

Grypa – nadal realne zagrożenie

Influenza – still a real threat

dr n. med. Halina Szymczyk

Katedra i Zakład Farmakologii Doświadczalnej i Klinicznej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Waldemar A. Turski

PDF TEXT lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 03.03.2015

Słowa kluczowe: grypa, wirusy grypy, leki przeciwgrypowe.

Streszczenie: Grypa to ostra choroba zakaźna układu oddechowego, wywołwana przez wirusy grypy, charakteryzująca się wysoką zakaźnością i dużą podatnością na zachorowanie całej populacji ludzkiej. Choroba przenosi się drogą kropelkową, a wirusy wykazują znaczną zmienność antygenową. Przyczynia się to do występowania corocznych epidemii (w Polsce od późnej jesieni do wczesnej wiosny) oraz co kilka lub kilkanaście lat pandemii o zasięgu globalnym. Każdego roku na grypę choruje kilkanaście milionów ludzi na całym świecie, a śmiertelność jest duża z powodu powikłań płucnych oraz pozapłucnych. Na powikłania najbardziej narażeni są pacjenci w podeszłym wieku, osoby cierpiące na choroby przewlekłe oraz małe dzieci. Dlatego tak ważną rolę odgrywa zapobieganie zachorowaniu oraz umiejętne stosowanie farmakoterapii w leczeniu grypy. Najskuteczniejszą metodą profilaktyki są coroczne szczepienia ochronne przeciwko grypie. Natomiast w przypadku podejrzenia bądź potwierdzenia grypy o ciężkim lub postępującym przebiegu oraz wystąpienia powikłań należy jak najszybciej rozpocząć leczenie przeciwwirusowe. Obecnie dostępne leki, aktywne wobec wirusów grypy, należą do grupy inhibitorów neuraminidazy (oseltamiwir, zanamiwir) oraz inhibitorów M2 (amantadyna, rymantadyna). Znajomość zasad stosowania leków przeciwwirusowych, ich właściwości i potencjalnych działań niepożądanych pozwala na ich skuteczne wykorzystanie w terapii zagrażającej życiu grypy.

Key words: influenza, influenza viruses, flu drugs.

Abstract: Influenza is an acute respiratory infectious disease, caused by influenza viruses with a high infectivity and high susceptibility to the disease throughout the human population. The disease is transmitted through droplets and viruses show a significant antigenic variation. This contributes to the occurrence of the annual epidemic (in Poland from late autumn to early spring) and at a dozen or so years the occurrence of a global pandemic. Each year, several million people around the world suffer from, and the mortality rate is high due to pulmonary and extrapulmonary complications. Complications mainly concern vulnerable elderly patients, those suffering from chronic diseases and small children. Therefore, it is very important to prevent getting sick and also the skillful use of pharmacotherapy in the treatment of influenza is significant. The most effective method of prevention is the annual flu vaccinations. However, in the case of suspected or confirmed influenza of severe or progressive course and complications, antiviral therapy should be undertaken as soon as possible. Currently available drugs active against influenza viruses, belong to neuraminidase inhibitors group (oseltamivir, zanamivir) and M2 inhibitor (amantadine, rimantadine). Knowledge of the use of antiviral drugs, their properties and potential adverse effects can effectively make it possible to use them in the treatment of life-threatening flu.

Wprowadzenie

Grypa to ostra wirusowa choroba zakaźna układu oddechowego, która towarzyszy ludzkości od wieków. Występuje corocznie w postaci sezonowych epidemii, jak również co kilka lub kilkanaście lat jako pandemia o zasię-

gu globalnym. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia, co roku na świecie na grypę zapada przeciętnie 5-25% populacji ludzkiej, a z powodu jej powikłań umiera nawet około miliona ludzi [1].

W Polsce do zwiększonej zapadalności na grypę dochodzi od późnej jesieni do wiosny,

a szczyt zachorowań obserwuje się od stycznia do marca. Aktualne meldunki epidemiologiczne Państwowego Zakładu Higieny donoszą, że w trzecim tygodniu lutego br. stwierdzono 148 640 zachorowań i podejrzeń grypy [2].

Grypa jest chorobą bardzo zakaźną, z wysokim ryzykiem powikłań. Może wystąpić u każdego, bez względu na wiek, płeć czy status społeczno-ekonomiczny. Wirusy łatwo przenoszą się między ludźmi. Charakteryzują się dużą zmiennością antygenową [3].

W efekcie dochodzi do powstawania coraz to nowych podtypów wirusów. Nie można też mówić o nabytej odporności organizmu wskutek przebytej infekcji. A przygotowywane szczepionki wymagają corocznej aktualizacji składu.

Występowanie światowych epidemii związane jest również z łatwym rozprzestrzenianiem się wirusa pomiędzy różnymi krajami czy nawet kontynentami. Ułatwia to stale wzrastająca migracja ludzi, umożliwiająca także szybkie przemieszczanie się wirusów [4]. To schorzenie, często bagatelizowane przez pacjentów, stanowi poważny problem o charakterze światowym. Wymaga dużej czujności epidemiologicznej i wprowadzania sprawdzonych zasad profilaktyki, a w razie zachorowania – odpowiedniego postępowania terapeutycznego. Na podstawie obserwacji klinicznych prowadzonych w wielu krajach stwierdzono, że najlepszą metodą profilaktyki, obok rygorystycznego przestrzegania zasad higieny, są coroczne szczepienia przeciw grypowe [3,5].

Światowa Organizacja Zdrowia, wychodząc naprzeciw realnym zagrożeniom, utworzyła Globalną Sieć Nadzoru nad Grypą. W Polsce Krajowy Ośrodek ds. Grypy istnieje jako jeden ze 131 powołanych przez WHO; mieści się w Narodowym Instytucie Zdrowia Publicznego PZH w Warszawie, pełniąc funkcję referencyjną i koordynującą [6].

Etiopatogeneza grypy

Wirus grypy należy do RNA-wirusów, z rodziny *Orthomyxoviridae*. Wyróżnia się 3 typy tego wirusa: A, B i C. Epidemie wywoływane są przez wirusa typu A i B, natomiast wirus typu C odpowiedzialny jest za łagodne zachorowania, występujące głównie u dzieci [5].

Wirus grypy typu A dzieli się na podtypy, zależnie od swoistości antygenowej białek powierzchniowych – hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (N). Zakaża on nie tylko człowieka, ale również inne ssaki i ptaki (H5N1 – ptasia grypa występująca głównie w Azji i Egipcie, H7N9 – w Chinach, H1N1v – świńska grypa). Sezonowe zachorowania wywołują najczęściej wirusy podtypów H1N1, H3N2 oraz rzadziej H1N2. Ten typ wirusa odpowiada za występowanie sezonowych epidemii lub pandemii, ze względu na dużą zmienność antygenową [7].

Wirus grypy typu B wykazuje mniejszą zmienność antygenową, nie dzieli się więc na podtypy. Wywołuje zachorowania wyłącznie u ludzi, charakteryzujące się łagodniejszym przebiegiem klinicznym.

Wspomniana wyżej zmienność antygenowa wirusa przebiega w formie przesunięcia antygenowego lub skoku antygenowego. Przesunięcie antygenowe (dryf antygenowy) polega na występowaniu spontanicznych, punktowych mutacji w materiale genetycznym wirusa, zachodzących podczas procesu replikacji. Natomiast skok antygenowy (reasortacja), charakterystyczny dla wirusa typu A, polega na zmianie jednej lub kilku części RNA wirusa, podczas zainfekowania komórki gospodarza dwoma typami wirusów grypy. W ten sposób powstaje zupełnie nowy typ wirusa [4,8].

Do zakażenia wirusem grypy dochodzi drogą kropelkową, a także przez kontakt z zanieczyszczonymi wydzieliną dróg oddechowych przedmiotami codziennego użytku. Źró-

dłem zakażenia jest chory lub zakażony człowiek. Okres wylegania choroby wynosi 1-7 dni (średnio 2 dni). Natomiast okres zakaźności obejmuje u dorosłych 1 dzień przed i 3-5 dni po wystąpieniu objawów, zaś u dzieci jest dłuższy – kilka dni przed i ok. 10 dni po wystąpieniu objawów. Chorzy z upośledzeniem odporności mogą wydalać wirusa przez kilka tygodni lub miesięcy.

Wirus grypy po wnikięciu do organizmu człowieka namnaża się w komórkach nabłonkowych dróg oddechowych (podtyp H1N1 wykazuje większe powinowactwo do komórek dolnych dróg oddechowych), nie powoduje wirerii, natomiast wyzwala uwalnianie cytokin prozapalnych i wystąpienie objawów klinicznych [9].

Obraz kliniczny i rozpoznanie grypy

Zespół ostrych objawów klinicznych charakterystycznych dla infekcji wirusem grypy pojawia się nagle. Wysokiej gorączce (> 38°C) towarzyszą: dreszcze, bóle mięśni i głowy (najczęściej okolicy czołowej i zagałkowej), bardzo złe samopoczucie, uczucie rozbicia i osłabienia, suchy kaszel, miernie nasilony nieżyt nosa, ból gardła. U dzieci mogą wystąpić nudności, wymioty, łagodna biegunka, senność i apatia.

W niepowikłanym przebiegu zakażenia choroba zwykle ustępuje do 7 dni, natomiast kaszel, uczucie ogólnego osłabienia i rozbicia utrzymują się ok. 2 tygodni.

Na przebieg choroby wpływa stan ogólny pacjenta, wydolność jego układu odpornościowego oraz obciążenie innymi schorzeniami.

W przebiegu infekcji grypowej może dojść do wystąpienia ciężkiej postaci klinicznej zakażenia wirusem grypy lub rozwoju groźnych powikłań. Największe ryzyko ponoszą osoby po 65. r.ż. i dzieci do 5. r.ż., chorzy na prze-

wlekłe choroby (takie jak np. cukrzyca, choroba wieńcowa, przewlekła niewydolność serca, wątroby lub nerek, przewlekła obturacyjna choroba płuc, astma, niedobory odporności, hemoglobinopatie, choroby neurologiczne itp.), kobiety w ciąży (głównie II i III trymestr) oraz osoby ze znaczną otyłością (BMI > 40).

Do poważnych powikłań grypy należą najczęściej:

- zapalenie oskrzeli i płuc (w tym wtórne bakteryjne wywołane przez *S. pneumoniae*, *S. aureus* lub *H. influenzae*)
- angina paciorkowcowa
- zaostrzenia przewlekłych chorób układu oddechowego, nawet z rozwojem niewydolności oddechowej
- zapalenie zatok
- zapalenie ucha środkowego mogące prowadzić do zaburzeń słuchu
- zapalenie osierdzia i mięśnia sercowego zwiększające ryzyko powstania niewydolności serca
- zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych, mózgu i nerwów obwodowych
- zapalenia mięśni
- zaburzenia wodno-elektrolitowe (głównie u dzieci)
- powikłania położnicze u ciężarnych – poronienia, zwiększone ryzyko wad wrodzonych.

Wystąpienie ciężkiej postaci klinicznej zakażenia lub powikłań grypy jest wskazaniem do hospitalizacji pacjenta [9,10].

Pewne rozpoznanie grypy nie jest możliwe na podstawie wyłącznie obrazu klinicznego. Potwierdzenie zakażenia wirusem grypy stwierdza się na podstawie dodatniego wyniku badania wirusologicznego [11]. Jednakże w okresie epidemicznym należy rozważyć rozpoznanie grypy u każdego chorego zgłaszającego się z ostrymi objawami ze strony układu oddechowego oraz gorączką [9].

Obecnie dostępne badania laboratoryjne wirusologiczne obejmują:

- szybki test antygenowy w materiale pobranym z nosa lub gardła
- wykrycie materiału genetycznego wirusa metodą RT-PCR (polimerazowa reakcja łańcuchowa z odwrotną transkryptazą)
- metodę immunofluorescencji pośredniej lub bezpośredniej
- izolację wirusa w hodowli.

Czas oczekiwania na wyniki badań zależy od zastosowanej metody: hodowla komórkowa trwa 3-10 dni, immunofluorescencja 1-4 godz., RT-PCR 1-6 godz., szybki test na obecność antygeny – poniżej 30 min.

Najdokładniejszą metodą jest RT-PCR, wykonywane w kilku referencyjnych laboratoriach w Polsce. Najszybszy i ogólnie dostępny test na obecność antygeny wirusa grypy typu A lub A i B jest niestety kosztowny, wykazuje dużą swoistość, ale umiarkowaną czułość, a więc ujemny wynik nie zawsze pozwala wykluczyć infekcję wirusem, gdy wywiad i obraz kliniczny wskazują na gripę [12,13].

Leczenie grypy

LECZENIE OBJAWOWE

Postępowanie terapeutyczne w przebiegu niepowikłanej grypy obejmuje leczenie objawowe. Chory powinien leżeć w łóżku, ograniczyć kontakty z innymi osobami, przyjmować duże ilości płynów, zapobiegając odwodnieniu organizmu. Zalecane są leki przeciwgorączkowe i przeciwbólowe (paracetamol, ibuprofen). Nie poleca się przyjmowania kwasu acetylosalicylowego u dzieci do 18. r.ż. ze względu na ryzyko wystąpienia zespołu Reye'a. Ponadto można stosować leki przeciwkaszlowe, obkurczające naczynia krwionośne i zmniejszające obrzęk błony śluzowej nosa oraz roztwory izotonicznej soli do nosa [10].

LECZENIE PRZYCZYNOWE

Leczenie przyczynowe obejmuje leki przeciwwirusowe aktywne wobec wirusów grypy A i B. Są one wskazane w przypadku podejrzenia lub potwierdzenia grypy o ciężkim albo postępującym przebiegu, wystąpienia powikłań grypy oraz w przypadku uzasadnionego podejrzenia lub potwierdzenia grypy u chorych z grupy podwyższonego ryzyka wystąpienia ciężkiej postaci choroby albo powikłań [9].

Leki przeciwwirusowe stosowane w leczeniu grypy zalicza się do:

- inhibitorów neuraminidazy – oseltamiwir, zanamiwir [14]
- inhibitorów M2, pochodnych adamantanu – amantadyna, rymantadyna [15].

Aby zwiększyć skuteczność działania leków przeciwwirusowych, należy podawać je jak najwcześniej, najlepiej w ciągu 48-72 godz. od rozpoznania, nie czekając na jego laboratoryjne potwierdzenie. Wczesne rozpoczęcie terapii skraca czas choroby, redukuje objawy i ryzyko powikłań oraz przyspiesza powrót do zdrowia [16].

INHIBITORY NEURAMINIDAZY

Neuraminidaza jest enzymem, który odszczepia końcowy kwas sialowy i niszczy receptory rozpoznawane przez wirusowe hemaglutyny, występujące na powierzchni komórek, w wirusach potomnych i wydzielinie dróg oddechowych [17].

Reakcje te umożliwiają wirusom uwalnianie się z zakażonych komórek. Zahamowanie aktywności neuraminidazy powoduje agregację wirusów na powierzchni komórki i zmniejszenie ich namnażania w drogach oddechowych [18].

OSELTAMIWIR

Powoduje zmianę konformacji aktywnego miejsca enzymu, blokując tym samym jego aktywność. Jest silnym, selektywnym inhibi-

torem neuraminidaz wirusa grypy typu A i B. Wpływa na wirusy grypy typu A odporne na zanamiwir, amantadynę i rymantadynę.

Osetamiwir dobrze i szybko wchłania się po podaniu doustnym, ulega szerokiej dystrybucji w organizmie. Jako prolek rozkładany jest przez esterazy wątrobowe do karboksylanu. Maksymalne stężenie osiąga po ok. 2,5-5 godz. Pokarm nie wpływa na jego biodostępność, co więcej – może łagodzić niekorzystne objawy ze strony przewodu pokarmowego, występujące podczas terapii [18,19].

Stosowany jest zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce grypy. Może być podawany dzieciom od 1. r.ż. oraz ciężarnym (wyłącznie w zalecanej dawce terapeutycznej).

Dorośli i dzieci powyżej 40 kg masy ciała powinny przyjmować 75 mg leku dwa razy dziennie przez 5 dni, u dzieci od 1. r.ż. dawka zależy od masy ciała: < 15 kg – 30 mg 2 x na dobę, 15-23 kg – 45 mg 2 x na dobę, 24-40 kg – 60 mg 2 x na dobę również przez 5 dni.

W profilaktyce zakażenia grypą osetamiwir stosowany jest u dorosłych i dzieci powyżej 13. r.ż. w dawce 75 mg 1 x na dobę przez 7 dni lub w profilaktyce długoterminowej przez 6 tygodni [4,6].

Lek wymaga weryfikacji dawki u pacjentów z niewydolnością nerek. Przy klirensie kreatyniny wynoszącym 10-30 ml/min należy zmniejszyć dawkę leku do 75 mg 1x dziennie. Możliwe działania niepożądane osetamiwuru obejmują dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego, takie jak nudności i wymioty, bóle brzucha, biegunkę, bóle głowy, rzadko wysypkę. Obserwowano także objawy neuropsychiatryczne, przebiegające pod postacią majaczeń i samookaleceń [20,21].

ZANAMIWIR

Jego mechanizm działania podobny jest do osetamiwuru. Lek ten również wpływa na wi-

rusy grypy typu A i B odporne na amantadynę, rymantadynę i niektóre szczepy odporne na osetamiwir [18].

Biodostępność zanamiwuru po podaniu doustnym jest niska, dlatego stosowany jest w postaci inhalacji suchego proszku, bezpośrednio do dróg oddechowych, za pomocą inhalatora Diskhaler. Może być stosowany u dzieci od 5. r.ż.

Zanamiwir również zalecany jest w leczeniu i profilaktyce grypy. Dawka terapeutyczna stanowi 2 inhalacje po 5 mg 2 x na dobę przez 5 dni.

W chemioprophylaktyce grypy stosowany jest w dawce 10 mg 1 x na dobę przez 10 dni lub w profilaktyce sezonowej grypy do 28 dni.

Nie ma konieczności modyfikowania dawki leku u chorych z zaburzeniami czynności wątroby lub nerek [20].

Ze względu na miejscowe stosowanie leku w postaci inhalacji, najczęstsze działania niepożądane obejmują kaszel, dyskomfort ze strony nosa i gardła oraz skurcz oskrzeli.

Zanamiwir jest przeciwwskazany u chorych z astmą oskrzelową, przewlekłą obturacyjną chorobą płuc oraz chorobami serca, ze względu na ryzyko ostrego pogorszenia czynności płuc, nawet do stanów zagrożenia życia [21].

AMINY TRÓJPIERŚCIENIOWE – POCHODNE ADAMANTANU

Związki te hamują wczesny etap replikacji wirusów. Głównym miejscem działania jest białko M2 wirusa grypy typu A, które jest wbudowane w błonę; pełni funkcję kanału jonowego. Aminy te blokują kanał M2 i hamują proces opłaszczania wirusa w zakażonych komórkach organizmu, blokując replikację RNA [18].

Wykazują one aktywność *wyłącznie* w kierunku wirusa grypy typu A [6]. Stosowane mogą być zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce tego typu grypy. W ostatnich latach wzrosła

częstość oporności na te związki, co znacznie ograniczyło ich przydatność kliniczną.

AMANTADYNA

Dobrze wchłania się po podaniu doustnym, w 67% wiąże się z białkami krwi. Jej okres półtrwania wynosi ok. 12-18 godz. i zależy od klirensu kreatyniny. Lek wydalany jest z moczem w postaci niezmienionej. W przypadku upośledzenia funkcji nerek wymagana jest modyfikacja stosowanej dawki [20,21].

Zalecana dawka terapeutyczna amantadyny w leczeniu grypy typu A u dorosłych powinna być podana w ciągu 24-48 godz. i wynosi 100 mg 2 x na dobę przez 5 dni.

U chorych, u których klirens kreatyniny wynosi ≤ 50 ml/min/1,73m², oraz u pacjentów po 65. r.ż zaleca się podawanie zredukowanych dawek – 100 mg 1 x dziennie przez 5 dni [10].

Stosowanie amantadyny ograniczają częste działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego i ośrodkowego układu nerwowego. Obok utraty apetytu, nudności, występują: nerwowość, zaburzenia koncentracji, zawroty głowy i bezsenność.

Wysokim stężeniom we krwi tego leku towarzyszą ciężkie zaburzenia neurologiczne – majaczenia, halucynacje, drgawki, pobudzenie, śpiączka oraz arytmie. Często może dochodzić do zaostrzeń wcześniej istniejących zaburzeń, jak padaczka czy zaburzenia psychiczne [18,21].

RYMANTADYNA

Jest pochodną amantadyny i podobnie dobrze wchłania się po podaniu doustnym. W mniejszym stopniu wiąże się z białkami oraz ma dłuższy okres półtrwania, wynoszący 24-36 godz.

W przeciwieństwie do pierwowzoru, rymantadyna zanim zostanie wydalona z moczem, ulega metabolizmowi na drodze hy-

droksylacji, sprzęgania i glukuronizacji. Wydała się w postaci metabolitów w 60-90%. Weryfikacja jej dawki terapeutycznej wymagana jest nie tylko w przypadku niewydolności nerek, ale również u chorych z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby [18,19].

Zalecana dawka terapeutyczna rymantadyny u dorosłych i dzieci > 14 . r.ż. wynosi 100 mg 2 x dziennie. U młodszych dzieci dawkowanie zależy od wieku: 11-14. r.ż. – 3 x 50 mg, 7.-10. r.ż. – 2 x 50 mg, natomiast poniżej 6. r.ż. należy poważnie rozważyć potencjalne korzyści z terapii tym lekiem przed jego zastosowaniem. Leczenie powinno być rozpoczęte w ciągu 24-48 godz. od pojawienia się pierwszych objawów i trwać do 5 dni.

W profilaktyce można stosować rymantadynę u dorosłych w dawce 200 mg/dobę, indywidualnie dostosowując czas terapii [20].

Dawkę terapeutyczną należy zredukować do 100 mg dziennie, gdy stwierdza się obniżenie wartości klirensu kreatyniny ≤ 10 ml/min/1,73m² [23].

Rymantadyna, podobnie jak amantadyna, wywołuje działania niepożądane ze strony układu nerwowego i pokarmowego. Często powoduje: bezsenność, nerwowość, bóle i zawroty głowy, osłabienie, nudności i wymioty, brak łaknienia i bóle brzucha [20]. Jednak objawy te są rzadsze i lepiej tolerowane przez chorych, w porównaniu do amantadyny. Rzadziej też występują ciężkie zaburzenia neurologiczne [22].

Niewątpliwą zaletą rymantadyny jest niewielka możliwość interakcji z innymi lekami. Stwierdzono, że tylko paracetamol i kwas acetylosalicylowy istotnie zmniejszają jej skuteczność podczas jednoczesowej terapii [23].

NOWE ZWIĄZKI POZOSTAJĄCE W FAZIE BADAŃ

PERAMIVIR

To analog cyklopentanu, nowy inhibitor neuraminidazy, wykazujący aktywność względem

wirusów grypy typu A i B. Dotychczas poznane działania niepożądane obejmują biegunkę, nudności, wymioty i neutropenię [19,24].

Podsumowanie

Grypa jest dobrze poznaną jednostką chorobową, mimo to nadal pozostaje nieprzewidywalna i groźna.

Posiadamy narzędzia do walki z nią – profilaktykę (coroczne szczepienia) oraz farmakoterapię.

Obecnie najskuteczniejszymi i sprawdzonymi lekami przeciwwirusowymi nowej generacji są oseltamiwir i zanamiwir. Jednak zmienność wirusów grypy co roku stawia przed nami nowe wyzwania, zmuszając do zachowania czujności i przede wszystkim zapobiegania zachorowaniu, aby ustrzec się przed jej potencjalnymi groźnymi następstwami.



15. Lis-Cieplak A. Pochodne adamantanu – różnorodność działań biologicznych. Przegląd substancji dopuszczonych do leczenia w Polsce oraz potencjalnych leków. Biul Wydz Farm WUM. 2012; 3: 18-25.
16. Cooper N, Sutton A, Abrams K i wsp. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: Systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Br Med J. 2003; 326: 1235-1239.
17. Gubareva L, Hayden F, Kaiser L. Influenza virus neuraminidase inhibitors. Lancet. 2000; 355: 827-835.
18. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL. Farmakologia Goodman & Gilmana. Lublin: Czelej; 2007.
19. Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ. Farmakologia ogólna i kliniczna. Lublin: Czelej; 2012.
20. Indeks leków. Nazwy międzynarodowe. Medycyna Praktyczna; 2010.
21. Pharmindex. Kompendium Leków. Warszawa: UBM Medica; 2013.
22. Keyser L, Karl M, Nafziger A i wsp. Comparison of central nervous system adverse effects of amantadine and rimantadine used as sequential prophylaxis of influenza A in elderly nursing home patients. Arch Intern Med. 2000; 160: 1485-1488.
23. Zapobieganie zachorowaniom na grypę. Aktualne zalecenia Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych Center for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. 1999; 48(4): 1-28.
24. Korzeniewska-Rybicka I. Grypa- niechciana zawsze z nami. Medical Tribune. 2014; 11: 78-80.

dr n. med. Halina Szymczyk
e-mail: halina.szymczyk@umlub.pl

Piśmiennictwo:

1. Talarowska M, Florkowski A, Macander M i wsp. Grypa i infekcje grypopodobne a funkcje poznawcze. Neuropsychiatria i Neuropsychologia. 2010; 5, 3-4: 149-154.
2. Meldunki Epidemiologiczne. Zachorowania i podejrzenia zachorowań na grypę w Polsce. Warszawa: Państwowy Zakład Higieny; 2015.
3. Ogólnopolski Program Zwalczenia Grypy. Raport. Czerwiec 2013.
4. Wytuczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce. Profilaktyka i leczenie grypy. Łódź; 2006.
5. Brydak LB. Grypa – problem stary jak świat. Hygeia Public Health. 2012; 47(1): 1-7.
6. Brydak LB. Zmienność zagrożeń grypy jako jednostki chorobowej w zależności od pojawienia się nowej zmodyfikowanej struktury wirusa. Przew Lek. 2010; 2: 141-145.
7. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. Lancet. 2003; 3662: 1733-1745.
8. Brydak LB. Grypa znana od stuleci – nadal groźna. Family Medicine & Primary Care Review. 2014; 16, 2: 181-184.
9. Gajewski P. Interna Szczeklika. Podręcznik chorób wewnętrznych. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2014.
10. Brydak LB, Romanowska M, Radzikowski A i wsp. Polskie standardy profilaktyki i leczenia grypy. Warszawa; 2007.
11. Machała M, Wiatr E, Gawryluk D i wsp. Znaczenie diagnostyki wirusologicznej dla skuteczności leczenia hospitalizowanych chorych zakażonych wirusem grypy. Pneumonol Alergoz Pol. 2006; 74: 166-170.
12. Nitsch-Osuch A, Woźniak-Kosek A, Brydak LB. Szybkie testy diagnostyczne w rozpoznawaniu grypy – wady i zalety. Allergol Clin Immunol Farm Med. 2012; 18: 14-21.
13. Życińska K, Brydak LB. Grypa i jej profilaktyka – ciągle aktualny problem medyczny. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2007; 117 (10): 464-469.
14. Brydak LB, Machała M. Inhibitory neuraminidazy wirusa gry-