210.
13. WHO: Clinical management of human infection with new influenza A (H1N1) virus: initial Guyance. 2009: 1–6.
14. Izumi Y, Tokuda K, O'Dell K, Zorumski CHF, Narahashi T. Synaptic and Behavioral Interactions of Oseltamivir (Tamiflu) with Neurostimulants. Hum Exp Toxicol 2008; 27(12): 911–917.
15. Product Information. Tamiflu capsules, Roche, August 2008: 1–23.
16. Product Information. Tamiflu capsules, Roche, December 2005: 1–18.
17. Rungrotmongkol T, Intharathep P, Malaisree M, et al. Susceptibility of antiviral drugs against 2009 influenza A (H1N1) virus. Biochem Biophys Res Commun 2009; 385(3): 390–394.
18. Kvasničková A. Shikimová kyselina k výrobě přípravku proti ptačí chřipce. 8. 1. 2006. <http://www.agronavigator.cz/default.asp?ids=127&ch=1&typ=1&val=42250>.
19. Snell P, Oo C, Dorr A, Barrett J. Lack of pharmacokinetic interaction between the oral anti-influenza neuraminidase inhibitor prodrug oseltamivir and antacids. Br J Clin Pharmacol 2002; 54: 372–377.
20. Annex I. Tamiflu. Summary of product characteristics.
21. Höffken G, Gillissen A. Efficacy and safety of zanamivir in patients with influenza – impact of age, severity of infections and specific risk factors. Med Microbiol Immunol 2002; 191: 169–173.
22. Product Information. Relenza®, Zanamivir for inhalation. Glaxo Wellcome Inc. Research Triangle Park, 1999: 1–9.
23. Vícha R, Potáček M. Kde roste adamantan. Chem Listy 2004; 98: 68–74.
24. Vicente D, Cilla G, Montes M, Mendiola J, Pérez-Trallero E. Rapid spread of drug-resistant influenza A viruses in the Basque Country, northern Spain, 2000–1 to 2008–9. Eurosurveillance 2009; 14(20): 1–3.
25. SPC. MARIDIN 100. PLIVA – Lachema a.s., 2005: 1–5.
26. Hayden FG, Lobo M, Husary EK, Eason CU. Efficacy of intranasal GG167 in experimental human influenza A and B virus infection. Options for the control of influenza III, International congress series, 1996; 1123: 718–725.
27. Petráš M. Účinnost chřipkových vakcín. Praktické lékařství 2007; 3(6): 275–279.

doc. MUDr. Jiří Nečas, CSc.

Ústav fyziologie, LF UP v Olomouci
Hněvotínská 3, 775 15 Olomouc
necasjir@tunw.upol.cz