

## RASPOLOŽIVI PRISTUPI U LEČENJU AKUTNE INFLUENZA H1N1 INFEKCIJE I NJENIH KLINIČKIH KOMPLIKACIJA

Mihajlo Jakovljević i Stepanović Marija

Pandemija novim sojem H1N1 influenza A adenovirusa u humanoju populaciji razvila se iz originalno lokalizovane meksičke infekcije s proleća 2009. godine. Čini se da se sadašnji talas infekcija polako seli ka južnoj hemisferi ali obaveštenja Svetske zdravstvene organizacije o aktivnim žarištima u Jugoistočnoj Aziji, Zapadnoj Africi i tropskom ostrvlju Srednje Amerike ne isključuju ponovni talas obolevanja na našim geografskim širinama. Pojava je privukla pažnju epidemiologa i virusologa činjenicom da je u pitanju antigenski drugačiji kapsid koji eksprimira belančevine poreklom od genoma humane, svinjske i ptičje influenze i nije pokriven raspoloživim sezonskim vakcinama. Takođe, iako oboljenje većinom protiče pod klasičnom kliničkom slikom influenze, osobenosti su pridodata značajna gastrointestinalna simptomatologija i ranjivost mlade populacije. Kod malog ali značajnog procenta obolelih zapažen je prognostički loš tok, sa naglim razvojem respiratorne insuficijencije i poremećaja svesti koji zahtevaju intenzivan nadzor i lečenje. Citokinsku oluju bi svakako trebalo pomenuti kao jedan od ključnih patogenih činilaca koji opredeljuju mortalitet značajnog procenta teško obolelih. Ukoliko izuzmemo aktivnu imunizaciju kao prilično efikasnu meru prevencije, ostaju nedoumice kliničara kako lečiti komplikovani tok aktivne infekcije. Podsetimo se da su supstance prvog izbora u kauzalnoj terapiji, na koje je uzročnik dokazano senzitivn, inhibitori neuraminidaze - oseltamivir na koji je zapažena mestimična rezistencija i zanamivir do sada uvek delotvoran, kao i intravenski peramivir, čije mesto u terapiji još uvek nije sasvim utvrđeno. Uspeh direktne antivirusne terapije je zapažen i posredstvom lokalno primenjenog sintetskog nukleozida u aerosolu - ribavirina. Superponiranu bakterijsku pneumoniju ćemo najčešće lečiti prema utvrđenim principima lečenja bolničke pneumonije za koju danas postoje i vodiči dobre prakse zasnovani na dokazima. Ipak, podsetićemo se da septična infekcija pluća multirezistentnim klicama, bez obzira na intenzivno lečenje, ostaje vodeći činilac mortaliteta teških kliničkih prezentacija influenze H1N1. *Acta Medica Medianae 2010;49(3):76-82.*

**Ključne reči:** Influenza H1N1, lečenje, virostatici, pandemija

Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu, Katedra za farmakologiju i toksikologiju

Kontakt: Mihajlo Jakovljević  
Katedra za farmakologiju i toksikologiju  
Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu  
E-mail: jakovljevicm@medf.kg.ac.rs

### **Pandemija H1N1 i virološki identitet uzročnika**

Jedan od najvećih globalnih pandemijskih događaja u poslednjih četrdeset godina je pandemija novim Influenca A H1N1 virusom. Prvi zaraženi slučajevi otkriveni su aprila 2009. godine na granici između SAD i Meksika. Iako se čini da se prolećni talas infekcija polako seli ka južnoj hemisferi, Svetska zdravstvena organizacija obaveštava o žarištima obolevanja u Jugoistočnoj Aziji, Zapadnoj Africi i tropskom ostrvlju Srednje Amerike. Klinička slika ove infekcije slična je kliničkoj slici infekcije sezonskim virusom, jedina

razlika je u tome što se u kliničkoj slici infekcije novim virusom, pored ostalih simptoma, javlja i dijareja i povraćanje, što nije karakteristično za sezonski grip (1). Osnovni problem ove infekcije jeste to što se uglavnom javlja kod mlađih osoba i što su komplikacije češće nego kod sezonskog gripa. Najznačajnije sredstvo u borbi protiv ove pandemije jeste vakcinacija ali je svakako i veliki problem lečenje bolesnika koji su već zaraženi i imaju komplikacije.

Broj zaraženih osoba novim virusom je rastao neverovatno brzo. Do 12. aprila 2009. godine blizu 180000 slučajeva infekcija je prijavljeno SZO. Održivost humano-humane transmisije naterala je SZO da objavi i podigne nivo pandemije na nivo 6 (2). Prethodne velike pandemije Influenca A virusom zabeležene su 1918-1919. godine (A/H1N1), 1957-1963. (A/H2N2) i 1968-1970. godine (A/H3N2).

Influenca A virus može da zarazi različite vrste životinja uključujući ptice, svinje, kao i ljude. Osnovna karakteristika ovog virusa jeste

njegova genetska promenljivost i upravo to je razlog dosadašnjih velikih pandemija. Za razliku od Influenca B i Influenca C, virus Influenca A ima mogućnost genetske „preraspodele“ između virusa humanog i animalnog porekla.

Influenca A H1N1 izolovan je kod svinja prvi put 1930. godine a kod ljudi 1933. godine i antigenski je bio veoma sličan virusu A izolovanom 1918. godine (1). Tokom godina dolazilo je do mešanja i razvrstavanja različitih sojeva Influenca virusa humanog, svinjskog i ptičijeg, tako da je na kraju nastao nastao Influenca A H1N1 S-OIV. Novi S-OIV A (H1N1) virus sadrži kombinaciju gena koji prethodno nisu pronađeni ni u svinjskom ni u humanom influenza virusu. PB2 i PA geni poreklom su iz ptičijeg influenza virusa uvedeni u svinjski virus 1998. godine. PB1 gen poreklom je iz humanog H3N2 virusa, koji je zadobio gene od ptičijeg virusa 1968. godine. HA, NP i NS geni poreklom su iz klasičnog svinjskog virusa a preostala dva NA i M poreklom su od evroazijskog svinjskog virusa (1).

Najznačajniji antigeni Influenca virusa su svakako Hemaglutinin i Neuraminidaza, H i N antigeni. Svaka promena u ovim antigenima dovodi do različitog ponašanja ovog virusa. Hemaglutinin je površinski protein koji je odgovoran za vezivanje virusa za glikoproteinske receptore na ćelijama i stimuliše fuziju sa ćelijom domaćina. Ovaj antigen je deo svake vakcine protiv Influenca virusa. Upoređujući aminokiselinske sekvence Influenca A H1N1 virusa iz 2009. godine i istog virusa izolovanog 2008. godine u Volter Rid vojnoj bolnici u Vašingtonu došlo se do zaključka da su razlike novog u odnosu na antigene virusa iz 2008. godine 27,2%. Takođe nije sličan ni virusu Influenca iz 1918. (razlika je 18%) ni svinjskom Influenca virusu iz 1976. godine (12% razlike) (3). Upravo to je dokaz koliko je virus Influenca A podložan mutaciji.

Drugi eksterni protein Influenca virusa jeste neuraminidaza omogućava virusu bolje prijanjanje za podložne ćelije, razara receptore sijalinske kiseline na površini ćelija i samim tim brže širenje kroz respiratorni trakt. Antivirusni lekovi oseltamivir i zanamivir deluju kao inhibitori neuraminidaze. Da se dokazalo da je sastav N1 virusa iz 2009. isti ili sličan sastavu N1 virusa iz 2008. godine iako postoje značajne razlike u H1 antigenu, moglo se očekivati da će vakcina iz 2008. ukrštenom reakcijom delovati na virus iz 2009. Nažalost, utvrđeno je da postoje značajne razlike (18,2%) u N1 antigenu u odnosu na virus iz 2009. godine (3). To znači da svaka vakcina napravljena za bilo koju prethodnu epidemiju Influenca virusom ne daje ukrštenu reakciju sa novim virusom, tako da se mora koristiti potpuno nova vakcina koja sadrži H1 i N1 antigene novog A H1N1 SOIV.

### Klinička prezentacija infekcije

Osobe koje su najpodložnije infekciji novim virusom su mlađe osobe, naročito deca do 5 godine starosti, deca i adolescenti mlađi od 18

godina koji su na dugotrajnoj terapiji aspirinom (povećan rizik od Reye-vog sindroma), trudnice, bolesnici sa hroničnim oboljenjima (astma, kardiovaskularna oboljenja, renalna i hepatična insuficijencija, oboljenja CNS-a, hematološka, metabolička oboljenja), bolesnici na imunosupresivnoj terapiji, zdravstveni radnici koji rade sa bolesnicima obolelim od novog gripa. Ovo su ujedno neki od najznačajnijih faktora rizika za težak oblik bolesti (1).

Klinička slika prilično odgovara kliničkoj slici sezonskog gripa. Osnovni simptomi su povišena temperatura (94% slučajeva), kašalj (92%), bol u grlu (66%), bolovi u mišićima i zglobovima i za razliku od sezonskog gripa javlja se povraćanje i dijareja u 25% slučajeva (1). Takođe, kliničku sliku prema težini možemo podeliti na laku, srednje tešku i tešku. Laka se karakteriše povišenom temperaturom, kašljem, bolom u grlu, glavoboljom ali ne i dispnejom (4).

Srednje teška klinička slika odlikuje se pogoršanjem svih simptoma, dispnejom, tahipnejom, kašljem. Rendgenski se mogu uočiti promene u intesticijumu pluća u vidu pneumonije. Pored toga, dolazi do dehidracije usled dijareje i povraćanja, koja se često javljaju u sklopu kliničke slike. Kod hroničnih bolesnika dolazi do pogoršanja osnovne bolesti, astme, kardiovaskularnih oboljenja, renalne i hepatične insuficijencije. Svi ovi simptomi zahtevaju hospitalizaciju (4).

Teška klinička slika odlikuje se teškim opštim stanjem bolesnika, dispnejom, apnejom, bolom u grudima, iskašljavanjem krvavog sputuma. Javljaju se simptomi koji se javljaju kao posledica oštećenja CNS-a, konvulzije, soporozno stanje, pa i koma. Većina bolesnika u ovom stadijumu zahteva asistiranu mehaničku ventilaciju (4).

### Postupanje sa suspektnim/dokazanim slučajevima infekcije na različitim nivoima nege

Uočićemo da postoje razvijeni i od Svetske zdravstvene organizacije i američkog Centra za prevenciju i kontrolu bolesti preporučeni postupci u zbrinjavanju obolelih. U tom smislu, iz iskustava vojne sanitetske doktrine je poznato da su epidemiološki nadzor i dobra organizacija na terenu bitniji za povećanje stope preživljavanja od kvaliteta kadrova i opreme kojima raspoložemo. Tako je primer rutinske trijaže po redu hitnosti i postupanja sa obolelima dat navednom Algoritmu br. 1.

Postupak se bitno razlikuje u stacionarnim zdravstvenim ustanovama i podrazumeva praćenje i trijažu bolesnika u skladu sa prirodnim tokom infekcije i odgovorom na terapiju. U svrhu lakšeg snalaženja dat je grafički Algoritam broj 2.

### Raspoloživi pristupi u lečenju

Ukoliko posmatramo dosadašnja iskustva u zbrinjavanju inficiranih visoko virulentnim sojevima influenza virusa uočićemo da imamo nekoliko farmakoloških alternativa kojima se

služimo da ublažimo kliničku sliku ili poredimo nastanak komplikacija :

- Primena inhibitora viralne neuraminidaze čija je uloga da spreče fazu adherencije kapsida za eukariotsku ćeliju i prodor skinute „ RNA“ u citosol. Na različitim tržištima, sa raznovrsnom stopom uspeha, korišćeni su oseltamivir, zanamivir i peramivir u različitim doznim režimima i sa različitim putevima primene – izborom korišćenih tehnoloških oblika leka,
- Lečenje bakterijskih superinfekcija, najčešće

- donjih disajnih puteva, antibioticima, u skladu sa postojećim vodičima u zbrinjavanju bolničkih pneumonija,
- Korekcija hipoksemije kiseonikom putem nazalne kanile ili maske, kao jednog od vodećih patofizioloških poremećaja,
- Davanje niskih doza sintetskih analoga kortizola samo kod osoba sa manifestnim respiratornim distresom i u kombinaciji sa inhibitorom neuraminidaze. Generalno uzevši, visoke doze se nikako ne preporučuju kao pomoćna terapija i nemaju dokazanu efikasnost i bezbednost.

Algoritam 1. Zbrinjavanje suspektne / dokazane H1N1 inficirane osobe u ambulantnim uslovima

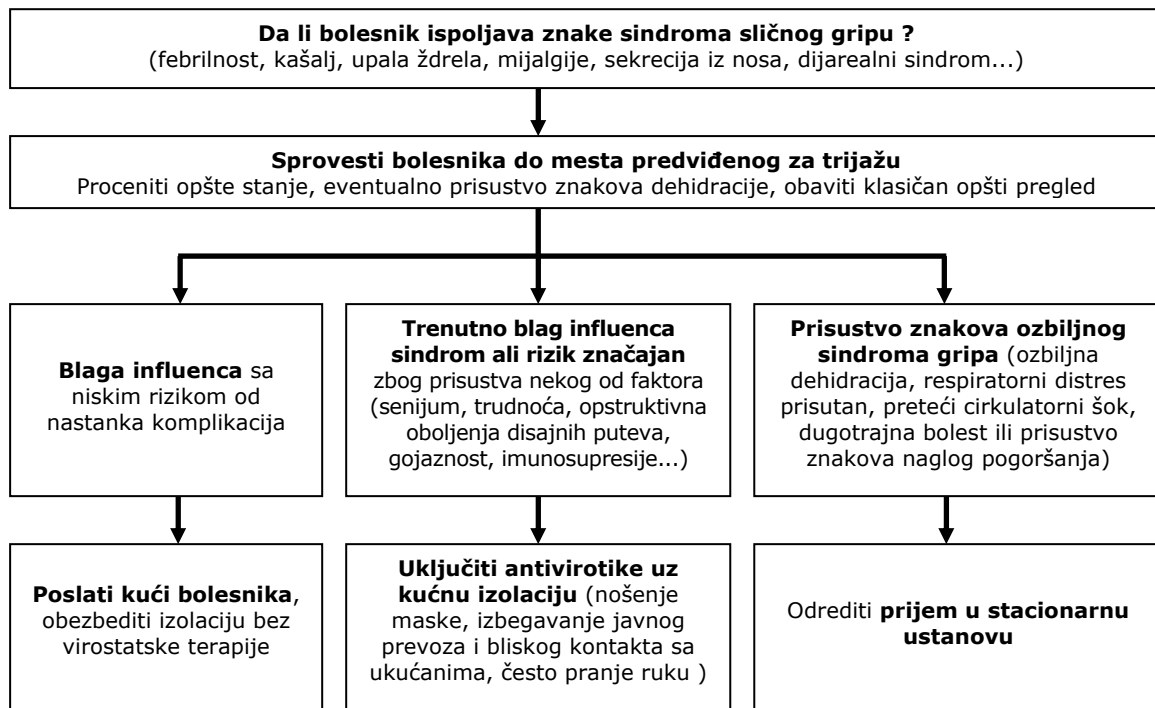
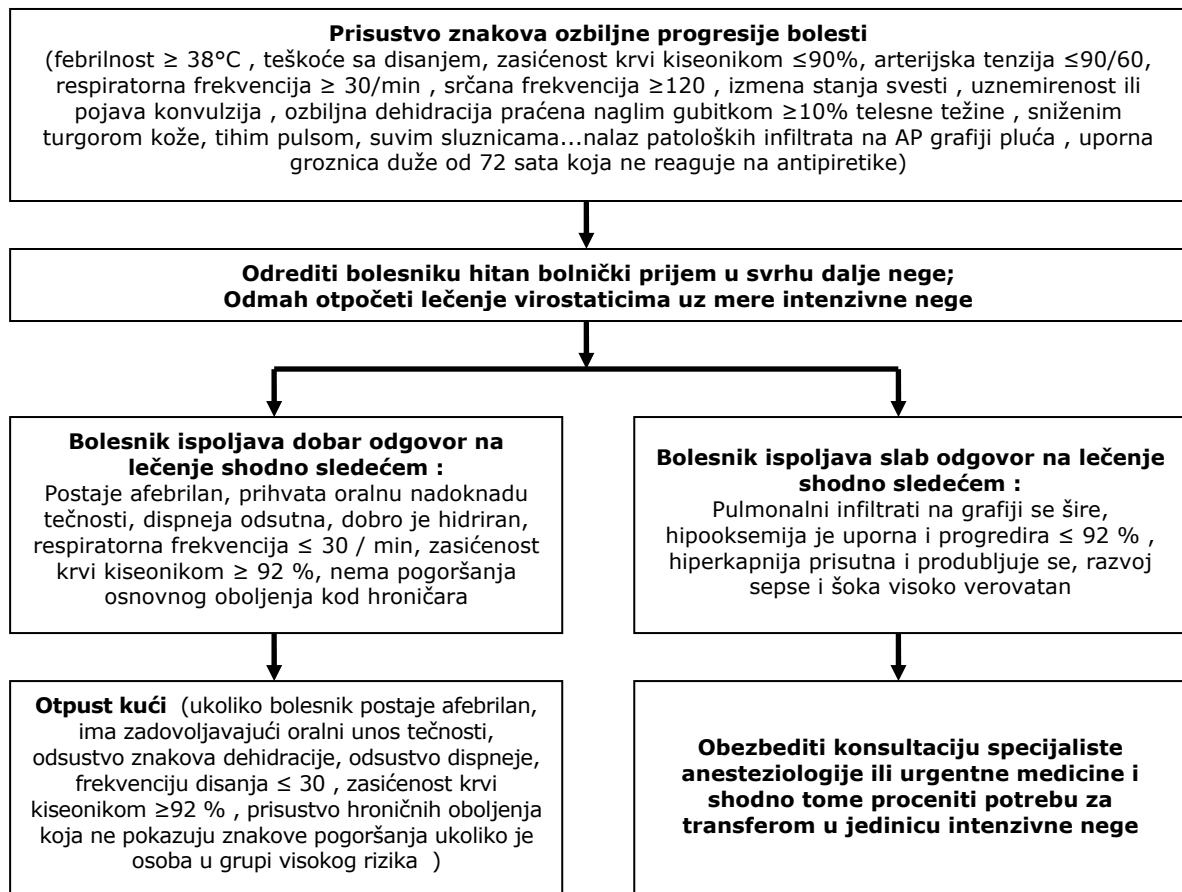


Tabela 1. Doziranje inhibitora neuraminidaze uskladjeno sa straosnom dobi i telesnom težinom

Petodnevni dozni režim		
OSELTAMIVIR		
Telesna težina	Deca ≥ 12 meseci	Odrasli
≤ 15 kg	30 mg na 12 sati	75 mg na 12 sati
15 - 23 kg	45 mg na 12 sati	
23 - 40 kg	60 mg na 12 sati	
≥ 40 kg	75 mg na 12 sati	
Deca od 0 do 12 meseci starosti		
	3 mg / kg na 12 sati	
ZANAMIVIR		
	Deca starija od 7 godina	Odrasli
	10 mg na 12 sati (dve inhalacije po 5 mg)	10 mg na 12 sati (dve inhalacije po 5 mg)
PERAMIVIR		
(FDA odobrila intravenski oblik leka za primenu u strogo definisanim indikacijama – efikasnost i bezbednost nisu zvanično potvrđeni )		
*Odobrava se upotreba peramivira isključivo kod vitalno ugroženih hospitalizovanih odraslih ili pedijatrijskih pacijenata koji nemaju zadovoljavajući odgovor na oralnu / inhalacionu terapiju ili je očekivana bioiskoristljivost leka niska zbog kliničkih ograničenja ili loše komplijanse.		

## Algoritam 2 Zbrinjavanje H1N1 inficiranih pacijenata u bolničkim uslovima



Terapiju prvog izbora u lečenju infekcije Influenca virusom čine oseltamivir i zanamivir. Novi influenza virus je osetljiv na ova dva anti-virusna leka i rezistentan je na amantadin. Oseltamivir treba uključiti kod svih bolesnika kod kojih postoji dokazana, verovatna ili sumnja na infekciju Influenca virusom. Potrebno ga je uvesti što pre, u prvih 48 sati od pojave simptoma. Doziranje oseltamivira i zanamivira, usklađeno sa starosnom dobi i telesnom težinom, dato je u narednoj Tabeli br 1 (5). Kod težih oblika bolesti doza oseltamivira se može povećati do 150 mg dva puta dnevno (4,6).

Za hemopofilaksu izloženih osoba koristi se doza od 75 mg jednom do dva puta dnevno u toku deset dana od izloženosti virusu (7). Opasnost postoji zbog mogućnosti NA mutacije i kao posledica toga može se javiti smanjenje osetljivosti virusa na inhibitore neuraminidaze. Dosadašnje ispitivanje je pokazalo da mutacija H274Y (histidin umesto tirozina na poziciji 274) na NA, eksperimentalno izazvana, dovodi do smanjenja osetljivosti virusa na oseltamivir karboksilat in vitro (8).

Često se postavlja pitanje da li kod ovakvih virusnih infekcija treba uvoditi antibiotsku terapiju. Ono što je bitno upravo za ovu infekciju jeste to da se kod većine bolesnika bakterijska pneumonija javlja kao najčešća komplikacija i najčešće je uzrokuje *Staphylococcus aureus*, naročito meticilin-

rezistentni sojevi. Takvi bolesnici su u najvećem broju slučajeva na mehaničkoj ventilaciji tako da je to dodatni faktor rizika za ovu komplikaciju. Stoga, antibiotici treba da budu deo protokola kod bolesnika zaraženih novim virusom zavisno od uzročnika. Ranija ispitivanja su pokazala da makrolidi imaju, pored antibakterijskog, i druga sporedna dejstva bitna za usporavanje toka bolesti. Nakon upotrebe azitromicina dolazi do inhibicije lokalne infekcije/inflamacije na duži period. Takođe, administracija eritromicina u dozi od 3,3mg/kg/d signifikantno produžava vreme preživljavanja miševa zaraženih H2N2 Influenca virusom. Eritromicin značajno smanjuje Interferon gama u inficiranim plućima i smanjuje broj inficiranih ćelija u plućima nakon 6 dana upotrebe. Klaritromicin je takođe uspešno korišćen u studiji lečenja bronhiolitisa kod dece uzrokovanog sincicijalnim virusom (7). Pored makrolida mogu se koristiti i ostali antibiotici u zavisnosti od uzročnika i lokalne epidemiološke situacije. Antibiotike preventivno ne treba koristiti. Kod trudnica i žena u periodu laktacije izbegavati tetracikline, hloramfenikol i hinolone (4,9).

Kiseonična terapija je svakako sastavni deo protokola lečenja ovako teških infekcija. Saturaciju kiseonikom treba meriti pulsni oksimetrom. Kiseonik se može primenjivati preko nazalne kanile, kiseonične maske, maske sa rezervoarom, intubacije ili asistiranje ventilacije u

zavisnosti od težine hipoksije (5). Kod akutnog respiratornog distres sindroma i teške refraktorne hipoksemije uprkos primenjenoj asistiranju respiraciji, gde postoje uslovi za to može se primeniti veno-venska ekstrakorporalna membranska oksigenacija. Ova metoda predstavlja mogućnost respiratorne podrške bolesnicima koji ne reaguju na konvencionalne metode respiratorne podrške. Međutim, njena primena povlači za sobom i komplikacije u vidu hemolize, hemoragije i hemodinamske nestabilnosti (6,9).

Po zvaničnim protokolima i smernicama rutinska primena kortikosteroida se ne preporučuje u ovoj indikaciji iz razloga opadanja efikasnosti specifičnog celularnog imunog odgovora uzrokovano hormonalno uslovljenom deplecijom limfocita u limfnim čvorovima (4,5). Takođe, upotreba kortikosteroida kod manje komplikovanih slučajeva može dovesti do pogoršanja bakterijske infekcije i sepse (10). Međutim, preporučuje se upotreba niskih doza metilprednizolona u kombinaciji sa oseltamivrom kod bolesnika na veštačkoj ventilaciji i ARDS. Prema dosadašnjim ispitivanjima, preporuka je da se krene sa inicijalnom dozom od 60mg intravenskog bolusa, zatim nastaviti 60mg/dnevno u infuziji (1-14 dana), 30mg/dnevno (15-21 dana), 15mg/dnevno (22-25 dana), 10mg/dnevno (26-28 dana). Ukoliko se stanje bolesnika pogorša ili se ARDS produbi doza se može povećati na 1mg/kg/dnevno (9,11).

Od klasičnih nesteroidnih antiinflamatornih lekova, inhibitora ciklooksigenaze, za kontrolu febrilnosti najviše koristimo oprobani paracetamol bilo u vidu čvrstih lekovitih oblika za oralnu primenu bilo u vidu supozitorija u dečjem uzrastu. Korisno je podsetiti na rizik od primene salicilata i njegovih kombinacija u maloletnoj populaciji usled mogućeg razvoja hepatorenalne akutne slabosti (12).

### **Terapija i nega u posebnim grupama**

Nega je svakako važan deo lečenja bolesnika sa simptomima novog gripa. To podrazumeva smeštanje teških bolesnika u jedinice intenzivne nege, stalni monitoring, praćenje parametara infekcije i sprečavanje komplikacija u vidu bakterijskih pneumonija i drugih, kao i zaštita osoblja koje radi sa ovim bolesnicima. Sastavni deo terapije jeste svakako i simptomatska terapija. Što se tiče antipiretske terapije, kao što je ranije pomenuto, treba izbegavati salicilate (aspirin) naročito kod dece, mladih osoba i trudnica. Preporučuje se primena paracetamola i acetaminofena, jer je prilično bezbedna i za decu i trudnice.

Primena oseltamivira u trudnoći je dozvoljena i preporučljiva s obzirom da sam virus ima

izrazito teratogeno dejstvo. Prema izveštaju dva centra u Japanu od 90 trudnica koje su primale oseltamivir u toku prvog trimestra postojala je samo jedna malformacija (1,1%), što odgovara incidenci malformacija u opštoj populaciji (7). Ribavirin nipošto ne koristiti u trudnoći jer su podaci o bezbednosti visokih doza u smislu izazivanja razvojnih anomalija deteta nedostupni (13).

U toku laktacije oseltamivir se metaboliše u mleku. Međutim, smatra se da su deca izložena oseltamiviru iz mleka u dozi od 0,012 mg/kg dnevno, što je značajno manje nego pedijatrijska doza (2-4mg/kg dnevno) (7). Ukoliko ne postoji mogućnost da se primeni oseltamivir, ili ako je virus dokazano rezistentan na oseltamivir, trebalo bi razmotriti mogućnost primene zanamivira. Zanamivir se upotrebljava u dozi od 10 mg (2 inhalacije dnevno) (5,14). Može se davati i deci od sedam godina starosti. Takođe je u upotrebi i ribavirin, ali je kod ovih infekcija efikasan samo u obliku aerosola i u kombinaciji sa oseltamivrom, ne kao monoterapija (15-17).

Posebnost očekivanih kliničkih ishoda osoba sa kardiovaskularnim i pulmonalnim komorbiditetima ogleda se u već pomenutom težem toku infekcije i ranijoj i učestalijoj potrebi za intenzivnim nadzorom i blagovremenom asistiranom ventilacijom, bilo invazivnom sa povišenim pritiskom gasa, čija je svrha da premosti opstukciju nisko u bronhijalnom stablu, bilo neinvazivnom, sa ili bez povišene koncentracije kiseonika. Uobičajen bezbedan protok kiseonika u višecasovnoj ventilaaciji je do 28% i do 4 l/min.

### **Verovatnoća širenja soja H1N1 u bliskoj budućnosti**

Posle četrdeset godina od poslednjeg, susreli smo se sa jednim od ozbiljnijih pandemijskih događaja našeg vremena. Iako se čini da pojava novih slučajeva jenjava poslednjih meseci, dimenzije ovog infektivnog entiteta u sadašnjem trenutku realno nije lako proceniti (18). Sa nadom u to da postoje iskustva sa pređašnjim pandemijama izazvanim virusom Influenca A može se očekivati da je naše znanje dovoljno da se spreči masivan morbiditet i mortalitet u opštoj populaciji. Najbolje sredstvo u borbi protiv ove epidemije jeste vakcina, ali treba biti spreman i na to da broj komplikacija kod zaraženih bolesnika raste. Moramo biti svesni da je još uvek moguće veliko opterećenje zdravstvenog sistema novim talasom obolevanja u jesen 2010. godine. U tom smislu veoma je korisno pripremiti se za narednu jesenju sezonu adaptacijom i diseminacijom smernica za primenu antivirusika u ovoj indikaciji s obzirom na prognostičku težinu ovog infektivnog sindroma i njegovih kliničkih komplikacija.

## Literatura

1. Chang LY, Shih SR, Shao PL, Huang DT, Huang LM. Novel Swine-origin Influenza Virus A (H1N1): The First Pandemic of the 21st Century. *J Formos Med Assoc* 2009;108(7): 526-32.
2. Steel J, Staeheli P, Mubareka S, García-Sastre A, Palese P, Lowen AC. Transmission of Pandemic H1N1 Influenza Virus and Impact of Prior Exposure to Seasonal Strains or Interferon Treatment. *J Virol* 2010;84(1):21-6.
3. Gallaher WR. Towards a sane and rational approach to management of Influenza H1N1 2009. *Virol J* 2009;6:51.
4. WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009: revised guidance 2009. Available from: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical\\_management\\_h1n1.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/clinical_management_h1n1.pdf)
5. WHO. Clinical management of human infection with pandemic (H1N1) 2009 virus infection, Interim Guidance from Expert Consultation 2009. Available from: [http://www.emro.who.int/CSR/h1n1/pdf/h1n1\\_clinical\\_management.pdf](http://www.emro.who.int/CSR/h1n1/pdf/h1n1_clinical_management.pdf)
6. Liang T, Lee KL, Poon YS, Lam SY, Chan CP, Yue CS, et al. The first novel influenza A (H1N1) fatality despite antiviral treatment and extracorporeal membrane oxygenation in Hong Kong. *Hong Kong Med J* 2009;15:381-4.
7. Tanaka T, Nakajima K, Murashima A, Garcia-Bournissen F, Koren G, Ito S. Safety of neuraminidase inhibitors against novel influenza A (H1N1) in pregnant and breastfeeding women. *CMAJ* 2009;181(1-2):55-8.
8. Hartley DM, Nelson NP, Perencevich EN. Antiviral drugs for treatment of patients infected with pandemic (H1N1) 2009 virus. *Emerg Infect Dis* 2009 Nov;15(11):1851-2.
9. WHO. Guidelines for Pharmacological Management of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza and other Influenza Viruses 2009. Available from: [http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1\\_guidelines\\_pharmaceutical\\_mngt.pdf](http://www.who.int/csr/resources/publications/swineflu/h1n1_guidelines_pharmaceutical_mngt.pdf)
10. Bermejo-Martin JF, Kelvin DJ, Eiros JM, Castrodeza J, Ortiz de Lejarazu R. Macrolides for the treatment of severe respiratory illness caused by novel H1N1 swine influenza viral strains. *J Infect Dev Ctries* 2009;3(3):159-61.
11. Quispe-Laime AM, Bracco JD, Barberio PA, Campagne CG, Rolfo VE, Umberger R, et al. H1N1 influenza A virus-associated acute lung injury: response to combination oseltamivir and prolonged corticosteroid treatment. *Intensive Care Med* 2010; 36(1):33-41.
12. Younkin SW, Betts RF, Roth FK, Douglas RG Jr. Reduction in fever and symptoms in young adults with influenza A/Brazil/78 H1N1 infection after treatment with aspirin or amantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23(4):577-82.
13. Jefferson T, Jones M, Doshi P, Del Mar C. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in healthy adults: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b5106.
14. Shun-Shin M, Thompson M, Heneghan C, Perera R, Harnden A, Mant D. Neuraminidase inhibitors for treatment and prophylaxis of influenza in children: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b3172.
15. Wilson SZ, Gilbert BE, Quarles JM, Knight V, McClung HW, Moore RV, et al. Treatment of influenza A (H1N1) virus infection with ribavirin aerosol. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26(2):200-3.
16. Ives JA, Carr JA, Mendel DB, Tai CY, Lambkin R, Kelly L, Oxford JS, Hayden FG, Roberts NA. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002;55(2):307-17.
17. American College of Physicians, Barnitz L, Berkwits M. The Health Care Response to Pandemic Influenza. *Ann Intern Med* 2006;145(2):135-7.
18. Lazić S. A new flu - an old disease in a new suit. *Vojnosanit Pregl* 2009;66(12):947-8. (Articles in Serbian)

## AVAILABLE TREATMENT APPROACHES OF ACUTE INFLUENZA H1N1 INFECTION AND ITS CLINICAL COMPLICATIONS

*Mihajlo Jakovljević and Stepanović Marija*

Human H1N1 pandemic developed from the originally localized Mexican source early in the spring 2009. It seems that the current wave of infections slowly moves towards the southern hemisphere; however, the WHO reports on certain foci in Southeast Asia, Western Africa and tropic islands of the Middle America do not exclude another recurrence in the northern hemisphere. This drew the attention of epidemiologists due to the fact that the virus owns a very unique capsid which expresses proteins coded by genes originating from the human, swine and avian influenza virus and was not covered by the available seasonal vaccines. Although most of the cases exhibit classical clinical presentation of influenza infection, there are special features like significant gastrointestinal symptomatology and vulnerability of the young population. With respectively small but significant portion of patients there have been noticed fulminant course of infection with poor prognosis including sudden development of respiratory failure and consciousness disturbances which require intensive care unit admission. Cytokine storm should be mentioned as one of the key pathogenic events contributing to the overall mortality in substantial portion of patients. If active immunization is assumed to be preventive measure of proven efficacy, clinicians are still in doubt how to treat a complicated course of infection. We should be aware that the first choice essential drugs, for which viral sensitivity has been certainly proved, are neuraminidase inhibitors. Here we have to distinct between more available oseltamivir and less available zanamivir and peramivir which until now have shown absolute effectiveness in inhibiting viral strains replication in vivo. Success of direct antiviral protocols has also been noticed with inhaled synthetic nucleoside ribavirin applied locally. Bacterial pneumonia superimposed by the overall patient status should be treated in accordance with the available evidence-based guidelines. We should be aware that septic lung infection caused by multiresistant organisms irrespective of intensive treatment remains the main cause of lethal outcomes in serious clinical presentations of H1N1 infection. *Acta Medica Medianae 2010;49(3):76-82.*

**Key words:** *Influenza H1N1, treatment, antiviral drugs, pandemic*