

Protuvirusni lijekovi i liječenje influence

Antiviral Drugs and Influenza Treatment

Ilija Kuzman^{1,3}, Ivan Puljiz²

¹Zavod za akutne respiratorne infekcije

²Odjel za opću infektologiju

Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"

10000 Zagreb, Mirogojska 8

³Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

10000 Zagreb, Šalata 3

Sažetak Osnovno je liječenje influence simptomatsko, a teže oblike bolesti i hospitalizirane bolesnike te bolesnike s rizičnim čimbenicima za nastanak komplikacija u influenci poželjno je liječiti specifičnim protuvirusnim lijekovima. Stariji protuvirusni lijekovi (blokatori M2-ionskih kanala), amantadin i rimantadin vrlo su se rijetko upotrebljavali zbog toksičnosti i rezistencije virusa te neučinkovitosti prema virusu influence B. Novi protuvirusni lijekovi blokiraju aktivnost virusne neuraminidaze (inhibitori neuraminidaze) i tako sprečavaju izlazak virusa iz inficirane stanice. Inhibitori neuraminidaze dobro djeluju na sve viruse influence A i B. Danas se rabe dva inhibitora neuraminidaze – zanamivir i oseltamivir, a završnu fazu kliničkih istraživanja prošao je peramivir, dok je laninamivir u pretkliničkoj fazi istraživanja. Inhibitori neuraminidaze u sezonskoj i pandemijskoj influenci skraćuju trajanje bolesti i ublažuju simptome, smanjuju broj i težinu komplikacija, potrošnju antibiotika i potrebu hospitalizacije bolesnika. Liječenje treba početi u samome početku, odnosno u prvih 48 sati od početka bolesti.

Ključne riječi: influenza, inhibitori neuraminidaze, oseltamivir, zanamivir

Summary The treatment of influenza is primarily symptomatic, while more serious disease forms and hospitalized patients, as well as patients with risk factors for complications, should be preferably treated with specific antiviral medicines. Old antiviral medicines (M2 ion channel blockers), i.e. amantadine and rimantadine, have been used very rarely due to their toxicity, viral resistance and lack of efficiency against influenza B virus. New antiviral medicines block the activity of viral neuraminidases (neuraminidase inhibitors) and thus prevent the virus from exiting the infected cell. Neuraminidase inhibitors are efficient against all influenza A and B viruses. Currently two neuraminidase inhibitors, zanamivir and oseltamivir, are used. Paramivir has completed the final phase of clinical trials, while laninamivir is in non-clinical trials. Neuraminidase inhibitors in seasonal and pandemic influenza reduce the duration of the disease and alleviate its symptoms, and they also reduce the number and severity of complications, the consumption of antibiotics and the need for hospitalization. The treatment should start at the onset of the disease, i.e. within the first 48 hours.

Key words: influenza, neuraminidase inhibitors, oseltamivir, zanamivir

Osnovno je liječenje influence simptomatsko, a uključuje mjere i postupke za ublažavanje pojedinih simptoma bolesti ako su jače istaknuti. Teže oblike bolesti i hospitalizirane bolesnike te bolesnike s rizičnim čimbenicima za nastanak komplikacija poželjno je liječiti specifičnim antivirusnim lijekovima (1-3).

Stariji protuvirusni lijekovi (blokatori M2-ionskih kanala), amantadin i rimantadin, sa zajedničkim nazivom adamantani vrlo su se rijetko upotrebljavali zbog brzog nastanka rezistencije virusa te toksičnosti i neučinkovitosti prema virusu influence B. Pokazuju vrlo visok stupanj rezistencije prema pandemijskom virusu A(H1N1) pa se više uopće ne rabe (2-4).

Novi protuvirusni lijekovi u kliničkoj su uporabi desetak godina. Oni blokiraju aktivnost virusne neuraminidaze (inhibitori neuraminidaze) i tako onemogućuju izlazak virusa iz inficirane stanice. Inhibitori neuraminidaze dobro djeluju na

sve viruse influence A, uključujući i animalne tipove, odnosno uzročnika ptičje gripe A(H5N1), pandemijski A(H1N1) virus i na virus influence B (3, 5). Zbog toga oni imaju veliku praktičnu i stratešku važnost (3, 4, 6, 7).

Danas se upotrebljavaju dva inhibitora neuraminidaze – zanamivir i oseltamivir, a završnu fazu kliničkih istraživanja prošao je peramivir, dok je laninamivir u pretkliničkoj fazi istraživanja (3). Zanamivir se slabo resorbira nakon peroralne primjene pa se rabi samo u obliku aerosola (raspršivač), a primjenjuje se u odraslih i djece starije od pet godina. No sada je zanamivir pripravljen i za parenteralnu primjenu (3). U astmatičara i drugih kroničnih plućnih bolesnika može uzrokovati bronhospazam.

Oseltamivir se uzima na usta (kapsule), a upotrebljava se za liječenje i sprečavanje influence u odraslih i djece svih dobi. Zbog tih prednosti danas se za liječenje influence mnogo češće rabi oseltamivir. Liječenje inhibitorima neu-

raminidaze treba početi u samome početku bolesti. U brojnim kliničkim istraživanjima u odraslih i djece, u usporedbi s placebom, potvrđena je učinkovitost ako se primijene u prvih 48 sati od početka bolesti. Tada skraćuju trajanje simptoma za 1 do 3 dana i znatno smanjuju broj i težinu komplikacija (3, 5, 8-10).

Inhibitori neuraminidaze preporučuju se i za postekspozicijsku profilaksu, osobito za necijepljene, ali i za cijepljene visokorizične bolesnike, nakon kontakta s oboljelim od influence. Izvršnu profilaktičku učinkovitost imaju pri pojavi gripe u zatvorenim ili poluotvorenim ustanovama sa smještajem visokorizičnih bolesnika, odnosno u umirovljeničkim domovima, zavodima i gerijatrijskim ustanovama. Uzimanje lijeka treba početi što prije, odnosno unutar dva dana nakon kontakta s bolesnikom (3, 9, 11, 12).

Simptomatsko liječenje

Osnovno je liječenje influence simptomatsko, a podrazumijeva mjere i postupke za uklanjanje i ublažavanje pojedinih simptoma bolesti ako su jače istaknuti. To uključuje mirovanje, uzimanje veće količine tekućine i lijekova za snižavanje temperature i smirivanje kašlja (tablica 1). Većina bolesnika s nekomplikiranom influencom, posebno starija djeca i mlađi odrasli ljudi, mogu se liječiti samo simptomatskim mjerama (1-3, 13). Budući da je influenza virusna bolest, antibiotici nisu učinkoviti pa se njima mogu liječiti samo bakterijske komplikacije (najčešće: upala uha, upala sinusa, pneumonija).

Tablica 1. Načela simptomatskog liječenja influence

Mirovanje (dok je temperatura povišena; u toploj prostoriji s ovlaženim zrakom)
Uzimanje dosta tekućine (topli napitci)
Antipiretici (paracetamol) i fizikalni postupci za snižavanje temperature
Ostali simptomatski lijekovi (antitusici, dekonjestivne kapi za nos)
Zabrana pušenja i pijenja alkohola

Temperaturu valja snižavati tek kada je povišena iznad 38,5 °C. Vrlo visoku temperaturu treba svakako nastojati sniziti, a umjereno povišenu samo ako čini velike subjektivne teškoće bolesniku. U dojenčadi i male djece treba savjesno snižavati temperaturu, jer u njih visoka temperatura može izazvati konvulzije. Osnovni je antipiretik paracetamol, a salicilati se ne smiju primjenjivati kod djece zbog zapažene češće pojave Reyeova sindroma pri uzimanju salicilata u influenci (1-3, 13).

Uloga vitamina u liječenju influence vrlo je dvojbena. Vitamini, naravno, ne sprečavaju prijenos i razmnožavanje virusa, no pojačavanjem opće otpornosti vjerojatno utječu na lakše prebolijevanje bolesti. Rabe se i kapi za nos (dekonjestivi) kojima se smanjuju otok nosne sluznice i sekrecija. No brzo se pojavljuju neželjeni popratni učinci, odnosno suhoća sluznice. Zato kapi za nos treba racionalno

upotrebljavati, a isti se učinak postiže inhalacijom vodene pare (1, 2, 13).

Pri upornome suhom kašlju korisni su antitusici, odnosno lijekovi koji suprimiraju refleks kašlja, a kod produktivnog kašlja lijekovi koji pospješuju iskašljavanje (ekspektoransi, mukolitici). Za ublažavanje kašlja mnogo je važnija dobra hidracija bolesnika i ovlaživanje sobnog zraka od uporabe lijekova (1, 2). Potencijalni antiinflamatorni učinak statina koji može smanjiti težinu bolesti nije još klinički evaluiran (3).

Pregled protuvirusnih lijekova

Adamantani

Adamantani – amantadin i rimantadin blokatori su M2-ionskih kanala virusa, a djeluju samo na virus influence A (14). Prati ih brza pojava rezistencije, a izazivaju i toksične nuspojave (središnji živčani sustav) pa su se vrlo rijetko rabili u liječenju i sprečavanju influence, a danas su sasvim potisnuti (2-5, 15).

Inhibitori neuraminidaze

Novi antivirusni lijekovi prema mehanizmu djelovanja nazivaju se inhibitorima neuraminidaze jer sprečavaju replikaciju i širenje virusa influence iz stanice. Inhibitori neuraminidaze pronalaze i pogađaju "Ahilovu tetivu" virusa influence, jer poput klina ili zatvarača blokiraju aktivno područje neuraminidaze. Tako se neutralizira osnovna zadaća neuraminidaze kao enzima, koja cijepajući sijalnu kiselinu, omogućuje prijenos virusnih čestica iz jedne stanice u druge (16, 17). Inhibitori neuraminidaze dobro djeluju na sve viruse influence A i B, uključujući virus ptičje gripe A(H5N1) i pandemijski virus A(H1N1) (3, 5, 7).

Dva su inhibitora neuraminidaze u primjeni od 2000. godine. To su zanamivir i oseltamivir, a noviji su peramivir i laninamivir. Inhibitori neuraminidaze u sezonskoj i pandemijskoj influenci skraćuju trajanje bolesti i ublažuju simptome te smanjuju broj i težinu komplikacija, potrošnju antibiotika i potrebu hospitalizacije bolesnika (18). Ovi se lijekovi trebaju primijeniti već na samom početku bolesti, svakako u prvih 48 sati nakon pojave prvih simptoma. Učinkovitost je veća ako se lijek uzme već prvi dan bolesti (8).

Jedna metaanaliza iz 2003. godine koja sumira rezultate 17 randomiziranih kliničkih istraživanja o liječenju i sedam istraživanja o prevenciji influence inhibitorima neuraminidaze pokazuje da oni u prosjeku skraćuju trajanje bolesti za 1-1,5 dana, a pri preventivnoj primjeni smanjuju mogućnost pojavljivanja bolesti u 70-90% ispitanika (19).

Rezistencija virusa influence na inhibitore neuraminidaze bila je do 2007. godine vrlo niska, 1-5% u kliničkim, a još manja u opservacijskim istraživanjima (20, 21). No nakon toga bitno se povećava stopa rezistentnih sojeva virusa sezonske influence A(H1N1) na oseltamivir, a u nekim područjima, uključujući i Europu, iznosi i više od 50%

(22). Međutim novoformirani virus pandemijske influence A(H1N1) od 2009. godine do sada ne pokazuje rezistenciju na inhibitore neuraminidaze, a potpuno je rezistentan na adamantane (3, 15).

Općenito, oba inhibitora neuraminidaze (zanamivir i oseltamivir) imaju dobru podnošljivost, a nuspojave su najčešće blage i uobičajene (mučnina, povraćanje). No zanamivir u astmatičara i drugih kroničnih plućnih bolesnika može uzrokovati bronhospazam i respiratorni distress sindrom pa se njegova primjena ne preporučuje bolesnicima s kroničnim plućnim bolestima (3, 15, 23). U postmarketinškim istraživanjima, pri primjeni oseltamivira vrlo rijetko su zabilježeni i teški neurološki i psihijatrijski poremećaji (smetenost, encefalitis, delirij, halucinacije). Većina ovakvih nuspojava registrirana je u Japanu (gdje se oseltamivir najviše i upotrebljava) u djece i adolescenata, no nije sa sigurnošću utvrđena uzročno-posljedična veza (24).

Zanamivir

Zanamivir se slabo resorbira nakon peroralne primjene pa je pripremljen samo u obliku aerosola (raspršivač). Primijenjen inhalacijski postiže visoku koncentraciju u respiratornom sustavu. Izlučuje se preko bubrega, a budući da je sistemska bioraspodjeljivost vrlo mala, nije potrebna prilagodba doze kod bubrežnog oštećenja (25). Pri liječenju sezonske influence skraćuje težinu bolesti i trajanje simptoma kao i oseltamivir (18, 19, 26).

Registriran je za liječenje i profilaksu odraslih i djece starije od pet godina. U liječenju se primjenjuje dvaput na dan (po dva udaha/2x10 mg) tijekom pet dana, a u profilaksi u jednoj dnevnoj dozi (tablica 2) (3, 15).

Tablica 2. Doziranje inhibitora neuraminidaze pri liječenju influence u djece i odraslih

Lijek	Odrasli	Djeca			
		< 15 kg	15-23 kg	24-40 kg	> 40 kg
Oseltamivir*	2x75 mg	2x30 mg	2x45 mg	2x60 mg	2x75 mg
Zanamivir**	2x10 mg	2x10 mg			

*Oblik lijeka: kapsule od 30, 45 i 75 mg

**Oblik lijeka: prašak za inhaliranje; jedna inhalacija = 5 mg

Zanamivir u obliku praška za inhaliranje ne smije se primjenjivati na drugi način, a osobito ne u respiratoru pri mehaničkoj ventilaciji (27). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA: Food and Drug Administration) odobrila je 2009. godine žurnu registraciju i primjenu intravenskog oblika zanamivira u pandemijskoj influenci (28).

Oseltamivir

Oseltamivir je predlijek aktivnog metabolita oseltamivir karboksilata. Nakon peroralne primjene brzo se apsorbira

iz gastrointestinalnog trakta i uz posredovanje jetrenih esteraza pretvara se u oseltamivir karboksilat. Najviša koncentracija aktivnog metabolita postiže se 2 do 3 sata nakon uzimanja lijeka, a ona više od 20 puta nadmašuje koncentraciju predlijeka (29, 30).

Učinkovita protivirusna koncentracija aktivnog metabolita, nakon peroralne primjene oseltamivira, nalazi se u plućima, bronhoalveolarnom sekretu te u nosnoj sluznici, srednjem uhu i traheji, odnosno na svim mjestima kamo se širi virus influence. Vežanje aktivnog metabolita na proteine plazme zanemarivo je, a iznosi približno 3%. Aktivni se lijek potpuno izlučuje putem bubrega (29, 30).

Prilagodba doze potrebna je u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 ml/min. Nema dovoljno podataka za bolesnike na hemodijalizi pa se preporučuje poseban oprez pri primjeni lijeka u toj populaciji (29, 30). U bolesnika starijih od 65 godina nije potrebna prilagodba doze. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s narušenom funkcijom jetre.

Nisu primijećene interakcije oseltamivira ili njegova aktivnog metabolita pri istodobnoj primjeni s lijekovima koji se često upotrebljavaju, kao što su paracetamol, acetilsalicilna kiselina, cimetidin, antacidi, ACE-inhibitori, diuretici, antibiotici, simpatomimetici, kortikosteroidi, inhalacijski bronhodilatatori, oralni kontraceptivi itd. (30).

Oseltamivir je registriran za liječenje i profilaksu influence u odraslih i u djece starije od jedne godine. U odraslih i djece s tjelesnom težinom većom od 40 kg primjenjuju se kapsule od 75 mg, a za manju djecu postoje kapsule od 30 i 45 mg. Pri liječenju influence odrasli uzimaju oseltamivir pet dana (2x1 kapsula od 75 mg), a u profilaksi jednu dnevnu dozu (75 mg) tijekom 7-10 dana. Odgovarajuća je doza za liječenje djece 2x2 mg/kg tjelesne težine, tijekom pet dana, a profilaktička 1x2 mg/kg tjelesne težine (tablica 2) (3, 15). Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila je 2009. godine žurnu registraciju i primjenu oseltamivira za liječenje i profilaksu pandemijske influence u trudnica i djece mlađe od godinu dana (3, 15).

Peramivir

Peramivir je novi inhibitor neuraminidaze priređen za parenteralnu primjenu, a rabi se za liječenje teških oblika bolesti, odnosno kada je zbog nesuradnje bolesnika otežana ili nemoguća peroralna, odnosno inhalacijska primjena lijeka (31, 32). FDA je u listopadu 2009. godine izdala hitno odobrenje za stavljanje lijeka u uporabu (28, 33). Prema do sada objavljenim kliničkim istraživanjima, peramivir je učinkovit u liječenju influence kao oseltamivir, a podnošljivost mu je vrlo dobra (34).

Laninamivir

Najnoviji inhibitor neuraminidaze laninamivir sada je u završnoj fazi kliničkih istraživanja, a priređen je kao dugodjelujući inhalacijski pripravak (35).

Ostali protuvirusni lijekovi

U Rusiji i Kini rabi se protuvirusni lijek arbidol za liječenje influence i drugih respiratornih infekcija. Osim radova iz tih zemalja nema odgovarajućih kliničkih randomiziranih istraživanja o njegovoj učinkovitosti (36, 37).

Početna iskustva s interferonom iz sedamdesetih godina prošlog stoljeća s najproširenijom primjenom u Rusiji također su kontroverzna (38) pa se interferon ne rabi u standardnom liječenju influence (3, 15).

Liječenje influence inhibitorima neuraminidaze

Liječenje bolesnika s influencom inhibitorima neuraminidaze treba početi što je prije moguće nakon pojave prvih simptoma bolesti. Važno je napomenuti da odluku o liječenju treba donijeti na osnovi kliničkih parametara, ne čekaajući rezultate virološke obrade (3, 15). Oseltamivir i zanamivir pokazali su nedvojbeno učinkovitost u liječenju sezonske influence u usporedbi s placebo, odnosno ublažavanje težine i skraćivanje trajanja simptoma bolesti, smanjenje broja i težine komplikacija te smanjenje uporabe antibiotika ako se primijene u prvih 48 sati od početka bolesti (8, 19, 39-42). Primjena nakon 72 sata svakako je vrlo dvojbena, a liječenje nakon toga ipak može imati učinak u bolesnika s teškom ili progresivnom bolešću (3, 15). Naime, primjena inhibitora neuraminidaze u takvih bolesnika skraćuje vrijeme izlučivanja i količinu virusa u dišnom sustavu (43).

Zbog mnogo češće uporabe oseltamivira od zanamivira u nastavku prikazujemo većinom rezultate kliničkih istraživanja o učinkovitosti oseltamivira. Provedeno je više kliničkih istraživanja pa su učinjene metaanalize o učinkovitosti i podnošljivosti oseltamivira u liječenju sezonske influence u pojedinim populacijskim skupinama – u adolescenata i odraslih bolesnika, u bolesnika starijih od 65 godina, u bolesnika s kroničnim bolestima, u djece te u bolesnika s infekcijom uzrokovanom virusom influence B.

Skupni rezultati nekoliko kliničkih istraživanja s laboratorijski potvrđenom influencom u 2.143 odrasle osobe i adolescenata starijih od 12 godina, koji su uključivani u istraživanje unutar 36 sati od pojave prvih simptoma bolesti, pokazuju da je oseltamivir u dozi od 75 mg dvaput na dan, tijekom 5 dana, skraćivao trajanje bolesti u prosjeku za jedan dan, odnosno s 5,2 dana u skupini koja je primala placebo na 4,2 dana u skupini koja je liječena oseltamivirom ($p < 0,0001$) (8, 40-42).

Komplikacije u donjim dišnim putovima koje su se trebale liječiti antibioticima registrirane su u 12,7% (135/1.063) bolesnika koji su primali placebo i u 8,6% (116/1.350) liječenih oseltamivirom ($p = 0,0012$). Istodobno je zabilježeno smanjenje uporabe antibiotika za 27% i smanjenje duljine hospitalizacije za 59% u bolesnika koji su liječeni oseltamivirom u odnosu prema onima koji su primali placebo (42).

Aoki i suradnici u svom su istraživanju dokazali da je za

uspjeh liječenja najvažnije što prije primijeniti oseltamivir. U skupini od 1.426 bolesnika, od kojih je influenza laboratorijski dijagnosticirana u 958, dokazali su da je primjena lijeka unutar 12 sati od pojave prvih simptoma skratila trajanje bolesti za 3,1 dan i povratak normalnim aktivnostima za 5,3 dana u usporedbi s početkom liječenja nakon 48 sati od nastupa simptoma (8).

Prosječno trajanje bolesti u bolesnika starijih od 65 godina i u bolesnika s kroničnim srčanim i/ili plućnim bolestima koji su primali oseltamivir, dva puta na dan po 75 mg tijekom 5 dana, nije se značajno smanjilo u odnosu prema bolesnicima koji su primali placebo. Ukupno trajanje temperature bilo je kraće za jedan dan u skupini koja je liječena oseltamivirom. U tih je bolesnika oseltamivir znatno smanjio incidenciju komplikacija donjih dišnih putova koje su liječene antibioticima, s 19% (52/268) u skupini koja je primala placebo na 12% (29/250) u skupini koja je primala oseltamivir ($p = 0,0156$) (8, 40, 41). U bolesnika s kroničnim srčanim i/ili plućnim bolestima incidencija komplikacija donjih dišnih putova liječenih antibioticima bila je 17% (22/133) u skupini koja je primala placebo, a 14% (16/118) u skupini koja je liječena oseltamivirom ($p = 0,5976$) (42).

U liječenju prethodno zdrave djece (65% s dokazanim virusima influence), u dobi od 1 do 12 godina (prosječno 5,3 godine), 67% bolesnika bilo je inficirano virusom influence A, a 33% virusom influence B. Liječenje oseltamivirom, započeto u prvih 48 sati nakon izbijanja simptoma, skratilo je trajanje bolesti za 1,5 dana ($p < 0,0001$) u odnosu prema skupini koja je primala placebo. Oseltamivir je smanjio incidenciju upale srednjeg uha s 26,5% (53/200) u skupini koja je primala placebo na 16,0% (29/183) u skupini djece koja su liječena oseltamivirom ($p = 0,013$) (39).

U kliničkim je istraživanjima bilo ukupno 15% bolesnika s laboratorijski potvrđenom influencom B, a u pojedinim istraživanjima od 1 do 33%. Iz svih su provedenih istraživanja radi analize prikupljeni i obrađeni podaci o 504 bolesnika inficirana virusom influence B. U bolesnika liječenih oseltamivirom, u odnosu prema onima koji su dobivali placebo, skraćeno je trajanje bolesti za 0,7 dana ($p = 0,022$), a trajanje temperature, kašlja i hunjavice za jedan dan ($p < 0,001$) (8, 39-42).

U jednome novijem istraživanju u Kanadi dokazano je smanjenje broja komplikacija i smrtnosti u hospitaliziranih bolesnika s influencom koji su liječeni oseltamivirom (44).

Zaključno, liječenje sezonske influence oseltamivirom učinkovitije je u prethodno zdravih i mlađih ljudi nego u starijih i onih s kroničnim bolestima. No i u njih se nedvojbeno smanjuju broj i težina komplikacija, potreba za hospitalizacijom i stopa smrtnosti (3, 15, 18, 45, 46).

Osobitosti u liječenju pandemijske influence A(H1N1)

Pandemijski virus influence A(H1N1) s pojavom u proljeće 2009. godine ostaje dominantnim uzročnikom influen-

ce i u sljedećoj sezoni 2010/2011. godine. Uz brojne epidemiološke i kliničke specifičnosti, odnosno razlike u odnosu prema sezonskoj influenci, stečene su i neke nove spoznaje o liječenju posebno teških oblika i komplikacija pandemijske influence. Naime, pandemijski virus A(H1N1) češće uzrokuje teže oblike bolesti s brojnim komplikacijama, u prvom redu primarnu virusnu pneumoniju pa se inhibitori neuraminidaze mnogo češće upotrebljavaju nego u sezonskoj influenci. Relativno često se registrira ARDS (akutni respiratorni distresni sindrom) s potrebom mehaničke ventilacije, a u dijela bolesnika i uspješnom primjenom ECMO-postupka (engleski: *extracorporeal membrane oxygenation*) (47).

To su bili razlozi što je FDA 2009. godine odobrila hitnu primjenu oseltamivira u djece mlađe od jedne godine i u trudnica te primjenu intravenskog oblika zanamivira i peramivira (3, 15, 28, 33).

U primjeni protuvirusnih lijekova, odnosno inhibitora neuraminidaze vrijede ista načela kao u liječenju sezonske influence. Pandemijski A(H1N1) virus, za razliku od sezonskog A(H1N1) ne pokazuje rezistenciju na oseltamivir ni na zanamivir, a posve je rezistentan na amantadin i rimantadin (3, 15). Iako je većina hospitaliziranih bolesnika liječena peroralnom primjenom oseltamivira, intravenaska primjena inhibitora neuraminidaze zanamivira i peramivira mnogo je bolji izbor, posebno za vrlo teške bolesnike (15). Primjena inhibitora neuraminidaze preporučuje se djeci i odraslima s klinički suspektom ili dokazanom influencom u hospitaliziranih i u bolesnika s teškom kliničkom slikom bolesti te u imunokompromitiranih i kroničnih bolesnika (tablica 3) (3, 15).

Opservacijska istraživanja u SAD-u i drugim zemljama pokazala su da liječenje inhibitorima neuraminidaze (poglavito oseltamivrom) u hospitaliziranih bolesnika s pandemijskom influencom smanjuje težinu bolesti, pojavu komplikacija i stopu smrtnosti, posebno pri primjeni lijeka u prvih 48 sati od početka bolesti (48, 49). Osim za hospitalizirane bolesnike s pandemijskom influencom iz opće populacije (48-50), takva izvješća postoje i za pojedine populacijske skupine, npr. vrlo teške bolesnike u Meksiku (51), trudnice (52) te imunokompromitirane odrasle i djecu (53).

Za razliku od vrlo visokog postotka rezistencije sezonskog virusa A(H1N1) na oseltamivir (22), pandemijski virus ima vrlo dobru osjetljivost, a samo katkad su izolirani sojevi rezistentni na oseltamivir, poglavito u imunokompromitiranih bolesnika, ali s dobrom osjetljivošću na zanamivir (54). No pandemijski je virus redovito rezistentan na amantadin i rimantadin (3, 15).

U nekih imunokompromitiranih bolesnika s pandemijskom influencom zabilježen je povoljniji učinak primjenom dvostruke doze oseltamivira (2x150 mg) (55), kao i u bolesnika sa ptičjom gripom A(H5N1). Također se liječenje provodilo dulje od standardnih pet dana u teških i imunokompromitiranih bolesnika (48, 49). Međutim nema randomiziranih kliničkih istraživanja pa ni zaključaka o prednosti ovih postupaka, kao ni o kombinaciji različitih protuvirusnih lijekova (3, 15).

Iskustvena je klinička preporuka da u imunokompromiti-

Tablica 3. Preporuke za liječenje influence inhibitorima neuraminidaze*

Bolesnici koji su hospitalizirani zbog influence
Bolesnici s teškom, kompliciranom ili progresivnom kliničkom slikom bolesti
Bolesnici s visokim rizikom od pojave komplikacija u influenci: <ul style="list-style-type: none"> - djeca mlađa od dvije godine - stariji od 65 godina - bolesnici s kroničnim plućnim, kardiovaskularnim (osim hipertenzije), jetrenim, bubrežnim, neurološkim i neuromuskularnim te hematološkim i metaboličkim bolestima (uključujući dijabetes) - imunokompromitirani bolesnici - trudnice i babinjače - djeca i adolescenti koji se dugotrajno liječe salicilatima - osobe s patološkom debljinom - štićenici domova za umirovljenike i hendikepirane osobe

*Modificirano prema ref. 15.

ranih i drugih bolesnika koji se hospitaliziraju s težim oblikom bolesti, antivirusno liječenje treba početi i kada je prošlo više od 48 sati od početka bolesti (3, 15, 43).

Sprečavanje influence i protuvirusni lijekovi

Općim mjerama, kao što su preporuke o što manjem okupljanju ljudi, odgađanje kulturnih i sportskih priredaba, zatvaranje škola i vrtića, zabrana posjeta u bolnicama itd. ne postiže se očekivani učinak pa je cijepljenje najvažniji postupak u sprečavanju influence (1-3).

Inhibitori neuraminidaze imaju vrlo dobar učinak (70-90%) u sprečavanju influence (1, 19). Postekspozicijska profilaksa provodi se 7-10 dana, odrasli uzimaju 1x75 mg, a djeca 1x2 mg/kg tjelesne težine oseltamivira (zanamivir: 1x10 mg za odrasle i djecu), a treba je početi najkasnije 48 sati nakon kontakta s oboljelim od influence.

Djelotvornost oseltamivira u prevenciji prirodno stečene influence utvrđivana je u postekspozicijskoj primjeni nakon bliskog kontakta s oboljelim od influence (obitelj, ustanova) te u sprečavanju sezonske gripe. U jednome kliničkom istraživanju učinkovitosti u sprečavanju influence u osoba koje su bile u bliskom kontaktu s oboljelima (postekspozicijska profilaksa) oseltamivir je značajno smanjio incidenciju kliničkih manifestacija influence. Bolest se pojavila u 24/200 (12%) osoba u skupini koja je primala placebo te samo u 2/205 (1%) u skupini koja je primala oseltamivir (smanjenje 92%, $p < 0,0001$) (12). U jednome kanadskom istraživanju utvrđena je učinkovitost i znatno smanjenje troškova pri postekspozicijskoj primjeni oseltamivira u starijih štićenika u ustanovi u odnosu prema primjeni amantadina, odnosno neprovođenju profilakse (56).

Učinkovitost oseltamivira u prevenciji sezonske influence prikazana je u sumarnoj analizi dvaju istraživanja provedenih na necijepljenim zdravim odraslim osobama. Oseltamivir, ordiniran jedanput na dan tijekom 6 tjedana, zna-

čajno je smanjio incidenciju klinički manifestne influence s 25/519 (4,8%) u skupini koja je primala placebo na 6/520 (1,2%) u skupini koja je primala oseltamivir (smanjenje 76%, $p = 0,0006$) (11, 30). No sezonska je profilaksa osobito nepraktična zbog potrebe dugotrajne primjene lijekova (3, 15).

Primjerenost uporabe inhibitora neuraminidaze za prevenciju influence mora se odrediti od slučaja do slučaja, i to

na temelju okolnosti i specifične zaštite koja se provodi među stanovništvom. Postekspozicijska se profilaksa načelno preporučuje djeci i odraslima s visokim rizikom od pojave komplikacija, a nakon bliskog kontakta s oboljelim od influence, bez obzira na to jesu li cijepljeni ili nisu. To su imunokompromitirani i bolesnici s težim kroničnim bolestima (osobito starije dobi) te trudnice i babinjače, zatim mala djeca s rizičnim čimbenicima itd. (3, 15).

Literatura

1. KUZMAN I. Virusi influence. U: Kuzman I. Pneumonije – uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada 1999;284-97.
2. NICHOLSON KG, WOOD JM, ZAMBON M. Influenza. *Lancet* 2003;362:1733-45.
3. FIORE AE, FRY A, SHAY D i sur. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011;60:1-24.
4. OXFORD JS. Preparing for the first influenza pandemic of the 21st century. *Lancet Infect Dis* 2005;5:129-31.
5. OXFORD JS. Oseltamivir in the management of influenza. *Expert Opin Pharmacother* 2005;6:2493-500.
6. FAUCI AS. Pandemic influenza threat and preparedness. *Emerg Infect Dis* 2006;12:73-7.
7. KUZMAN I, FRANČETIĆ I. Mjesto i uloga oseltamivira - danas. *Pharmaca* 2006; 44:1-13.
8. AOKI FY, McLEOD MD, PAGGIARO P i sur. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003;51:123-9.
9. KUZMAN I, CURIĆ I. Oseltamivir: farmakokinetika, klinička učinkovitost i važnost u pandemiji influence. *Infekt Glasnik* 2006;26:31-8.
10. MONTO AS. The role of antivirals in the control of influenza. *Vaccine* 2003;21:1796-800.
11. HAYDEN FG, ATMAR RL, SCHILLING M i sur. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341:1336-43.
12. WELLIVER R, MONTO AS, CAREWITZ O i sur. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:745-54.
13. KUZMAN I. Virusi influence. U: Begovac J, Božinović D, Lisić M i sur. *Infektologija*. Zagreb: Profil 2006;490-6.
14. TAKEDA M, PEKOSZ A, SHUCK K i sur. Influenza A virus M2 ion channel activity is essential for efficient replication in tissue culture. *J Virol* 2002;76:1391-9.
15. Influenza Division, National Center for Immunization and Respiratory. Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Surveill Summ* 2011;60:1-28.
16. GUBAREVA LV, KAISER L, HAYDEN FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000;355:827-35.
17. CALFEE DP, HAYDEN FG. New approaches to influenza chemotherapy. *Neuraminidase inhibitors*. *Drugs* 1998;56:537-53.
18. JEFFERSON T, DEMICHELI V, RIVETTI D i sur. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006;367:303-13.
19. COOPER NJ, SUTTON AJ, ABRAMS KR i sur. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *Br Med J* 2003;326:1235-8.
20. HAYDEN FG, PAVIA AT. Antiviral management of seasonal and pandemic influenza. *J Infect Dis* 2006; 194(Suppl2) S:119-26.
21. KISO M, MITAMURA K, SAKAI-TAGAWA Y i sur. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004;364:759-65.
22. HAYDEN FG, De JONG MD. Emerging influenza antiviral resistance threats. *J Infect Dis* 2011;203:6-10.

23. WILLIAMSON JC, PEGRAM PS. Respiratory distress associated with zanamivir. *N Engl J Med* 2000;342:661-6.
24. POLLACK A. Childhood deaths in Japan bring new look at flu drug. *New York Times* November 18, 2005.
25. CHEER SM, WAGSTAFF AJ. Zanamivir: an update of its use in influenza. *Drugs* 2002;62:71-106.
26. MONTO AS, FLEMING DM, HENRY D i sur. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. *J Infect Dis* 1999;180:254-61.
27. KIATBOONSRI S, KIATBOONSRI C, THEERAWIT P. Fatal respiratory events caused by zanamivir nebulization. *Clin Infect Dis* 2010;50:620.
28. United States Food and Drug Administration. Emergency use authorization (EUA) for the investigational antiviral drug peramivir. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/UCM187800.pdf>
29. McCLELLAN K, PERRY CM. Oseltamivir: A review of its use in influenza. *Drugs* 2001;61:263-83.
30. DUTKOWSKI R, THAKRAR B, FROLEICH E i sur. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drugs Safety* 2003;26:787-801.
31. YUN NE, LINDE NS, ZACKS MA i sur. Injectable peramivir mitigates disease and promotes survival in ferrets and mice infected with the highly virulent influenza virus, A/Vietnam/1203/04 (H5N1). *Virology* 2008;374:198-209.
32. BANITA S, ARNOLD CS, PARKER CD i sur. Anti-influenza virus activity of peramivir in mice with single intramuscular injection. *Antiviral Res* 2006;69:39-45.
33. <http://www.prnewswire.com/news-releases/emergency-use-authorization-granted-gor-biocrystals-peramivir-65876107.html>
34. KOHNO K, KIDA H, MIZUGUCHI M i sur. Efficacy and safety of intravenous peramivir for treatment of seasonal influenza virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 2010;54:4568-74.
35. WATANABE A, CHANG SC, KIM MJ i sur. Long-acting neuraminidase inhibitor laninamivir octanoate versus oseltamivir for treatment of influenza: A double-blind, randomized, noninferiority clinical trial. *Clin Infect Dis* 2010;51:1167-75.
36. LENEVA IA, FEDIAKINA IT, GUSKOVA RG i sur. Sensitivity of various influenza virus strains to arbidol. *Therapeutic Archive* 2005;77:84-8.
37. SHI L, XIONG H, HE J i sur. Antiviral activity of arbidol against influenza A virus, respiratory syncytial virus, rhinovirus, coxsackie virus and adenovirus in vitro and in vivo. *Arch Virol* 2007;152:1447-55.
38. Clinical Investigation of Grippferon. <http://www.firmm.com.au/content20en.html>
39. WHITLEY RJ, HAYDEN FG, REISINGER KS i sur. Oral oseltamivir in treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:127-33.
40. TRENOR JJ, HAYDEN FG, VROOMAN PS i sur. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: A randomized, controlled trial. *JAMA* 2000;283:1016-24.
41. NICHOLSON KG, AOUKI FY, OSTERHAUS AD i sur. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: A randomized controlled trial. *Lancet* 2000;355:1845-50.
42. KAISER L, WAT C, MILLS T i sur. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003;163:1667-72.
43. AOKI FY, BOVIN G. Influenza virus shedding: excretion patterns and effects of antiviral treatment. *J Clin Virol* 2009;44:255-61.
44. McGEER A, GREEN KA, PLEVNESHI A i sur. Antiviral therapy and outcomes of influenza requiring hospitalization in Ontario, Canada. *Clin Infect Dis* 2007;45:1568-75.
45. BURCH J, CORBETT M, STOCK C i sur. Prescription of anti-influenza drugs for healthy adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2009;9:537-45.
46. JEFFERSON T, JONES M, DOSHI P i sur. Neuraminidase inhibitors for preventing and treating influenza in health adults: systematic review and meta-analysis. *Br Med J* 2009;339:5106.
47. DAVIES A, JONES D, GATTAS D. Extracorporeal membrane oxygenation for ARDS due to 2009 influenza (H1N1). *JAMA* 2010;303:942.
48. UYEKI T. Antiviral treatment for patients hospitalized with 2009 pandemic influenza A (H1N1). *N Engl J Med* 2009;361:e110.
49. NG S, COWLING BJ, FANG VJ i sur. Effects of oseltamivir treatment on duration of clinical illness and viral shedding and household transmission of influenza virus. *Clin Infect Dis* 2010;50:707-14.
50. JAIN S, KAMIMOTO L, BRAMLEY AM i sur. Hospitalized patients with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009;361:1935-44.
51. DOMINGUEZ-CHERIT G, LAPINSKY SE, MACIAS AE i sur. Critically ill patients with 2009 influenza (H1N1) in Mexico. *JAMA* 2009;302:1880-7.
52. SISTON AM, RASMUSSEN SA, HONEIN MA i sur. Pandemic influenza 2009 A(H1N1) virus illness among pregnant women in the United States. *JAMA* 2010;303:1517-25.
53. KUMAR D, MICHAELS MG, MORRIS MI i sur. Outcomes from pandemic influenza A H1N1 infection in recipient of solid-organ transplants: a multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 2009;10:521-6.
54. GAUR AH, BAGGA B, BARMEN S i sur. Intravenous zanamivir for oseltamivir-resistant 2009 H1N1 influenza. *N Engl J Med* 2010;362:88-9.
55. KUMAR D, MORRIS MI, KOTTON CN i sur. Guidance on novel influenza A/H1N1 in solid organ transplant recipients. *Am J Transplant* 2010;10:18-25.
56. RISEBROUGH NA, BOWELS SK, SIMOR AE i sur. Economic evaluation of oseltamivir phosphate for postexposure prophylaxis of influenza in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:444-51.

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Ilija Kuzman, dr. med.
 Klinika za infektivne bolesti "Dr. Fran Mihaljević"
 10000 Zagreb, Mirogojska 8
 e-mail: ilijakuzman@net.hr

Primljeno/Received:

7. 6. 2011.
 June 7, 2011

Prihvaćeno/Accepted:

14. 6. 2011.
 June 14, 2011