



# Grypa: stan wiedzy, leczenie i zapobieganie

Influenza: state of knowledge, treatment and prevention

Anna Majewska<sup>1,A-F</sup> , Natalia Szydłowska<sup>1,B,E</sup> 

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Polska

A – Koncepcja i projekt badania, B – Gromadzenie i/lub zestawianie danych, C – Analiza i interpretacja danych, D – Napisanie artykułu, E – Krytyczne zrecenzowanie artykułu, F – Zatwierdzenie ostatecznej wersji artykułu

Majewska A, Szydłowska N. Grypa: stan wiedzy, leczenie i zapobieganie. Med Og Nauk Zdr. doi: 10.26444/monz/139060

## ■ Streszczenie

**Wprowadzenie i cel pracy.** Grypa od wieków jest jedną z najczęściej występujących wirusowych chorób zakaźnych oraz jest istotną przyczyną zachorowalności i śmiertelności ludzi w wielu regionach świata, także w Polsce. Celem pracy jest przedstawienie problematyki zakażeń wirusami grypy oraz dostępnych możliwości kontrolowania tej choroby.

**Metody przeglądu.** Publikacja została przygotowana na podstawie przeglądu literatury w dostępnych bazach informacji naukowej oraz na stronach internetowych organizacji funkcyjnych w obszarze zdrowia publicznego. W ramach analizy zagadnienia przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie aktualnych danych naukowych, które dotyczą opisywanego tematu.

**Opis stanu wiedzy.** Wyróżniamy cztery gatunki wirusa grypy: A, B, C i D. Zakażenia u ludzi najczęściej powoduje wirus grypy A i B. Najlepiej poznany jest wirus grypy A, który cechuje duża zmienność antygenowa i genetyczna oraz potencjał zoonotyczny. Wirus grypy A odpowiada za lokalne epidemie oraz pandemie oraz spełnia wszystkie kryteria patogenu, który może spowodować katastrofalne zagrożenie biologiczne w skali globalnej. Współczesna medycyna dysponuje możliwościami kontrolowania grypy poprzez szczepienia ochronne wieloważnymi szczepionkami oraz leki przeciwwirusowe, do których należą inhibitory neuraminidazy i inhibitory wirusowej polimerazy.

**Podsumowanie.** Grypa jest istotnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego. Realne ryzyko wystąpienia w przyszłości globalnej epidemii wymusza podejmowanie transdyscyplinarnych i zintegrowanych działań w celu skutecznej immunoprofilaktyki zakażeń wirusem i leczenia choroby oraz jej powikłań. Ogólnoswiatowa epidemia może wykroczyć poza możliwości poszczególnych państw. Opracowanie szczepionki przeciwko grypie pandemicznej i masowa produkcja preparatu w krótkim czasie jest obecnie priorytetowe.

## Słowa kluczowe

grypa, zoonoza, szczepionka, fawipirawir, inhibitor neuraminidazy, oseltamivir

## ■ Abstract

**Introduction and Objective.** For centuries influenza has been one of the most prevalent viral infectious diseases and still remains an important cause of morbidity and mortality in many regions of the world, including Poland. The aim of the study was presentation of the scope of problems concerning influenza virus infections and the available options for controlling the disease.

**Review methods.** The publication was prepared based on a literature review in scientific information databases and on the websites of organizations operating in the field of public health. As part of the issue analysis, a systematic search was performed of current scientific data concerning the described problem.

**Brief description of the state of knowledge.** Four types of influenza virus are distinguished: A, B, C and D. Infections in humans are most often caused by influenza A and B. The best recognized virus is influenza A, which is characterized by high antigenic and genetic variability and zoonotic potential. Influenza A virus is responsible for local epidemics and pandemics and meets all the criteria of a pathogen that can cause a catastrophic biological threat on a global scale. Modern medicine has the ability to control influenza through protective vaccinations with multivalent vaccines and antiviral drugs, which include neuraminidase inhibitors and viral polymerase inhibitors.

**Summary.** Influenza is a major public health risk problem. The actual risk of a global epidemic in the future forces to undertake transdisciplinary and integrated actions striving at an effective immunoprophylaxis of influenza virus infections, as well as treatment of the disease and its complications. A global epidemic may go beyond the capabilities of individual countries. The development of a vaccine against pandemic influenza and its mass production in a short time has the utmost priority.

## Key words

vaccine, influenza, zoonosis, favipiravir, neuraminidase inhibitor, oseltamivir

## WPROWADZENIE I CEL PRACY

Grypa od setek lat jest jedną z najczęściej występujących wirusowych chorób zakaźnych oraz jest istotną przyczyną zachorowalności i śmiertelności ludzi w wielu regionach świata, także w Polsce. Analizując dostępne dane epidemiczne,

Adres do korespondencji: Anna Majewska, Katedra i Zakład Mikrobiologii Lekarskiej, Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Chałubińskiego 5, 02-004 Warszawa, Polska  
E-mail: amajewska@wum.edu.pl

Nadesłano: 27.01.2021; zaakceptowano do druku: 14.06.2021; publikacja online: 23.07.2021

oszacowano, że choroba ta występuje we wszystkich grupach wiekowych. Co roku choruje 5–10% osób dorosłych i 20–30% dzieci. Wykazano również, że każdego roku na świecie ok. 3–5 mln ludzi doświadcza ciężkiego zakażenia, a prawie 1 mln chorych umiera. Z tego powodu wprowadzono globalny plan strategiczny obejmujący lata 2019–2030, mający na celu prowadzenie zintegrowanych działań zmierzających do zapobiegania sezonowym zachorowaniom na grypę, kontrolowanie przenoszenia wirusów od zwierząt do ludzi oraz przygotowanie się na pandemię grypy [1, 2].

Grypa jest ostrą chorobą zakaźną, która może mieć poważne następstwa. Powszechnie wiadomo, że powikłania grypy występują ze zwiększoną częstością u osób reprezentujących skrajne grupy wiekowe oraz u przewlekłe chorych oraz kobiet w ciąży. Wśród najczęstszych następstw choroby wymieniane są: wirusowe zapalenie płuc, wtórne zakażenia układu oddechowego (wtórne bakteryjne zapalenie płuc i oskrzeli) wywołane najczęściej przez *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* lub *Haemophilus influenzae*, a u osób hospitalizowanych na oddziałach intensywnej terapii przez *Acinetobacter baumannii*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* lub *Pseudomonas aeruginosa*). Inne powikłania ze strony dróg oddechowych to zapalenie zatok obocznych nosa, tchawicy, zaostrzenie przewlekłych chorób układu oddechowego, ropień płuc, ropniak opłucnej. Do powikłań kardiologicznych należą zapalenie mięśnia sercowego, osierdzia, nagły zgon sercowy oraz zaostrzenie przewlekłej niewydolności krążenia. Spośród zaburzeń neurologicznych wymieniane są: drgawki, encefalopatie, zespół Guillain-Barré, splątanie, nasilenie zmian otępiennych, zapalenie mózgu, zapalenie opon mózgowych. Powikłaniem grypy może być również zapalenie ucha środkowego, spojówek, mięśni, rhabdomyoliza, ostra niewydolność nerek, sepsa oraz zespół Reya [3, 4]. Zakażenie wirusem grypy u kobiety w ciąży może stanowić zagrożenie życia płodu, wywołać poronienie lub przedwczesny poród oraz wiąże się z ryzykiem urodzenia dziecka z niską masą urodzeniową [4]. Według *Centrum Zwalczenia i Zapobiegania Chorobom* (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) osoby, u których występuje podwyższone ryzyko wystąpienia powikłań związanych z grypą, stanowią obecnie 30% każdej populacji [5]. Jak wynika z przytoczonych danych, skala problemu jest na tyle duża, że wymusza podejmowanie działań zmierzających do wydajniejszego kontrolowania zachorowań na grypę. Celem niniejszego opracowania jest wskazanie skali problemu zakażeń wirusem grypy oraz dostępnych możliwości kontrolowania tej choroby.

## OPIS STANU WIEDZY

### Biologia, epidemiologia i chorobotwórczość wirusów grypy

Wirus grypy został wyizolowany w 1933 roku, po eksperymentalnym donosowym zakażeniu fretki popłuczynami z jamy nosowo-gardłowej ludzi chorych na grypę. W latach 40. XX wieku na podstawie różnic antygenowych w obrębie białek M i nukleoproteiny NP wyodrębniono trzy gatunki wirusa grypy: A (influenza A virus, IAV), B (influenza B virus, IBV) i C (influenza C virus, ICV) [5, 6]. Badania i obserwacje przeprowadzone w kolejnych latach umożliwiły poznanie budowy wirusa, opracowanie leków przeciwwirusowych i szczepionki oraz potwierdzenie ich skuteczności [7]. W 2011 roku w USA został zidentyfikowany wirus grypy D

(influenza D virus, IDV). Wszystkie wirusy grypy należą do ortomyksowirusów (rodzina *Orthomyxoviridae*). Najbardziej rozpowszechniony jest wirus grypy A, który powoduje sezonowe epidemie oraz ma potencjał pandemiczny. Posiada on zdolność adaptacji do różnych gospodarzy, co jest powodem zakażeń zoonotycznych. Jego naturalnym rezerwuarem jest dzikie ptactwo wodne. Zakażeniu ulegają: zwierzęta gospodarskie (świnie, konie), zwierzęta towarzyszące człowiekowi (psy, okazjonalnie koty), egzotyczne (tygrysy, pantery, lamparty, gepardy, cywety, pandy, wielbłądy, szopy), ssaki morskie (foki, wieloryby), a także norki, fretki, nietoperze oraz wiele gatunków ptaków hodowlanych i dzikich. IAV jest zróżnicowany wewnątrzgatunkowo, został podzielony na podtypy [5, 8, 9]. Podziału dokonano na podstawie budowy białek powierzchniowych: hemaglutyniny (H) i neuraminidazy (NA), które występują w odpowiednio 18 i 11 odmianach. Ta różnorodność antygenowa jest wynikiem zmienności genetycznej wynikającej ze specyficznej organizacji genomu wirusa i jest cechą wyróżniającą IAV spośród innych znanych obecnie wirusów. Łączna możliwa liczba kombinacji podtypów wynosi 198 [9–11]. Dla człowieka chorobotwórcze są głównie wirusy o typie hemaglutyniny H1-H3 i neuraminidazy N1 i N2 [8, 9]. Pozostałe wirusy grypy charakteryzuje niższa zmienność genetyczna. IBV, podobnie jak IAV, posiada szeroki zakres gospodarzy, ale ewoluuje wielokrotnie wolniej. Odpowiada za łagodne sezonowe zachorowania u ludzi, jednak możliwe jest także nasilenie objawów klinicznych i przebieg zakażenia zbliżony do wywołanego przez IAV z podobnymi powikłaniami. ICV został zidentyfikowany w 1947 roku, izolowany jest od ludzi oraz świń i psów. Zakażenia tym wirusem są łagodne, występują głównie u dzieci [8]. IDV powoduje łagodne infekcje u świń. Wirus lub przeciwciała przeciw IDV wykryto u bydła, kóz, owiec, koni, wielbłądów w Ameryce, Europie, Azji, Afryce. Przeciwciała przeciwko IDV odnajdywano również u hodowców bydła. Potencjał zoonotyczny IDV nie jest do tej pory dokładnie poznany, jednak możliwość międzygatunkowego przenoszenia wirusa może stwarzać zagrożenie dla zdrowia publicznego [8, 12].

Dotychczas najlepiej zbadany jest wirus grypy A. Jego zewnętrzną powierzchnię stanowi lipidowa osłonka pochodząca z błony cytoplazmatycznej komórki gospodarza, w której zakotwiczone są białka powierzchniowe – hemaglutynina i neuraminidaza. W osłonkę wbudowane jest także białko błonowe M2 (tzw. białko transportowe, które tworzy kanał błonowy, pośredniczy w degradacji osłonki i uwalnianiu wirionów). Białko M2 jest wewnętrznie połączone z osłaniającym rdzeń wirusa białkiem M1 (białko strukturalne, ułatwiające składanie wirionów). Złożona z trzech podjednostek hemaglutynina pełni funkcję antygeny powierzchniowej. Odpowiada za adsorpcję wirusa do komórki, wiążąc się z kwasem sialowym (kwas N-acetylneuraminowy, Neu-Ac) na powierzchni receptorów komórek nabłonkowych, co umożliwia fuzję osłonki wirusa z błoną komórkową. Hemaglutynina wpływa także na produkcję przeciwciał neutralizujących. Neuraminidaza jest tetramerem, posiada aktywność enzymatyczną. Katalizuje reakcję rozpadu wiązania  $\alpha$ -glikozydowego w cząsteczce kwasu sialowego. Odpowiada za uwalnianie wirusów potomnych, zapobiegając autoagregacji wirionów na powierzchni komórek gospodarza [13, 14]. Wirusy grypy posiadają jednoniciowy, segmentowany kwas rybonukleinowy o ujemnej polarności: (-)ssRNA. Genom wirusa grypy A i B składa się z 8, a wirusa C i D z 7

segmentów RNA, tworzących kompleks z białkami (nukleoproteina, NP). Wirusowy RNA wraz z białkiem NP i trzema białkami polimerazy (PB2, PB1, PA) tworzą kompleks rybo-nukleoproteinowy (RNP) [8, 10, 15]. W syntezę materiału genetycznego zaangażowana jest wirusowa polimeraza RNA zależna od RNA (*RNA-dependent RNA polymerase*, RdRp). Enzym, będący heterotrimerowym kompleksem zbudowanym z podjednostek PB1, PB2 i PA, katalizuje transkrypcję wirusowego RNA oraz jego replikację w jądrze zakażonej komórki. Właściwością tej polimerazy są liczne pomyłki podczas syntezy potomnych łańcuchów RNA. Włączenie niewłaściwych nukleotydów występuje z częstością  $10^{-3}$ – $10^{-4}$  na cykl replikacyjny, a brak właściwości autokorekcyjnych jest przyczyną zmienności wirusów grypy [16].

Zmiany w sekwencji nukleotydów (tzw. przesunięcie antygenowe, ang. *antigenic drift*) w obrębie hemaglutyniny, rzadziej neuramindazy i kumulowanie się mutacji punktowych powoduje powstawanie nowych wariantów antygenowych wirusa. Nowe typy nie są rozpoznawane przez układ immunologiczny gospodarza, co wpływa na występowanie sezonowych epidemii. Tego rodzaju mutacje wymuszają również coroczne modyfikowanie składu szczepionki przeciw grypie [8, 10, 16, 17]. Reasortacja, czyli skok antygenowy (ang. *antigenic shift*), warunkuje zmienność wirusa i następuje w wyniku koinfekcji komórki różniącymi się szczepami wirusów, często pochodzącymi od innych gatunków gospodarzy (np. ptaków lub świń). Pomiędzy wirusami dochodzi do wymiany segmentów RNA (reasortacji) i syntezy nowego typu wirusa. Wirus taki ma przewagę selekcyjną nad wirusami rodzicielskimi, gdyż układ immunologiczny gospodarza nie jest w stanie szybko go rozpoznać i wyeliminować. Jeśli dodatkowo powstały reasortant będzie posiadał geny umożliwiające replikowanie się i międzyosobnicze przenoszenie, istnieje ryzyko wystąpienia epidemii, a nawet pandemii. Takie warunki spełniały wirusy grypy ptaków (A/H5N1 i A/H7N9), odpowiedzialne za zakażenia u ludzi, oraz reasortant, powstały w wyniku mutacji z wirusem świń – A/H1N1pdm09, który wywołał pandemię w 2009 roku [6, 10, 16, 18].

Wirus grypy pochodzący od świń był przyczyną zakażeń w latach 70. XX wieku. W 1976 roku wariant amerykański podtypu A/H1N1 (Hsw1N1) spowodował grypę u żołnierzy stacjonujących w Fort Dix, New Jersey (USA). Jeden zakażony rekrut zmarł, a 13 innych żołnierzy hospitalizowano.

W diagnostyce wirusologicznej tych zakażeń wykorzystano testy serologiczne z inaktywowanym antygenem szczepu A/Mayo Clinic/103/74 (Hsw1N1), który wyizolowano dwa lata wcześniej z tkanki płucnej, *post mortem* od osoby z chłoniakiem Hodgkina żyjącej przy farmie świń. W konsekwencji grypę świń uznano za potencjalną zoonozę [19, 20].

W XX wieku odnotowano trzy pandemie grypy (tab. 1). Eksperti podkreślają znaczenie epidemii z 1977 roku, która rozpoczęła się w byłym Związku Radzieckim (grypa „rosyjska”). Przez niektórych badaczy epidemia ta uznana jest za czwartą pandemię grypy XX wieku. Zachorowania notowano także w północno-wschodnich prowincjach Chin i w Hongkongu. Zakażenia powodował wirus A/H1N1 i występowały one przede wszystkim u dzieci i młodych osób dorosłych (poniżej 26. roku życia). Uznano, że krążący w tym czasie wirus nie był nowy. Podobny szczep powodował zakażenia między 1947 a 1957 rokiem, zatem część dorosłej populacji posiadała już przeciwciała chroniące przed zakażeniem, a odsetek zgonów był niższy (< 5/100 tys.) niż w typowych sezonowych epidemiach. Poglądy dotyczące pochodzenia tego wirusa ewoluowały z czasem zakładały np.: (1) celowe uwolnienie wirusa z laboratorium, w którym jak sugerowano, prowadzono badania dotyczące broni biologicznej; (2) produkcję i testowanie żywej atenuowanej szczepionki; (3) że szczep A/H1N1 był szczepem laboratoryjnym (co potwierdza jego wrażliwość na temperaturę) i został uwolniony wskutek nieprzestrzegania zasad bezpieczeństwa biologicznego, chociaż pracownicy laboratoriów w rozmowach z pracownikami Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization*, WHO) zaprzeczyli, że przechowywali wirus i wykorzystywali go w badaniach [20, 21].

## LECZENIE GRYPY I PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ

### Leki przeciwwirusowe

Centrum Bezpieczeństwa Zdrowia Johna Hopkinsa (Johns Hopkins Center for Health Security) w USA od dawno pracowało nad scharakteryzowaniem mikroorganizmów, które potencjalnie mogą spowodować katastrofalne zagrożenie biologiczne w skali globalnej (ang. *global catastrophic biological risk*, GCBR). Wirus grypy spełnia wszystkie kryteria takiego patogenu, ponieważ:

**Tabela 1.** Pandemie grypy w XX i XXI wieku [5, 7, 18, 20]

1918–1919 A/H1N1 grypa „hiszpanka”	Bilans ofiar oszacowano się na 50–100 mln. W Indiach śmierć poniosło 5% populacji, w USA odnotowano 500–675 tys. zgonów z powodu grypy, a właściwie jej powikłań. Historycy oceniają, że podczas I wojny światowej śmierć z powodu grypy poniosło więcej amerykańskich żołnierzy, niż zginęło na polu walki. Określenie „hiszpanka” czy „hiszpańska grypa”, nie oznacza, że kraj ten odegrał istotną rolę w rozprzestrzenianiu się grypy. Hiszpania jako kraj, który zachował neutralność w czasie I wojny światowej był wolny od cenzury wojennej, toteż prasa bez ograniczeń donosiła o licznych ofiarach choroby. Społeczeństwo żyjące w krajach, gdzie zatajano informacje mogące wpływać na obniżenie morale i dyscypliny wojskowej, przyjęło, że skoro doniesienia o chorobie pochodzą z Hiszpanii, to właśnie ona jest pierwotnym ogniskiem zakażenia.
1957–58 A/H2N2 grypa „azjatycka”	Przypadki zachorowań notowano w Azji, w Chinach, potem w Hong Kongu, Singapurze i na Tajwanie. Pandemię wywołał wirus A/H2N2, który spowodował ok. 1 mln zgonów. Zachorowania występowały do wiosny 1958 roku. Szybkie prace nad szczepionką (opracowana pod koniec 1957 roku) oraz dostępność antybiotyków zapobiegających powikłaniom znacznie wyhamowały ekspansję wirusa.
1968–69 A/H3N2 grypa „Hong Kong”	Nazwa pochodzi od miejsca izolacji wirusa. Pandemię spowodował wirus A/H3N2, który przyczynił się do śmierci 700 tys. ludzi. Podtyp neuraminidazy (N2) był identyczny jak w u wirusa z 1957 roku, wiele osób posiadało już odpowiednie przeciwciała, więc pandemia spowodowała zdecydowanie niższą liczbę zgonów niż dwie poprzednie.
2009–2010 A/H1N1pdm09	A/H1N1pdm09 (potocznie nazwana wirusem świńskiej grypy) jest produktem reasortacji genów wirusów grypy ptaków, świń i ludzi. Choroba zaczęła rozprzestrzeniać się w Meksyku, by potem zająć praktycznie cały świat. Według raportu Głównego Inspektoratu Sanitarnego w Polsce zmarły łącznie 182 osoby. W sierpniu 2010 roku WHO ogłosiła koniec pandemii. 1 maja 2009 roku WHO uznała nazwę „świńska grypa” za nieuzasadnioną i zaapelowała, by została zastąpiona nazwą: „grypa typu A, wywołana przez wirus A/H1N1v, wariant pandemiczny (A/H1N1pdm09)”. Śmiertelność jest trudna do oszacowania z powodu braku rzetelnej liczby zgonów oraz przypadków zakażeń.

- rozprzestrzenia się drogą oddechową (kropelkową lub powietrzną),
- skutecznie przenosi się pomiędzy ludźmi,
- występuje w wydzielinach osoby zakażonej, także w okresie inkubacji choroby,
- charakteryzuje się zmiennością (brak zatem naturalnej odporności populacji na zakażenie nowym wariantem),
  - powoduje stosunkowo niską śmiertelność, czyli niesie masowe zachorowania,
- jego efektem jest znaczny odsetek zgonów spowodowanych późnym rozpoznaniem i powikłaniami zakażenia,
- posiada cechy, które umożliwią unikanie eliminacji przez układ odpornościowy (zmienność),
- powoduje zakażenia, których leczenie wymaga specjalistycznej aparatury medycznej (ograniczony dostęp do takich urządzeń zwiększa zagrożenie) [22].

Z tego względu od lat podejmowane są starania zmierzające do opracowania skutecznych leków przeciw grypowych. W obliczu ryzyka selekcji szczepów opornych ważne jest, aby należały do różnych klas leków przeciwwirusowych (ryc. 1). Obecnie zarejestrowane inhibitory ograniczają replikację wirusa w organizmie, pośrednio skracają czas utrzymywania się objawów zakażenia oraz ich nasilenie. Ponadto zmniejszają ryzyko powikłań, które są najczęstszą przyczyną zgonów. Ich skuteczność terapeutyczna zależy od czasu podania, maksymalnie do 36 godzin od pojawienia się objawów choroby [23].

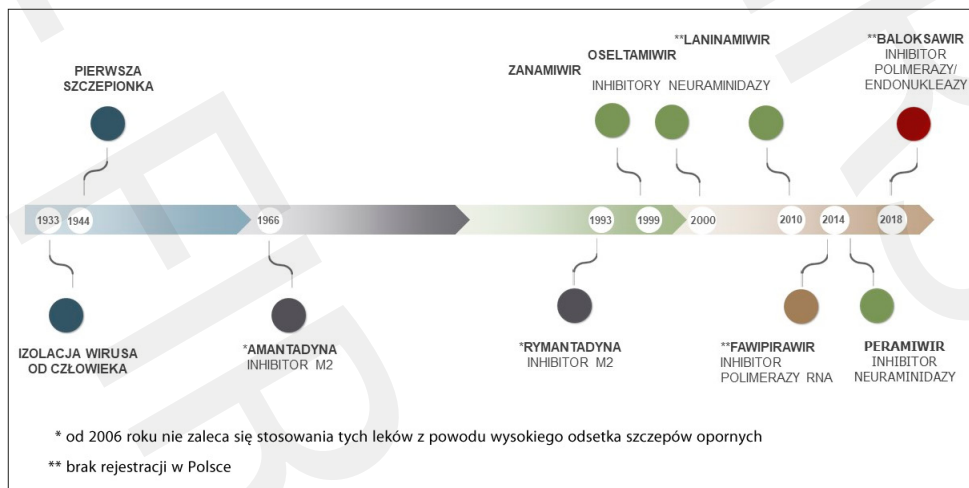
### Inhibitory białka M2

Do inhibitorów białka M2 wirusa grypy należy zsyntetyzowana w latach 60. XX wieku amantadyna oraz – dwie dekady później – rymantadyna. Leki te blokują transport jonów wodorowych przez białkowy kanał do wnętrza wirusa, co uniemożliwia obniżenie pH we wnętrzu wirionu i uwolnienie materiału genetycznego w zakażonej komórce [10]. Blokery białka M2 są pochodnymi adamantanu. Do tej grupy chemicznej należą wiele innych leków o działaniu przeciwwirusowym, przeciwcukrzycowym oraz modyfikujących przewodność w ośrodkowym układzie nerwowym. Amantadyna i rymantadyna, aplikowane doustnie, osiągają maksymalne stężenie w osoczu po 2–8 godzinach. Podane w pierwszej fazie choroby wykazywały skuteczność w zapobieganiu oraz leczeniu grypy A. Wirus grypy B nie posiada

białka M2, nie jest więc wrażliwy na te leki [23]. Oporność na amantadynę po raz pierwszy wykazano podczas epidemii w 1980 roku. Aż do 2000 roku odsetek opornych szczepów wirusa grypy sezonowej utrzymywał się na niskim poziomie (1–2%), zwiększając się intensywnie w kolejnych latach. Od 2000 do 2004 roku w Azji oporność na amantadynę wśród izolatów wirusa A/H3N2 wzrosła z 1,1% do 27% (w Chinach – do 73,8%, w Hong Kongu – do 69,6%). W tym samym okresie w Europie, Ameryce Północnej i Południowej zaobserwowano wzrost oporności o odpowiednio 4,7%, 3,9% i 4,3%. W okresie tym globalny wzrost liczby szczepów opornych na świecie przekroczył 12%. Oporność na amantadynę, występująca w zdecydowanej większości izolowanych wirusów (ok. 98%), była skutkiem pojedynczej substytucji aminokwasów (zastąpienie seryny przez asparaginę w pozycji 31. białka M2; S31N). Mutacja ta występuje w szczepach wirusów izolowanych na całym świecie od ludzi, świń oraz ptaków. Sporadycznie wykrywano także mutacje: L26F, V27A, A30T, G34E lub L38F [10, 23, 24].

W latach 2000–2004 oporność na amantadynę wykazano u 0,3% szczepów A/H1N1. W sezonie 2005/2006 odsetek szczepów opornych na świecie zwiększył się dramatycznie – wyniósł 90,6% u A/H3N2 oraz 15,6% u A/H1N1. W kolejnych obserwacjach oszacowano, że od 2013 roku ok. 45% wszystkich krążących podtypów IAV była oporna na amantadynę. Problem mutacji w białku M2 dotyczył głównie szczepów z następującymi typami hemaglutyniny: H1 (69%), H3 (43%), H5 (28%), H7 (12%), i H9 (23%). Mutacje te nie występowały w wariantach H8 oraz H12–16, jednak wykazano ich obecność w izolatach (H17N10) pochodzących od nietoperzy [10].

Oporne na amantadynę podtypy H1 i H3 izolowano głównie z materiałów biologicznych pobranych od ludzi i świń; najczęściej na terenie obu Ameryk oraz w Azji. W Europie u odpowiednio 19% i 4,6% szczepów z H1 i H3 wykazano oporność na tę klasę leków, najczęściej w Wielkiej Brytanii i Hiszpanii. Oporność wśród izolatów z typem hemaglutyniny H4–H11 występowała głównie u ptasich wirusów w Azji. Podobnie jak w okresie wcześniejszym, zdecydowana większość podtypów IAV opornych na amantadynę (95%) posiadała mutację S31N, ponad 96% podtypów – H1, 93% – H3, 83% – H5, 86% – H7 i 87% podtypów H9. Mutacja S31N występowała w szczepach izolowanych od ludzi i zwierząt (ptaków i świń) zamieszkujących teren obu Ameryk, a także z Azji, Europy, Afryki i Oceanii. Inne mutacje (L26F, V27A,



Rycina 1. Zarejestrowane leki przeciwwirusowe na grype

A30T/V, G34E i L38F) pojawiały się rzadziej lub sporadycznie. W szczepach opornych zaobserwowano również podwójne mutacje, np.: V27A + S31N, L26F + S31N. Dramatyczny wzrost oporności na inhibitory białka M2 mógł być spowodowany powszechnym stosowaniem inhibitorów białka M2. Zjawisko obniżonej wrażliwości wystąpiło także w krajach, które cechuje niskie zużycie adamantanów. Oporność nie musi być zatem powiązana z presją selekcyjną leku, a szczepy oporne posiadają zdolność do replikacji i transmisji podobną do dzikiego typu wirusa [10].

W związku z tym, zgodnie z zaleceniami eksperckich zespołów, m.in.: Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (Advisory Committee on Immunization Practices), Amerykańskiego Towarzystwo Chorób Zakaźnych (The Infectious Diseases Society of America – IDSA), CDC oraz wytycznych konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz konsultanta krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych, nie zaleca się stosowania amantadyny i rymantadyny do leczenia grypy [25–28].

### Inhibitory neuraminidazy

Neuraminidaza jest istotna na końcowym etapie syntezy cząstki wirusa, zablokowanie tego białka powoduje grupowanie się nowych cząstek wirusów na powierzchni komórki i ograniczenie ich transmisji do komórek sąsiednich. Koncepcją inhibitora neuraminidazy jako środka przeciwwirusowego interesowano się już w 1948 roku. Pierwsze preparaty zostały przetestowane w latach 1966–1976, wykazywały jednak niską swoistość i siłę działania. Określenie trójwymiarowej struktury krystalicznej i miejsc katalitycznych NA doprowadziło do zaprojektowania dwóch pierwszych silnych inhibitorów. W 1999 roku zarejestrowano zanamivir, a rok później oseltamiwir. Laninamiwir i peramiwir stosowane są odpowiednio od 2010 i 2014 roku [6, 10, 23, 24].

Zanamivir i oseltamiwir są prolekami metabolizowanymi *in vivo* do formy aktywnej. Oba leki hamują replikację IAV i IBV, redukują czas trwania choroby. Skuteczność przeciwwirusowa zależna jest od odpowiednio wczesnego podania inhibitora. Czas od pojawienia się objawów do rozpoczęcia leczenia nie powinien przekroczyć 24–36 godz. Oba leki mogą być zastosowane jako chemioprophylaktyka, gdyż zapobiegają zakażeniu przed i po ekspozycji na wirusy grypy A i B [10, 29]. Zanamivir z powodu niskiej biodostępności po podaniu doustnym (2–10%) aplikowany jest drogą wziewną. Jest związkiem hydrofilnym, dobrze rozpuszczalnym w wodzie, stąd w postaci niezmienionej jest łatwo wydalany z moczem [13, 23].

Oseltamiwir hydrolizowany jest do formy aktywnej w wątrobie przez esterazy. Podawany jest doustnie, 2 razy na dobę u dzieci od okresu noworodkowego i u dorosłych, w dawce zależnej od masy ciała. Jego biodostępność wynosi 80%. Zalecany czas leczenia to 5 dni. Leczenie skraca czas utrzymywania się objawów o 30% oraz ogranicza nasilenie się ich już w pierwszej dobie przyjmowania [6, 10, 29].

W sezonie grypowym 2007/2008 zidentyfikowano oporne na oseltamiwir szczepy A/H1N1 (mutacja NA H274Y). Na przełomie 2008/2009 roku w niektórych krajach blisko 100% izolatów A/H1N1 cechowała oporność na oseltamiwir. Warto zauważyć, że odporne na oseltamiwir szczepy nie są izolowane od 2009 roku. Zostały wyparte przez wariant A/H1N1pdm09. Obecnie zdecydowana większość izolowanych od ludzi szczepów A/H1N1 i A/H3N2 oraz IBV linii B/Victoria i B/Yamagata pozostaje wrażliwa na wszystkie

inhibitory neuraminidazy [10, 25]. Zauważono jednak, że szczepy A/H1N1 oporne na oseltamiwir występują lokalnie oraz izolowane są od osób z immunosupresją [10].

Zagrożenie pojawieniem się szczepów opornych na wymienione leki wymusiła konieczność syntezy nowych związków. W październiku 2009 roku Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration, FDA) wydała pozwolenie na doraźne stosowanie peramiwiru do leczenia grypy pandemicznej wywołanej A/H1N1pdm09, a w 2014 roku zatwierdzono go do terapii ostrej, niepowikłanej grypy u dzieci powyżej 2. roku życia i dorosłych, u których objawy występowały nie dłużej niż 2 dni. Peramiwir podawany jest w pojedynczej dawce i jest jedynym lekiem przeciwigrypowym aplikowanym w formie zastrzyku dożylnego. Nie jest skuteczny w profilaktyce grypy i podobnie jak inne leki przeciwwirusowe nie zastępuje corocznego szczepienia przeciw grypie [6, 25, 29]. Laninamiwir, a dokładniej oktanian laninamiwiru, jest prolekiem przekształcanym przez endogenne esterazy w drogach oddechowych. Obecnie oktanian laninamiwiru jest lekiem zatwierdzonym do użytku tylko w Japonii.

W 2010 roku został zarejestrowany do leczenia zakażeń wirusami grypy A i B, a od 2013 roku można go stosować jako profilaktykę poekspozycyjną. Laninamiwir wykazuje efektywność wobec wysoce patogennych wirusów grypy ptaków A/H5N1 oraz A/H1N1pdm09 i szczepów opornych na oseltamiwir i zanamivir. Wykazano, że lek utrzymuje się w układzie oddechowym w wysokim stężeniu przez 10 dni po podaniu jednej dawki. Ponadto wiąże się z wirusową neuraminidazą bardziej stabilnie niż oseltamiwir, zanamivir i peramiwir. Aktywność przeciwwirusową osiąga po podaniu pojedynczej dawki (40 mg) drogą inhalacji [29, 30].

### Inhibitory wirusowej polimerazy

Baloksawir jest przedstawicielem nowej klasy leków przeciwigrypowych. Ma postać proleku (marboksyl baloksawiru) hydrolizowanego do kwasu baloksawirowego przez deacetylazę aryloacetamidową w jelicie cienkim, krwi i wątrobie. Baloksawir w 2018 roku został dopuszczony do stosowania w Japonii, rok później w USA, a następnie w Australii, Kanadzie i Szwajcarii do leczenia niepowikłanej grypy u chorych  $\geq 12$ . roku życia. Działa przeciwwirusowo na kliniczne oraz laboratoryjne szczepy wirusów grypy A i B (włączając szczepy oporne na oseltamiwir oraz typu A/H5N1 i A/H7N9) [24, 31].

Mechanizm działania tego leku jest unikalny. Baloksawir wpływa inhibitorycznie na aktywność cap-zależnej endonukleazy wirusa grypy A i B, wchodzącej w skład kompleksu wirusowej polimerazy RNA i hamując transkrypcję mRNA, uniemożliwia syntezę białek wirusa [31, 32]. Może zostać również wykorzystany do leczenia grypy wywołanej przez ICV i IDV. Lek podawany jest doustnie. Ze względu na długi okres półtrwania (80–100 godzin) po podaniu doustnym skuteczność terapeutyczna osiągnięta jest już po podaniu pojedynczej dawki. Baloksawir osiąga maksymalne stężenie po 4 godzinach od podania [24, 29–33].

Wykazano, że szczepy wirusa grypy, głównie IAV, mogą być odporne na baloksawir. Mutacja związana z zamianą izoleucyny w pozycji 38. na np.: tyrozynę, metioninę lub fenyloalaninę w podjednostce PA polimerazy RNA powoduje zmianę konformacji przestrzennej cząsteczki leku, co utrudnia przyłączenie się baloksawiru i zmniejsza wrażliwość na lek [33].

Fawipirawir zarejestrowano w 2014 roku w Japonii jako lek na grypę wywołaną nowymi i powracającymi (ang.

*reemerging*) wirusami pandemicznymi. Fawipirawir jest prolekiem nukleotydu purynowego, który podlega wewnątrzkomórkowej fosforybozylacji, do formy aktywnej tj. fawipirawiru-rybofuranozyl-5'-trifosforanu (fawipirawir-RTP). Mechanizm jego działania polega na hamowaniu polimerazy RNA zależnej od RNA (RdRp) wirusów grypy. Działa zatem jako konkurencyjny inhibitor polimerazy RNA zależnej od RNA. Biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi ponad 97%. Jest dobrze tolerowany i wykazuje aktywność przeciwko wirusom grypy typu A, B i C. Hamuje proliferację szczepów powodujących zakażenia sezonowe tj. A/H1N1, A/H1N1pdm09, A/H3N2 i szczepów grypy B, a także wysoce patogennych szczepów grypy ptaków AH5N1, izolowanych od ludzi. Może stanowić opcję terapeutyczną w przypadku oporności na inne leki przeciwgrypowe. Fawipirawir wykazuje działanie inhibicyjne także wobec innych wirusów RNA. W jego spektrum znajdują się arenawirusy, flebowirusy, hantawirusy, flawiwirusy, enterowirusy (polio i rinowirusy), a także paramyksowirusy, syncytialny wirus oddechowy i norowirusy. Jego unikalny mechanizm działania powoduje, że jest także potencjalnym inhibitorem koronawirusów. W badaniu *in vitro* wykazano silne przeciwwirusowe działanie fawipirawiru na replikację SARS-CoV-2 [34–36].

### Szczepienia ochronne

Najskuteczniejszym sposobem zapobiegania zachorowaniom na grypę oraz rozpowszechnieniu wirusa w populacji jest coroczne szczepienie. Szczepionka stosowana jest od lat 40. ubiegłego wieku [10]. Pierwszy preparat opracował w 1937 roku Jonas Edward Salk. Szczepionka nie była doskonała, zawierała całe wirusy, o pełnym składzie antygenowym, i powodowała poważne niepożądane odczyny poszczepienne (NOP). Do namnażania wirusów wykorzystywano zarodki ptasie. Następnie szczepionkę poddano procesom oczyszczania i zagęszczania. Szczepiąc amerykańskich żołnierzy w 1941 roku, wykazano jej ok. 70-proc. skuteczność ochronną [5, 17]. W kolejnych latach stopniowo udoskonalano preparaty szczepionkowe. Współczesne szczepionki redukują zachorowalność i śmiertelności związane z grypą. Nieprzerwanie kontynuowane są jednak badania mające na celu ich udoskonalenie, czyli poprawienie immunogenności, bezpieczeństwa oraz zapewnienie alternatywnych dróg podania. Brak uniwersalnej szczepionki wynika ze wspomnianej zmienności wirusów i ich białek powierzchniowych, wymuszającej coroczną reformulację [10]. Oszacowano, że warunkiem osiągnięcia odporności populacyjnej jest zaszczepienie 70–80% populacji. Przyjmuje się, że miano przeciwciał przeciw hemaglutyninie wynoszące  $\geq 1:40$  zapewnia ochronę przed zakażeniem. Jednak nadal poziom ochrony zależy w dużej mierze od stopnia dopasowania antygenowego pomiędzy wirusem w szczepionce a dominującym w danym sezonie [5, 7].

Obecnie dostępnych jest kilka preparatów szczepionkowych. Różnią się one sposobem wytworzenia, formą antygeny i drogą podania.

Wyróżniamy szczepionki:

- inaktywowane (ang. *inactivated influenza vaccine* – IIV) oraz
- zawierające żywe, atenuowane wirusy (ang. *live attenuated influenza vaccine* – LAIV) [36].

Największe znaczenie w profilaktyce mają szczepionki inaktywowane. Efektem ich działania jest produkcja

przeciwciał neutralizujących powstawanie limfocytów B pamięci. Szczepionki IIV zawierają rozszczepione cząstki wirusa grypy (szczepionka typu „split”) lub powierzchniowe białka wirusa grypy (szczepionka typu „subunit”). Produkcja szczepionki typu „split” polega na rozszczepieniu cząsteczki wirusa za pomocą niejonowych detergentów, co pozwala uzyskać mieszaninę antygenów, w kolejnym etapie oczyszczaną w celu usunięcia białek pochodzenia niewirusowego. Szczepionki typu „subunit” zawierają najbardziej immunogenne oczyszczone antygeny wirusa grypy: hemaglutyniny oraz neuraminidazy. Wirus szczepionkowy namnażany jest w jamie omoczniowej zarodków ptasich. Proces ten powoduje, że szczepionki zawierają białko jaja kurzego (owoalbuminę). Zawartość owoalbuminy w dostępnych szczepionkach mieści się w zakresie od  $< 0,024 \mu\text{g}$  do  $< 1,0 \mu\text{g}$ /dawka, stąd ciężkie reakcje alergiczne po szczepieniu przeciw grypie są obecnie mało prawdopodobne. Szczepionki przeciw grypie charakteryzują się najmniejszą liczbą rejestrowanych niepożądanych odczynów poszczepiennych.

Kolejnym rozwiązaniem jest szczepionka rekombinowana. Do jej produkcji wykorzystywane są rekombinowane białka HA i NA uzyskane z wykorzystaniem linii komórek owadzych i systemu ekspresji bakulowirusa (wirus bezkręgowców). Proces technologiczny wymaga połączenia genów odpowiedzialnych za kodowanie hemaglutyniny z bakulowirusem, aby zainicjować produkcję immunogennego białka.

Większość szczepionek IIV może być stosowana już u dzieci od 6. miesiąca życia, są one również bezpieczne dla osób z chorobami przewlekłymi oraz dla kobiet w ciąży. Szczepienie u ciężarnych chroni matkę i noworodka przed zachorowaniem [7, 37–40].

Szczepionka zawierająca żywe, atenuowane wirusy została zatwierdzona do stosowania w krajach członkowskich Unii Europejskiej (EU) i Europejskiego Obszaru Gospodarczego (EEA) w 2011 roku u dzieci i młodzieży w wieku 2–17 lat. Podawana jest donosowo. Aktualnie stosowana zawiera dwa szczepy IAV (A/H1N1 i A/H3N2) oraz dwa typy IBV i jest przeznaczona dla zdrowych osób pomiędzy 2. a 49. rokiem życia. Wirusy szczepionkowe pasażowane są wielokrotnie, namnażają się tylko temperaturze ok.  $25^{\circ}\text{C}$  (ang. *cold adapted*), dzięki czemu mają zdolność replikowania się w jamie nosowej, a nie w płucach. Antygeny wirusów prezentowane są układowi odpornościowemu w sposób podobny do tego, jaki występuje podczas naturalnego zakażenia, dlatego oczekuje się, że odpowiedź immunologiczna na LAIV będzie naśladować tę nabytą w wyniku naturalnego zakażenia wirusem grypy. Odporność uzyskiwana jest po ok. 2 tygodniach od szczepienia. Ze względu na różne drogi podania szczepionki IIV indukują produkcję przeciwciał IgG w surowicy, a LAIV powodują wydzielenie przeciwciał IgA na błonach śluzowych górnych dróg oddechowych [5, 17, 38, 40]. W celu zwiększenia spektrum ochronnego od 1968 roku produkowane są szczepionki kilkuskładnikowe. Wszystkie dostępne w sezonie 2020/2021 szczepionki są 3- lub 4-składnikowe (walentne). W składzie szczepionek 3-walentnych znajdują się antygeny dwu podtypów wirusów grypy typu A (H1N1 i H3N2) i jednego z podtypów wirusa grypy B. W 4-walentnej szczepionce inaktywowanej zawarto hemaglutyninę szczepów spokrewnionych ze szczepami: A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 H1N1pdm09, A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2), B/Washington/02/2019 (linia Victoria), B/Phuket/3073/2013 (linia Yamagata) [34].

Szczepienie przeciwko grypie realizowane jest w Polsce od 1994 roku, zalecenia w tym zakresie zawarte są w Programie Szczepień Ochronnych (PSO). Polskie rekomendacje opierają się na zaleceniach WHO oraz Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (American Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP). Wskaźniki zaszczepienia przeciwko grypie sezonowej w Polsce są skrajnie niskie, jedne z najniższych w porównaniu z innymi krajami członkowskimi EU/EEA [41, 42]. Wykazano, że w sezonie 2016/2017 wskaźnik ten wyniósł 3,3% dla populacji ogólnej i 6,87% dla grupy osób  $\geq 65$  lat [43]. Na podstawie zużycia szczepionek wykazano, że w sezonie 2019/2020 przeciw grypie zaszczepiło się tylko 4,12% Polaków [44]. Przyczyną tego jest przeświadczenie o niskim ryzyku zachorowania, brak wiedzy na temat powikłań pogrypowych oraz znaczenia immunoprofilaktyki. Tym bardziej niepokoi niedostateczna świadomość pracowników ochrony zdrowia dotycząca konieczności zapobiegania zakażeniom wirusem grypy [41, 42].

## PODSUMOWANIE

Grypa jest nadal istotnym zagrożeniem dla zdrowia publicznego, może wywołać katastrofalne skutki. Z danych epidemiologicznych wynika, że wystąpienie pandemii grypy może stanowić realne zagrożenie. Kontrolowanie zakażeń może wykroczyć poza możliwości poszczególnych państw. Świadomość ciągłego zagrożenia wymusza kontynuowanie transdyscyplinarnych i zintegrowanych działań, aby zapewnić możliwość skutecznego leczenia grypy i profilaktyki zakażeń. Opracowanie szczepionki przeciwko grypie pandemicznej i jej masowa produkcja w krótkim czasie jest priorytetem.

## PIŚMIENNICTWO

1. Global Influenza Strategy 2019–2023. Prevent, Control, Prepare. World Health Organization 2019. [https://www.who.int/influenza/global\\_influenza\\_strategy\\_2019\\_2030/en/](https://www.who.int/influenza/global_influenza_strategy_2019_2030/en/) (dostęp 12.01.2021).
2. Vaccines against influenza WHO position paper—November 2012. *Wkly. Epidemiol. Rec.* 2012; 87(47): 461–476.
3. Rothberg M, Haessler SD. Complications of seasonal and pandemic influenza. *Critical Care Medicine.* 2010; 38: 91–97. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c92eeb>
4. Antczak A. Grypa. Praktyczne kompendium. Wydanie 2. Medical Tribune, 2021.
5. Brydak L. Grypa – problem stary jak świat. *Hygeia Public Health.* 2012; 47(1): 1–7.
6. Emerging respiratory disease – influenza virus overview. *Dis Mon.* 2017; 63(9): 248–251. <https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2017.03.017>
7. Lambert LC, Fauci A. Influenza vaccines for the future. *N Engl J Med.* 2010; 18(363): 2036–2044. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1002842>
8. Asha K, Kumar B. Emerging influenza D virus threat: what we know so far! *J Clin Med.* 2019; 8: 192. <https://doi.org/10.3390/jcm8020192>
9. Brydak L. Grypa znana od stuleci – nadal groźna. *Fam Med Primary Care Rev.* 2014; 16(2): 181–184.
10. Hussain M, Galvin HD, Haw TY, et al. Drug resistance in influenza A virus: the epidemiology and management. *Infect Drug Resist.* 2017; 10:121–134.
11. McAuley JL, Gilbertson BP, Trifkovic S, et al. Influenza virus neuraminidase structure and functions. *Front Microbiol.* 2019;10:39. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00039>
12. Markowska-Daniel I, Mickiewicz M, Witkowski L, i wsp. Charakterystyka nowego wirusa grypy typu D. *Med. Weter.* 2016; 72: 531–535.
13. Stanis B. Terapia grypy. *Farmacja Polska.* 2009; 65(1): 9–14.
14. Beigel J, Bray M. Current and future antiviral therapy of severe seasonal and avian influenza. *Antiviral Res.* 2008; 78: 91–102. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2008.01.003>
15. te Velthuis A, Fodor E. Influenza virus RNA polymerase: insights into the mechanisms of viral RNA synthesis. *Nat Rev Microbiol.* 2016; 14(8): 79–93. <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2016.87>
16. Shao W, Li Xm, Goraya MU, et al. Evolution of influenza A virus by mutation and re-assortment. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(8): 1650. <https://doi.org/10.3390/ijms18081650>
17. Bouvier N. The Future of Influenza Vaccines: A Historical and Clinical Perspective. *Vaccines (Basel).* 2018; 6: 58. <https://doi.org/10.3390/vaccines6030058>.
18. Wong JY, Kelly H, Ip DK, et al. Case fatality risk of influenza A (H1N1pdm09): a systematic review. *Epidemiology.* 2013; 24(6): 830–841. <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3182a67448>
19. Gaydos JC, Top F, Hodder RA, et al. Swine Influenza A outbreak, Fort Dix, New Jersey, 1976. *Emerg Infect Dis.* 2006; 12: 23–28. <https://doi.org/10.3201/eid1201.050966>
20. Iskander J, Strikas RA, Gensheimer KF, et al. Pandemic influenza planning, United States, 1978–2008. *Emerg Infect Dis.* 2013; 19(6): 879–885. <https://doi.org/10.3201/eid1906.121478>
21. Rozo M, Gronvall G. The reemergent 1977 H1N1 strain and the gain-of-Function Debate. *mBio.* 2015; 6(4): 1013–1015. <https://doi.org/10.1128/mBio.01013-15>
22. Adalja AA, Watson M, Toner ES, et al. Characteristics of microbes most likely to cause pandemics and global catastrophes. In: Inglesby T, Adalja A, eds. *Global Catastrophic Biological Risks.* *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 2019; 424: p. 1–20. [https://doi.org/10.1007/82\\_2019\\_176](https://doi.org/10.1007/82_2019_176)
23. Król E, Rychłowska M, Szewczyk B. Antivirals – current trends in fighting influenza. *Acta Biochim Pol.* 2014; 61: 495–504.
24. Mifsud EJ, Hayden FG, Hurt AC. Antivirals targeting the polymerase complex of influenza viruses. *Antiviral Res.* 2019; 169: 104545. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2019.104545>
25. Scott LJ. Peramivir: A Review in Uncomplicated Influenza. *Drugs.* 2018; 78: 1363–1370.
26. Influenza Antiviral Medications: Summary for Clinicians. <https://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (dostęp 16.05.2021).
27. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS, i wsp. 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; 68, 6: 1–47. <https://doi.org/10.1093/cid/ciy866>.
28. Zapobieganie, rozpoznawanie i leczenie grypy. Wytyczne Kolegium lekarzy Rodzinnych w Polsce, 2019 zalecane przez Konsultanta Krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie chorób zakaźnych. <https://www.klrwp.pl/strona/616/zapobieganie-rozpoznawanie-i-leczenie-grypy-2019/pl>. (dostęp 16.05.2021).
29. Shie JJ, Fang JM. Development of effective anti-influenza drugs: congeners and conjugates – a review. *J Biomed Sci.* 2019; 26(84). <https://doi.org/10.1186/s12929-019-0567-0>
30. Kashiwagi S, Watanabe A, Ikematsu H, et al. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate as post-exposure prophylaxis for influenza. *Clin Infect Dis.* 2016; 63(3): 330–337. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw255>
31. Heo YA. Baloxavir: first global approval. *Drugs.* 2018; 78(6): 693–697. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0899-1>
32. Ng KE. Xofluza (baloxavir marboxil) for the treatment of acute uncomplicated influenza. *P T.* 2019; 44(1): 9–11.
33. Mazuchowski M, Puchała L. Baloxavir marboxil jako opcja terapeutyczna w leczeniu grypy w Polsce. *Farm Pol.* 2020; 76(8): 438–441.
34. Joshi S, Parkar J, Ansari A, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *Int J Infect Dis.* 2021; 102: 501–508. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>
35. Coomes EA, Haghbayan H. Favipiravir, an antiviral for COVID-19? *J Antimicrob Chemother.* 2020; 75(7): 2013–2014. <https://doi.org/10.1093/jac/dkaa171>
36. Furuta Y, Komeno T, Nakamura T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.* 2017; 93(7): 449–463. <https://doi.org/10.2183/pjab.93.027>
37. European Centre for Disease Prevention and Control. Types of seasonal influenza vaccine <https://www.ecdc.europa.eu/en/seasonal-influenza/prevention-and-control/vaccines/types-of-seasonal-influenza-vaccine> (dostęp 12.02.2021).
38. Influenza Vaccine for 2020–2021. *JAMA.* 2020; 324(17): 1777–1778. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19507>
39. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). How influenza (flu) vaccines are made <https://www.cdc.gov/flu/prevent/how-fluvaccine-made.htm> (dostęp 12.01.2021).
40. Dunning J, Thwaites RS, Openshaw PJM. Seasonal and pandemic influenza: 100 years of progress, still much to learn. *Mucosal Immunol.* 2020; 13: 566–573. <https://doi.org/10.1038/s41385-020-0287-5>
41. Sternal D, Owsianko A. Opinie personelu medycznego na temat zalecanych szczepień przeciwko grypie. *Med Og Nauk Zdr.* 2019; 25(1): 16–21.
42. Michalik A, Gawlik K. Attitudes and knowledge of Health care workers in Cieszyn County of the Silesian Province in southern Poland about seasonal flu vaccinations – preliminary study. *Med Og Nauk Zdr.* 2020; 1: 35–41. <https://doi.org/10.26444/monz/115121>
43. Seasonal influenza vaccination and antiviral use in EU/EEA Member States [www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-antiviral-use-2018.pdf](http://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/seasonal-influenza-antiviral-use-2018.pdf). (dostęp 12.01.2021).