

e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i>	<b>Medical Sciences</b>  Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a>	
--	--	---

## Diagnosis and treatment of influenza: a literature review

Alisa Pozniak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>*Faculty of Medicine, Vilnius University, Vilnius, Lithuania*

### Abstract

**Background.** Influenza is an acute viral respiratory infection. Influenza viruses spread through respiratory droplets and are characterized by frequent mutations that lead to antigenicity changes. According to the World Health Organization, seasonal influenza epidemics cause approximately 4 million cases of severe illness and 250,000 to 500,000 deaths each year globally.

**Aim:** to review the diagnosis and treatment of influenza.

**Methodology:** literature sources were selected from PubMed database following dates from 2017 to 2022 using keywords and their combinations: influenza, rapid antigen test, neuraminidase inhibitors, favipiravir, baloxavir.

**Results.** Influenza should be suspected in patients who develop acute respiratory symptoms during the influenza season. Diagnostic tests available for influenza include rapid antigen and molecular tests, polymerase chain reaction tests, virological culture. Antiviral therapy should be initiated in patients who are at increased risk of complications from influenza. The neuraminidase inhibitors zanamivir and oseltamivir are used for specific antiviral therapy. New antivirals such as peramivir, favipiravir, laninamivir and baloxavir have emerged as a promising new treatment approach.

**Conclusions.** Influenza is a serious infectious disease that can lead to life-threatening complications. Virological diagnosis is based on specific epidemiological data, clinical symptoms and laboratory tests. Neuraminidase inhibitors are recommended for early treatment. Several cases of zanamivir and oseltamivir-resistant virus have been reported. That is the reason why different approaches for antiviral treatment are being investigated.

**Keywords:** influenza, rapid antigen test, neuraminidase inhibitors, favipiravir, baloxavir.

# Gripo diagnostika ir gydymas: literatūros apžvalga

Alisa Pozniak<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medicinos fakultetas, Vilniaus Universitetas, Vilnius, Lietuva

## Santrauka

**Įvadas.** Gripas – ūminė virusinė kvėpavimo takų infekcija, plintanti oro lašeliniu būdu. Gripo virusai pasižymi dažnomis mutacijomis, dėl kurių kinta antigeninės viruso savybės. Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, kiekvieno sezono metu pasaulyje registruojama apie 4 milijonus sunkių ligos atvejų. Dėl sezoninio gripo kasmet miršta nuo 250 – 500 tūkstančių žmonių visame pasaulyje.

**Tikslas:** apžvelgti gripo diagnostiką ir gydymą.

**Metodika:** literatūros paieškai buvo naudojama PubMed duomenų bazė. Publikacijos rinktos nuo 2017 iki 2022 metų, naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: gripas, greitasis antigeno testas, neuraminidazės inhibitoriai, favipiraviras, baloksaviras.

**Rezultatai.** Gripą reikėtų įtarti pacientams, kuriems pasireiškia ūminiai respiraciniai ir bendrieji simptomai gripo sezono metu. Laboratoriniais tyrimais gripą galima patvirtinti atliekant greituosius antigeno ir molekulinis testus, polimerazės grandininės reakcijos (PGR) testus, virusologinius pasėlius. Antivirusinis gydymas turėtų būti skiriamas hospitalizuojamiems, sergantiems sunkia, komplikuota arba progresuojančia gripo forma bei turintiems didesnę gripo komplikacijų riziką pacientams. Specifiniam antivirusiniam gydymui naudojami neuraminidazės inhibitoriai zanamiviras ir oseltamiviras. Daug žadantys yra nauji antivirusiniai preparatai - peramiviras, favipiraviras, laninamiviras bei baloksaviras.

**Išvados.** Gripas – rimta užkrečiama liga, galinti sukelti gyvybei pavojingas komplikacijas. Infekcija diagnozuojama pagal būdingus epidemiologinius duomenis, klinikinius simptomus bei atliekant laboratorinius tyrimus. Ankstyvam gydymui rekomenduojami neuraminidazės inhibitoriai. Yra registruoti keli oseltamivirui ir zanamivirui atsparaus gripo atvejai, todėl atliekama vis daugiau naujų antivirusinių vaistų tyrimų.

**Raktažodžiai:** gripas, greitasis antigeno testas, neuraminidazės inhibitoriai, favipiraviras, baloksaviras.

## 1. Įvadas

Gripas yra ūmi virusinė kvėpavimo takų infekcija, plintanti oro lašeliniu būdu. Ši infekcija paveikia visas amžiaus grupes ir yra susijusi su dideliu mirtingumu epidemijų, pandemijų ir pavienių atsitiktinių atvejų metu (1). Pasaulio sveikatos organizacijos duomenimis, kiekvieno gripo sezono metu pasaulyje registruojama apie 4 milijonus sunkių ligos atvejų ir 250–500 tūkstančių mirčių (2). Pagal savo struktūrą virusas yra skirstomas į 4 pagrindinius tipus – A, B, C ir D. Gripo A virusas žmonių populiacijoje sukelia epidemijas ir pandemijas (3). Gripo B virusas plinta žmonių populiacijoje ir kas kelerius metus sukelia epidemijas. Gripo C virusas sukelia tik pavienius susirgimus ir nedidelius protrūkius (1). Gripo virusas D dažniausiai plinta tarp galvijų, nėra žinomų atvejų tarp žmonių (4). Potenciali epidemijų ir pandemijų priežastis yra viruso paviršiaus glikoproteinų pokyčiai. Gripo sezonas prasideda spalio mėnesį ir trunka iki pat gegužės mėnesio (5). Inkubacinis periodas yra 24 - 72 valandos. Liga prasideda ūmiai, ligonį pradeda krėsti šaltis, pakyla temperatūra, atsiranda sausas, varginantis kosulys, sloga, galvos, raumenų, sąnarių skausmai (2). Netenkama apetito, kartais vemiami, viduriuojama. Daugelis gripu susirgusių žmonių pasveiksta per kelias dienas, tačiau kai kuriems atsiranda gripo komplikacijų, keliančių grėsmę gyvybei (3). Dažniausios komplikacijos yra virusinis ar bakterinis plaučių, nosies ertmių, vidurinės ausies uždegimas, lėtinių infekcinių ir neinfekcinių ligų paūmėjimas (6). Sunki ligos forma ir jos sukeltos komplikacijos būdingos asmenims, kurie priklauso rizikos grupėms: vaikai iki 5 metų, 65 metų ir vyresni gyventojai,

nėščios moterys, asmenys, gyvenantys globos ir slaugos įstaigose, pacientai, sergantys lėtinėmis ligomis, piktybiniais navikais arba turintys žalingų įpročių, taip pat sveikatos priežiūros įstaigų darbuotojai (7).

## 2. Tyrimo medžiaga ir metodai:

literatūros apžvalga atlikta naudojant PubMed duomenų bazę. Publikacijos rinktos nuo 2017 iki 2022 metų, naudojant raktinius žodžius ir jų derinius: gripas, greitasis antígeno testas, neuraminidazės inhibitoriai, favipiraviras, baloksaviras.

## 3. Rezultatai

### 3.1. Gripo diagnostika

Gripas diagnozuojamas remiantis klinikiniais požymiais, laboratoriniais tyrimais bei epidemiologine informacija, kai sezono metu tam tikroje vietovėje tyrimais yra patvirtinta, kad cirkuliuoja gripo virusas (8). Epidemijos metu daugelis gripo atvejų diagnozuojama remiantis klinikiniais požymiais. Laboratorinis gripo patvirtinimas rekomenduojamas sunkios būklės, imunosupresuotiems, sergantiems gretutinėmis ligomis pacientams, turintiems didelę komplikacijų riziką (1).

Bendrajame kraujo tyrime gali būti normalus arba saikingai padidėjęs leukocitų kiekis bei eritrocitų nusėdimo greitis, santykinė limfocitozė ir monocitozė (9). Leukocitozė gali rodyti bakterinę infekciją su gripu. Esant sunkiai ligos eigai galima stebėti elektrolitų disbalansą, trombocitopeniją, padidėjusius kreatinino, laktato rodiklius (10). C reaktyvusis baltymas nėra specifiškas skiriant bakterinę ir virusinę uždegimą (6). Krūtinės ląstos radiologiniuose tyrimuose būdingas abiejų plaučių pažeidimas,

difuziniai plaučių infiltratai. Stebint vienos skilties infiltraciją galima įtarti antrinę bakterinę infekciją (9).

Laboratoriniais tyrimais gripą galima patvirtinti atliekant virusologinius pasėlius, greituosius antigeno testus, greituosius molekulinis tyrimus, polimerazės grandininės reakcijos testus (PGR) bei nustatant specifinius serumo antikūnus gripo A ir B virusams (11). Geriausiai gripo diagnostikai tinka nazofaringiniai ir ryklės tepinėliai, tačiau infekcijai esant apatiniuose kvėpavimo takuose viršutinių kvėpavimo takų tepinėliai gali būti neigiami, todėl tokiu atveju turėtų būti tiriami bronchoalveolinis lavažas ar trachėjos aspiratas (12). Tyrimų iš viršutinių kvėpavimo takų rezultatai gali būti klaidingai neigiami, kai ligoniui pasireiškia tik apatinių kvėpavimo takų pažeidimo simptomai ar tiriama vėlyvu ligos periodu, kai yra prisidėjusi bakterinė infekcija (8).

### 3.2. Greitieji gripo nustatymo testai

Gripo diagnostikai dažniausiai naudojami greitieji gripo diagnostikos testai. Naujaisiais greitaisiais molekuliniais diagnostikos testais per 15–30 minučių galima nustatyti gripo viruso nukleorūgščių buvimą viršutiniuose kvėpavimo takų mėginiuose (13). Atliekant testus naudojama izoterminė nukleorūgščių amplifikacijos technologija. Šis tyrimo metodas gali atskirti A ir B gripą, bet yra brangus ir negali atskirti A gripo potipių (11). Greitųjų molekulinis testų jautrumas ir specifškumas siekia apie 99 procentus (12).

Greitieji gripo antigeno diagnostikos testai yra lengvai atliekami, rezultatai gaunami per mažiau negu 15 minučių (4). Gripo viruso antigenas kvėpavimo takų gleivėse yra

nustatomas imunofermentinės analizės arba tiesioginės imunofluorescencijos metodais (7). Specifiškumas siekia 85 - 90 procentų, tačiau testų jautrumas yra žemas - apie 60 procentų A tipui ir mažiau negu 30 procentų B tipui (14). Todėl esant neigiamam tyrimo atsakymui, gripo infekcijos patikimai atmesti negalima. Greitieji gripo antigeno diagnostikos testai gali atskirti A ir B gripą, bet negali atskirti A gripo potipių (15).

### 3.3. Kiti diagnostikos metodai

Auksinis gripo diagnostikos standartas yra specifinės viruso RNR nustatymas PGR metodu. Tyrimo trukmė yra nuo 1 iki 8 valandų (12). Tyrimo jautrumas ir specifškumas siekia apie 100 procentų. PGR metodu atliekamas ir gripo virusų tipavimas bei subtipavimas, taip pat šiuo metodu galima nustatyti daugiau nei vieną antigeną, skirtingai nei atliekant greituosius testus (14). Gali būti nustatomi kiti kvėpavimo takų infekcijas sukiantys virusai – respiracinis sincitinis, adenovirusai, rinovirusai, koronavirusai. Tyrimo metodas yra brangus, todėl rečiau naudojamas (6).

Kartais yra atliekamas specifinių serumo antikūnų prieš A arba B gripo virusą nustatymas. Gripo serologinė diagnostika patvirtinama 5 ir daugiau kartų padidėjus antikūnų titrui po 2 - 3 savaičių nuo ligos pradžios tiriant porinius serumus hemagliutinacijos slopinimo ar komplekto fiksacijos reakcijos metodais (10). Tyrimo jautrumas siekia 70 procentų. Tokiu būdu dažniausiai yra nustatomas specifinių antikūnų buvimas po persirgtos infekcijos ir vakcinacijos (15). Serologiniai gripo tyrimai yra naudojami moksliniams ir visuomenės sveikatos tyrimams (3).

Gripą galima patvirtinti atliekant virusologinius pasėlius, kurie gali būti atliekami su endotrachėjinio aspiratu, nosiaryklės ir skreplių mėginiais. Tyrimui atlikti reikalingi aukštos kvalifikacijos darbuotojai, specialii įranga (5). Gripo virusas yra išskiriamas iš ryklės ir nosiaryklės sekreto atliekant pasėlį į audinių ląstelių kultūrą. Teigiami pasėliai atrenkami pagal citopatinį efektą, virusai identifikuojami tiesioginės imunofluorescencijos metodu naudojant monokloninius antikūnus (9). Šiam tyrimui tepinėli iš nosiaryklės reikia paimti ne vėliau kaip antrą ligos dieną, rezultato reikia laukti nuo 3 iki 10 dienų. Tyrimas pasižymi vidutiniškai dideliu jautrumu, specifiškumas siekia 95 procentus (11). Gripo virusui būdinga dažna antigeninė kaita, kas lemia gripo viruso savybių kaitą, todėl toks tyrimas leidžia stebėti genetiškai pakitusius virusus bei įvertinti jų jautrumą antivirusiniams vaistams (4). Kai kurių kvėpavimo takų mėginių paėmimas virusinei kultūrai yra reikalingas norint stebėti ir antigeniškai apibūdinti naujas sezoninio gripo A ir B virusų padermes, kurias gali tekti įtraukti į kitų metų gripo vakciną (14). Virusologinių pasėlių rezultatų reikia ilgai laukti, todėl nepaisant galimos išplėstinės genetinės ir antigeninės gripo viruso analizės šio tyrimo metodo klinikinėje praktikoje taikyti nerekomenduojama (12).

### 3.4. Antivirusiniai vaistai

Kai gripo tikimybė yra didelė, pacientui kliniškai įtariamas gripas ir yra indikuotinas gydymas, reikia nedelsiant jį pradėti per 48 valandas nelaukiant laboratorinio patvirtinimo (1). Ankstyva antivirusinių vaistų vartojimo pradžia tiesiogiai siejama su greitu virusų RNR kiekio mažėjimu bei mažesniu ligonių

mirštamumu. Toks specifinis gydymas turėtų būti skiriamas hospitalizuojamiems, sergantiems sunkia, komplikuota arba progresuojančia gripo forma bei turintiems didesnę gripo komplikacijų riziką pacientams (16). Antivirusiniam gydymui šiuo metu yra patvirtinti neuraminidazės inhibitoriai oseltamiviras ir zanamiviras, kurie yra nukreipti į gripo viruso paviršiaus glikoproteino neuraminidazę (8). Vaistai yra naudojami ligos profilaktikos ir gydymo tikslais. Šios grupės preparatai veikia ir gripą A, ir gripą B, o virusų jautrumas jiems išlieka didelis (17).

Adamantanų grupei priklausančių rimantadino ir amantadino gripui gydyti nerekomenduojama (18). Preparatai neveikia gripo B viruso, gripas A dažniais atvejais šiems vaistams yra atsparus, taip pat galima didelė nepageidaujamų reakcijų centrinei nervų sistemai (galvos skausmas bei svaigimas, nemiga, koncentracijos sutrikimas, haliucinacijos, sujaudinimas) tikimybė (16).

Reikalingas ir simptominis gripo gydymas. Febriliai karščiuojant, skiriami antipiretikai, į nosį gali būti lašinami kraujagysles sutraukiantys vaistai, mažinantys gleivinės paburkimą ir palengvinantys kvėpavimą per nosį (13). Skiriamas vitaminas C, antihistamininiai vaistai. Gali būti vartojami sudėtiniai geriamieji preparatai, į kurių sudėtį įeina vaistai nuo skausmo, karščiavimą mažinantys, nosies gleivinės kraujagysles sutraukiantys vaistai, vitaminas C. Intoksikacijos mažinimui rekomenduojama gerti daug skysčių (11).

### 3.5. Oseltamiviras

Sunkios eigos gripu sergantis pacientai turėtų būti gydomi peroraliniu arba intraveniniu oseltamiviru. Vaistas veikia ir A, ir B gripo

virusų paviršiuje esančias neuraminidazes, kurias nuslopinus virusas negali plisti (19). Patekęs į organizmą kaip oseltamiviro fosfatas, vaistas absorbuojamas virškinimo trakte ir metabolizuojamas kepenyse. Gripui gydyti vaistą galima skirti suaugusiesiems ir vaikams (įskaitant išnešiotus naujagimius). Gydymą reikia pradėti per pirmąsias dvi dienas nuo gripo simptomų pasireiškimo (16). Gaminamos vaisto kapsulės po 75 miligramų ir milteliai, iš kurių gaminama geriamoji suspensija. Įprasta dozė suaugusiesiems ir vaikams, sveriantiems daugiau kaip 40 kilogramų, yra 75 miligramai du kartus per parą 5 dienas (20). Suaugusiųjų, kurių imuninė sistema nusilpusi, gydymas trunka 10 dienų. Preparatas keliomis dienomis sumažina ligos trukmę ir palengvina ligos eigą, sumažina galimybę apatinių kvėpavimo takų komplikacijoms išsivystyti (21). Didžioji vaisto dalis išskiriama per inkstus, todėl esant inkstų funkcijos nepakankamumui būtina dozės korekcija (19). Dažniausi šalutiniai reiškiniai suaugusiesiems ir paaugliams yra galvos, pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas bei viduriavimas (18).

### 3.6. Zanamiviras

Zanamiviras taip pat veikia A ir B gripo virusus. Preparatas skiriamas suaugusiųjų ir vaikų nuo 5 metų nekomplikuotam gripui gydyti (16). Standartinė vaisto dozė yra 2 inhaliacijos (po 5 miligramus) du kartus per parą. Gydymas tęsiamas 5 dienas (8). Atsargiai reikia skirti asmenims, sergantiems astma ar lėtine obstrukcine plaučių liga dėl galimo bronchų spazmo (17). Vaistą galima skirti nėščioms ir žindančioms moterims, tačiau pirmenybė yra teikiama oseltamivirui. Gydant zanamiviru, atsparių viruso padermių išsivysto retai (22).

Organizme preparatas nemetabolizuojamas ir nepakitęs išskiriamas per inkstus. Esant inkstų funkcijos sutrikimams dozės korekcija nereikalinga (9). Preparatas sutrumpina karščiavimo periodą, sušvelnina ligos pasireiškimą. Dažniausias nepageidaujamas reiškinys – bėrimas ir kosulys (21).

Intraveninė zanamiviro forma rekomenduojama suaugusiesiems ir vaikams nuo 6 mėnesių, kuriems diagnozuota komplikuota arba gyvybei pavojinga A ar B gripo virusų infekcija (19). Intraveninė vaisto forma yra skiriama, kai virusas yra atsparus kitiems vaistams nuo gripo arba kai kiti antivirusiniai vaistai, įskaitant ikvepiamąjį zanamivirą, pacientui yra netinkami (2). Rekomenduojama dozė suaugusiesiems yra 600 miligramų du kartus per dieną, vartojama nuo 5 iki 10 dienų. Vaikams dozė pritaikoma pagal svorį. Suaugusiesiems ir vaikams, turintiems inkstų funkcijos sutrikimų, skiriamos mažesnės vaisto dozės (20). Gydymas pradedamas kuo greičiau ir paprastai per 6 dienas nuo simptomų atsiradimo. Dažniausias šalutinis intraveninio zanamiviro poveikis yra viduriavimas, padidėjęs kepenų fermentų (alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės) aktyvumas kraujyje, kepenų pažeidimai ir bėrimas (22).

### 3.7. Peramiviras

Klinikinių tyrimų metu buvo įrodytas vaistinio preparato peramiviro veiksmingumas. Vaistas veikia ir A, ir B tipo gripo virusų paviršiuje esančias neuraminidazes (23). Peramiviru gali būti gydomi nekomplikuotu gripu sergantys suaugusieji ir vyresni nei 2 metų vaikai. Preparatas leidžiamas intravenine infuzija. Vaistas turi būti praskiedžiamas ir

tuomet suleidžiamas per 15 - 30 minučių (19). Reikalinga tik viena preparato dozė, kuri yra skiriama praėjus ne daugiau kaip 48 valandos po pirmų simptomų atsiradimo (20).

Vaisto dozė priklauso nuo amžiaus ir kūno svorio, o suaugusiesiems ir vyresniems nei 13 metų paaugliams, kurių kreatinino klirensas mažesnis negu 50 ml/min., rekomenduojama mažinti preparato dozę (24). Intraveninė infuzija paprastai yra gerai toleruojama, dažniausiai pasireiškiantis nepageidaujamas poveikis yra pykinimas, viduriavimas, neutropenija, padidėjusi gliukozės koncentracija kraujyje, padidėjęs kepenų fermentų (alaninaminotransferazės, aspartataminotransferazės) aktyvumas kraujyje (23). Vaisto veiksmingumas ir saugumas nėštumo metu kol kas neištirtas. Įrodyta, kad vienkartinė intraveninė 300 miligramų peramiviro dozė efektyviau ir greičiau palengvina kvėpavimo takų simptomus negu geriamasis oseltamiviras pacientams, sergantiems gripu kartu su lėtinėmis kvėpavimo takų ligomis (astma, bronchektazėmis) (20). Manoma, kad didesnė vaisto dozė sumažina viruso plitimą, todėl dažnai rekomenduojama intraveninė 600 miligramų peramiviro dozė (24).

### 3.8. Baloksaviras

Baloksaviras veikia viruso RNR polimerazės komplekso polimerazės rūgštiniame vienetė esantį gripo virusui specifinį fermentą galinę endonukleazę, tokiu būdu slopindamas gripo viruso genomo transkripciją ir gripo viruso replikaciją (25). Baloksaviras skirtas nekomplikuotam gripui gydyti 12 metų ir vyresniems pacientams. Vaisto efektyvumas ir saugumas jį skiriant vyresniems nei 65 metų žmonėms, nėščioms ar žindančioms moterims

dar neištirtas (26). Baloksaviro tabletės skiriamos atsižvelgiant į paciento kūno svorį. Pacientui sveriančiam iki 80 kilogramų skiriama viena 40 miligramų dozė, tuo tarpu pacientui, sveriančiam daugiau negu 80 kilogramų, rekomenduojama skirti vieną 80 miligramų vaisto dozę (27). Esant inkstų veiklos sutrikimui dozės koreguoti nereikia. Pacientams, kuriems yra nesunkus ar vidutinio sunkumo (A ar B klasės pagal Child – Pugh skalę) kepenų veiklos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (28). Baloksaviro saugumas ir veiksmingumas pacientams, kuriems yra sunkus (C klasės pagal Child – Pugh skalę) kepenų veiklos sutrikimas, dar neištirti. Dažniausia nepageidaujama reakcija į vaistą yra bėrimas (26).

### 3.9. Favipiraviras ir laninamiviras

Favipiraviras – antivirusinis vaistas, aktyvus prieš daugelį RNR virusų. Atliktų eksperimentų su gyvūnais metu favipiraviras buvo aktyvus prieš visus gripo viruso potipius, koronavirusus, hantavirusus, poliovirusus, rinovirusus, flavivirusus, enterovirusus, respiracinį sincitinį virusą ir norovirusus (29). Vaisto veikimo mechanizmas susijęs su virusų RNR polimerazės selektyviu inhibavimu. Favipiraviras tiesiogiai slopina viruso replikaciją ir transkripciją. Favipiraviro tabletės ar intraveninė forma yra provaistas, kuris metabolizuojamas į aktyvią formą (30). 2014 metais favipiraviras patvirtintas Japonijoje gripo pandemijų gydymui. Dažniausi nepageidaujami reiškiniai yra viduriavimas, bėrimas, neutropenija, padidėjusi šlapimo rūgšties koncentracija kraujyje ir kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas (31). Favipiraviro nerekomenduojama vartoti vaikams, paaugliams, nėščioms ir žindančioms moterims,

nes duomenų apie saugumą ir veiksmingumą kol kas nėra (29). Japonijoje favipiravirą leidžiama vartoti tik atvejais, kai gripo protrūkių nepavyksta veiksmingai suvaldyti kitais preparatais. Kai kurie pirminiai rezultatai rodo, kad šis vaistas gali sutrumpinti pacientų pasveikimo laiką (30).

Paskutiniu metu yra atliekami tyrimai su laninamiviru. Tai inhaliacinis preparatas, ilgai veikiantis neuraminidazės inhibitorius, skirtas gripo viruso A ir B gripo virusų gydymui (32). Vienkartinė 40 miligramų inhaliuojamo preparato dozė suaugusiems kol kas yra patvirtinta tik Japonijoje (33). Vaisto sukeliama dažniausi nepageidaujami reiškiniai - galvos svaigimas, pykinimas bei vėmimas. Šiuo metu preparatas yra vis dar tiriamas (32).

#### 4. Išvados

Gripo komplikacijos pasireiškia dažnai ir neretai būna sunkios. Kasmet gripo epidemijų metu nustatomi dideli sergamumo ir mirtingumo nuo šios ligos rodikliai. Gripo diagnostika remiasi epidemiologiniais ir klinikiniais duomenimis bei laboratoriniais tyrimais. Ankstyvas neuraminidazės inhibitorių skyrimas yra pagrindinis sunkaus gripo gydymo principas. Preparatai palengvina simptomus ir sutrumpina ligos trukmę. Yra registruoti keli oseltamivirui ir zanamivirui atsparaus gripo atvejai, todėl atliekama vis daugiau tyrimų naudojant naujus antivirusinius vaistus. Taigi, reikalingi tolimesni moksliniai tyrimai norint išsiaiškinti daugiau apie galimą naujų antivirusinių vaistų panaudojimą klinikinėje praktikoje siekiant sumažinti gripo komplikacijų dažnį bei ligos trukmę.

#### Literatūra

1. Lee VJ, Ho ZJM, Goh EH, Campbell H, Cohen C, Cozza V, ir kt. Advances in measuring influenza burden of disease. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018 Jan;12(1):3–9.
2. Javanian M, Barary M, Ghebrehewet S, Koppolu V, Vasigala V, Ebrahimpour S. A brief review of influenza virus infection. *Journal of Medical Virology*. 2021;93(8):4638–46.
3. Clohisey S, Baillie JK. Host susceptibility to severe influenza A virus infection. *Crit Care*. 2019 Sep 5;23:303.
4. Kim H, Webster RG, Webby RJ. Influenza Virus: Dealing with a Drifting and Shifting Pathogen. *Viral Immunology*. 2018 Mar;31(2):174–83.
5. Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, ir kt. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*. 2018;4(1):3.
6. Petrova VN, Russell CA. The evolution of seasonal influenza viruses. *Nat Rev Microbiol*. 2018 Jan;16(1):47–60.
7. Nypaver C, Dehlinger C, Carter C. Influenza and Influenza Vaccine: A Review. *J Midwifery Womens Health*. 2021;66(1):45–53.
8. Beigel JH, Hayden FG. Influenza Therapeutics in Clinical Practice—Challenges and Recent Advances. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2021 Jan 4;11(4):a038463.
9. Chow EJ, Doyle JD, Uyeki TM. Influenza virus-related critical illness:



- prevention, diagnosis, treatment. *Crit Care*. 2019 Jun 12;23:214.
10. Dziąbowska K, Czaczyk E, Nidzworski D. Detection Methods of Human and Animal Influenza Virus—Current Trends. *Biosensors (Basel)*. 2018 Oct 18;8(4):94.
  11. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, Englund JA, File TM, Fry AM, ir kt. Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis*. 2019 Mar 15;68(6):895–902.
  12. Rotrosen ET, Neuzil KM. Influenza. *Pediatric Clinics of North America*. 2017 Aug;64(4):911–36.
  13. Davidson S. Treating Influenza Infection, From Now and Into the Future. *Front Immunol*. 2018 Sep 10;9:1946.
  14. Phetcharakupt V, Pasomsub E, Kiertiburanakul S. Clinical manifestations of influenza and performance of rapid influenza diagnostic test: A university hospital setting. *Health Sci Rep*. 2021 Oct 1;4(4):e408.
  15. Lin X, Liu XY, Zhang B, Qin AQ, Hui KM, Shi K, ir kt. A rapid influenza diagnostic test based on detection of viral neuraminidase activity. *Sci Rep*. 2022 Jan 11;12:505.
  16. Abed Y, Boivin G. A Review of Clinical Influenza A and B Infections With Reduced Susceptibility to Both Oseltamivir and Zanamivir. *Open Forum Infect Dis*. 2017 May 18;4(3):ofx105.
  17. Duwe S. Influenza viruses – antiviral therapy and resistance. *GMS Infect Dis*. 2017 Apr 25;5:Doc04.
  18. Shie JJ, Fang JM. Development of effective anti-influenza drugs: congeners and conjugates – a review. *J Biomed Sci*. 2019 Oct 23;26:84.
  19. Hsieh Y, Dugas AF, LoVecchio F, McBryde B, Ricketts EP, Saliba-Shaw K, ir kt. Intravenous peramivir vs oral oseltamivir in high-risk emergency department patients with influenza: Results from a pilot randomized controlled study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021 Jan;15(1):121–31.
  20. Sarker A, Gu Z, Mao L, Ge Y, Hou D, Fang J, ir kt. Influenza-existing drugs and treatment prospects. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2022 Mar 15;232:114189.
  21. Shim JM, Kim J, Tenson T, Min JY, Kainov DE. Influenza Virus Infection, Interferon Response, Viral Counter-Response, and Apoptosis. *Viruses*. 2017 Aug 12;9(8):223.
  22. Lampejo T. Influenza and antiviral resistance: an overview. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2020 Feb 13;1–8.
  23. Kato M, Saisho Y, Tanaka H, Bando T. Improvement of respiratory symptoms and health-related quality of life with peramivir in influenza patients with chronic respiratory disease: Additional outcomes of a randomized, open-label study. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021 Sep;15(5):651–60.

24. Zhang C xi, Tu Y, Sun X chen, Chen D gui, Zhang W nian, Zhuang C lin, ir kt. Peramivir, an Anti-Influenza Virus Drug, Exhibits Potential Anti-Cytokine Storm Effects. *Front Immunol.* 2022 Feb 28;13:856327.
25. Heo YA. Baloxavir: First Global Approval. *Drugs.* 2018 Apr 1;78(6):693–7.
26. DufRASne F. Baloxavir Marboxil: An Original New Drug against Influenza. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021 Dec 24;15(1):28.
27. Du Z, Nugent C, Galvani AP, Krug RM, Meyers LA. Modeling mitigation of influenza epidemics by baloxavir. *Nat Commun.* 2020 m. birželio 2 d.;11:2750.
28. Ng KE. Xofluza (Baloxavir Marboxil) for the Treatment Of Acute Uncomplicated Influenza. *P T.* 2019 Jan;44(1):9–11.
29. Shiraki K, Daikoku T. Favipiravir, an anti-influenza drug against life-threatening RNA virus infections. *Pharmacol Ther.* 2020 May;209:107512.
30. Łagocka R, Dziedziejko V, Kłos P, Pawlik A. Favipiravir in Therapy of Viral Infections. *J Clin Med.* 2021 Jan 13;10(2):273.
31. Ibrahim NK, Al-Garawi ZS. Effect of Favipiravir on some epidemic infections: A mini review. *J Phys: Conf Ser.* 2021 Mar 1;1853(1):012067.
32. Gubareva L, Mohan T. Antivirals Targeting the Neuraminidase. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2022 Jan 1;12(1):a038455.
33. Toots M, Plemper RK. Next-generation direct-acting influenza therapeutics. *Transl Res.* 2020 Jun;220:33–42.