

Oseltamivir: farmakokinetika, klinička učinkovitost i važnost u pandemiji influence

Ilija KUZMAN¹), prof. dr. sc.,
specijalist infektolog
Ivo CURIĆ²), prim. mr. sc., dr. med.,
specijalist infektolog

¹)Klinika za infektivne bolesti »Dr. Fran Mihaljević«, Zagreb

²)KB »Mostar«, Odjel za zarazne bolesti, Mostar

Ključne riječi

influenza
inhibitori neuraminidaze
oseltamivir – farmakokinetika
liječenje
sprječavanje

Key words

influenza
neuraminidase inhibitors
oseltamivir – pharmacokinetics
treatment
prophylaxis

Primljeno: 2006–01–10

Received: 2006–01–10

Prihvaćeno: 2006–02–08

Accepted: 2006–02–08

Stručni članak

Inhibitor neuraminidaze oseltamivir, za peroralnu primjenu, registriran je za liječenje i sprječavanje influence A i B u odraslih i u djece starije od jedne godine. Liječenje i profilaksa moraju se započeti unutar 48 sati od pojave prvih simptoma, odnosno od kontakta s bolesnikom. Oseltamivir (2 × 75 mg, 5 dana) je siguran i učinkovit lijek u liječenju i sprječavanju svih poznatih tipova virusa influence. Ublažuje težinu i skraćuje trajanje simptoma te smanjuje učestalost karakterističnih komplikacija (bronhitis, otitis, pneumonija). Liječenje oseltamivrom također znatno smanjuje uporabu antibiotika, hospitalizaciju bolesnika i stopu smrtnosti. Postekspozicijska profilaktička primjena oseltamivira (1 × 75 mg, 7 dana) imala je 89 %-tnu učinkovitost. Također i sezonska profilaksa u starijih ljudi pruža 92 %-tnu zaštitu. Nalazi brojnih kliničkih istraživanja u cijelom svijetu pokazuju da je oseltamivir vrlo siguran lijek s dobrom podnošljivošću, a samo u vrlo malog broja bolesnika registriraju se blage prolazne probavne smetnje (mučnina, povraćanje). Budući je oseltamivir učinkovit protiv svih virusa influence, Svjetska zdravstvena organizacija je preporučila nabavu i čuvanje oseltamivira za pandemijsku pojavu gripe.

Oseltamivir: pharmacokinetics, clinical efficacy and importance in influenza pandemic

Professional paper

Oseltamivir, an orally-administered neuraminidase inhibitor, is licensed for the treatment and prophylaxis of influenza A and B in adults and children aged 1 year or older. Therapy and prophylaxis should begin within 48 hours of exposure. Oseltamivir (75 mg twice daily for 5 days) is safe and effective for the treatment and prevention of all known influenza subtypes, reducing the severity and duration of symptoms, as well as complications arising from influenza infection (bronchitis, otitis media, pneumonia). Treatment with oseltamivir also reduces the frequency of antibiotic use, hospital admission and mortality rate. Postexposure prophylaxis with oseltamivir, 75 mg once daily for 7 days, gave 89 % protection. Similarly, seasonal prophylaxis in elderly people provided 92 % protection. Results of numerous clinical studies around the world indicated that oseltamivir is a very well tolerated drug, with few patients reporting transient, and mostly mild gastrointestinal disturbances (nausea or vomiting). Since oseltamivir has been shown to be effective against pandemic strains of influenza, the World Health Organization has recommended the stockpiling of oseltamivir in the event of an influenza pandemic.

1. UVODNE NAPOMENE

Postoje dvije skupine specifičnih antivirusnih lijekova protiv influence. Blokatori M2 ionskih kanala, amantadin i rimantadin, su stariji, odnosno otprije poznati, ali vrlo rijetko primjenjivani lijekovi. Novi antivirusni lijekovi prema mehanizmu djelovanja nazivaju se inhibitorima neuraminidaze. Prvi inhibitor neuraminidaze bio je zanamivir (Relenza), a potom je otkriven oseltamivir (Tamiflu) [1–3].

Blokatori M2 ionskih kanala, amantadin i rimantadin, djeluju samo na virus influence A, nemaju dobru učinkovitost, prati ih brza pojava rezistencije, a povezani su i s neželjenim događajima, odnosno toksičnošću (središnji živčani sustav, bubreg), pa se vrlo rijetko koriste u liječenju i sprječavanju influence [1, 2].

Sada je istražen i iskorišten novi koncept antivirusnog učinka lijekova koji inhibiraju virusnu neuraminidazu,

odnosno sprječavaju 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 blokira osnovna zadaća neuraminidaze kao enzima koja cijepajući sijaličnu kiselinu omogućuje prijenos virusnih čestica s jedne stanice na druge [4, 5]. Inhibitori neuraminidaze jednako djeluju na sve viruse influence A i B, uključujući virus ptičje gripe H5N1 [6, 7].

Prvi specifični inhibitor neuraminidaze bio je zanamivir. Registriran je samo za liječenje odraslih i djece starije od sedam godina, a ne i za profilaksu bolesti. Slabo se apsorbira nakon peroralne primjene pa je priređen samo za primjenu putem aerosola (inhalacijom) [1].

U široj je uporabi drugi inhibitor neuraminidaze – oseltamivir, koji se nakon peroralne primjene dobro resorbira i dospijeva u sve dijelove dišnog sustava. Registriran je za liječenje i profilaksu influence u odraslih i u djece starije od jedne godine [6, 8].

Inhibitori neuraminidaze imaju vrlo veliku strateška važnost jer djeluju na sve viruse influence, odnosno bit će učinkoviti i protiv pandemijskog soja virusa. Primjena antivirusnih lijekova u pandemiji bit će jedini način sprječavanja i liječenja influence u prvih nekoliko mjeseci dok se ne proizvede odgovarajuće cjepivo. Zato Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje vladama da se opskrbe zalihama antivirusnih lijekova protiv pandemijskog soja barem za 10 % svog pučanstva [9–12].

2. FARMAKODINAMIKA

Farmakodinamska svojstva

Oseltamivir je predlijevak aktivnog metabolita oseltamivir karboksilata koji je selektivni inhibitor enzima neuraminidaze virusa influence, glikoproteina koji se nalaze na površini viriona. Aktivnost virusne neuraminidaze odlučujuća je pri oslobađanju novoformiranih virusnih čestica iz inficiranih stanica i za daljnje širenje i prijenos virusa influence. Enzimska aktivnost neuraminidaze očituje se djelovanjem na sijaličnu kiselinu koja razgrađuje staničnu stijenkicu i tako omogućuje izlazak i širenje virusa iz inficirane stanice. Blokiranjem virusne neuraminidaze onemogućuje se oslobađanje virusa iz stanice [4, 5].

Oseltamivir karboksilat, aktivni metabolit oseltamivira inhibira neuraminidazu virusa influence A i B. Aktivni metabolit *in vitro* inhibira replikaciju virusa influence A i B, a uzet peroralno zaustavlja rast i razmnožavanje virusa influence i njegovu patogenost *in vivo*. Antivirusna aktivnost oseltamivira za viruse influence A i B istraživana je i potvrđena na životinjskim modelima i na zdravim dobrovoljcima [8, 13].

Smanjena osjetljivost virusne neuraminidaze

U kliničkim istraživanjima prirodno stečene infekcije virusom influence A u 0,34 % (4/1177) odraslih i ado-

lescenata, te u 4,5 % (17/374) djece u dobi od jedne do 12 godina izolirani su virusi sa smanjenom osjetljivošću neuraminidaze na oseltamivir [6, 14]. Virusi influence B sa smanjenom osjetljivošću nisu otkriveni u kulturi stanica niti u kliničkim istraživanjima.

In vitro je registrirana unakrižna rezistencija na oseltamivir i zanamivir. Međutim, nema dovoljno dostupnih informacija o opasnosti rezistencije na oseltamivir i križne rezistencije na zanamavir u kliničkoj uporabi [10, 11].

3. FARMAKOKINETIKA

Apsorpcija

Nakon peroralne primjene, oseltamivir fosfat (predlijevak) se brzo apsorbira iz gastrointestinalnog trakta i uz posredovanje jetrenih esteraza pretvara se u aktivni metabolit oseltamivir karboksilat. Koncentracija aktivnog metabolita u plazmi može se odrediti za 30 minuta. Najviša koncentracija postiže se 2 do 3 sata nakon uzimanja lijeka, a ona više od 20 puta nadmašuje koncentraciju predlijeka. Najmanje 75 % peroralne doze dolazi u sistemsku cirkulaciju u obliku aktivnog metabolita. Koncentracija aktivnog metabolita u plazmi proporcionalna je uzetoj dozi i na nju ne utječe istodobno uzimanje hrane [8, 15].

Raspodjela

Srednji obujam raspodjele oseltamivir karboksilata u stanju dinamičke ravnoteže u ljudi iznosi približno 23 litre, što je po obujmu ekvivalentno izvanstaničnoj tjelesnoj tekućini. Učinkovita antivirusna koncentracija aktivnog metabolita, nakon peroralne primjene oseltamivir fosfata nalazi se u plućima, bronhoalveolarnom sekretu, te u nosnoj sluznici, srednjem uhu i traheji, odnosno na svim mjestima gdje se širi virus influence. Vežanje aktivnog metabolita za proteine plazme zanemarivo je (približno 3 %) [8, 15].

Metabolizam

Oseltamivir fosfat se pomoću jetrenih esteraza brzo i ekstenzivno pretvara u oseltamivir karboksilat. Istraživanja *in vitro* pokazala su da oseltamivir i aktivni metabolit nisu supstrati ili inhibitori citokromskog enzimskog sustava P450 [8].

Izlučivanje

Apsorbirani oseltamivir uglavnom se (>90 %) izlučuje pretvaranjem u aktivni metabolit (oseltamivir karboksilat). Aktivni metabolit dalje se ne metabolizira i izlučuje se u urin. Vršne koncentracije oseltamivir karboksilata u plazmi padaju u većine ispitanika s poluvijekom od 6 do 10 sati. Aktivni lijek se u potpunosti izlučuje putem bubrega. Bubrežni klirens (18,8 L/sat) premašuje brzinu glomerularne filtracije (7,5 L/sat), ukazujući da se uz glomerularnu filtraciju odvija i tubularna sekrecija. Manje

od 20 % radioaktivno obilježene peroralne doze lijeka izlučuje se u fecesu [15].

Narušena funkcija bubrega

Primjena 100 mg oseltamivira dva puta dnevno tijekom pet dana u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja bubrežne funkcije pokazuje da je izloženost lijeku obrnuto proporcionalna narušenosti bubrežne funkcije. Zato se preporučuje prilagodba doze u bolesnika s klirensom kreatinina manjim od 30 mL/min. Nema dovoljno podataka za bolesnike s kroničnom bubrežnom insuficijencijom (klirens kreatinina <10 mL/min), odnosno za bolesnike na hemodijalizi, pa se preporučuje poseban oprez pri primjeni lijeka u toj populaciji [6, 8, 15].

Narušena funkcija jetre

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da nema znatnijeg povećanja ili smanjenja izloženosti oseltamiviru i njegovom aktivnom metabolitu u bolesnika s narušenom funkcijom jetre [15].

Stariji bolesnici

U bolesnika starijih od 65 godina koji su primali istu dozu oseltamivira kao i mlađi, izloženost aktivnom metabolitu u stanju dinamičke ravnoteže bila je 25 do 35 % veća u usporedbi s mlađima. No, poluvijek apsorpcije i eliminacije u starijih bio je jednak onome u mlađih odraslih bolesnika. Respektirajući izloženost lijeku i podnošljivost, nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika, ukoliko nema dokaza o teško narušenoj funkciji bubrega [8, 15].

Djeca

Farmakokinetika oseltamivira istraživana je na skupini djece od 1 do 16 godina, nakon primjene jednokratne peroralne doze od 2 mg/kg tjelesne težine. Mlađa djeca izlučivala su predlijek i aktivni metabolit brže nego starija djeca i odrasli, što je rezultiralo manjom izloženošću primijenjenoj dozi. Doza od 2 mg/kg rezultirala je izloženošću lijeku usporedivom s izloženošću koja se u odraslih postizala s jednom dozom od 75 mg (približno 1 mg/kg). S uzrastom djeteta smanjuje se razlika izloženosti između djece i odraslih (doza u mg/kg), pa je farmakokinetika oseltamivira u djece starije od 12 godina jednaka onoj u odraslih osoba [8, 15, 16].

Preklinički podaci o neškodljivosti

Preklinički podaci iz konvencionalnih istraživanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i genotoksičnosti ne pokazuju posebnu opasnost za ljude. U istraživanju oseltamivira i aktivnog metabolita na štakorima i na miševima nije utvrđen njihov eventualni karcinogeni potencijal [15].

Istraživanje teratogenosti provedeno je na štakorima i na kunićima s dozama do 1500, odnosno 500 mg/kg/dan. Nije registriran bilo kakav učinak na fetalni razvoj. Istraživa-

nje fertiliteta na štakorima s dozom do 1500 mg/kg/dan oseltamivira nije pokazalo utjecaj lijeka ni za jedan spol. Izloženost fetusa u štakora i kunića iznosila je 15 do 20 % izloženosti majke.

U štakora s laktacijom, oseltamivir i njegov aktivni metabolit izlučuju se u mlijeku. Nije poznato izlučuju li se oseltamivir i/ili aktivni metabolit u humanom mlijeku, ali ekstrapolacija podataka dobivenih na životinjama dopušta procjenu da je to može biti 0,01 mg/dan oseltamivira, odnosno 0,3 mg dan aktivnog metabolita [15].

Mogućnost senzibilizacije kože oseltamivirom primijećena je u testu »maksimizacije« na zamorcima. U približno 50 % životinja pojavio se eritem. Reverzibilna iritacija očiju otkrivena je u kunića. U dvotjednom istraživanju na mladunčadi štakora koji su još sisali, jedna doza oseltamivira od 1000 mg/kg u sedam dana stare mladunčadi rezultirala je smrtnim ishodom, a u 14 dana stare mladunčadi nije bilo smrtonosnih učinaka ni pri dozi od 2000 mg/kg. Nikakve nuspojave nisu registrirane pri dnevnoj dozi od 500 mg/kg u štakora starih 7 do 21 dan [15].

4. INDIKACIJE

Liječenje influence

Oseltamivir se upotrebljava za liječenje influence u odraslih i u djece starije od jedne godine. Odrasli i djeca s tjelesnom težinom >40 kg liječe se kapsulama (75 mg), a mala djeca suspenzijom oseltamivira. Liječenje oseltamivirom indicirano je samo za bolesnike s tipičnim simptomima influence u vrijeme kad virusi influence cirkuliraju u lokalnoj zajednici, a to je u nas zimsko razdoblje s epidemijom pojavom influence. Liječenje treba započeti u samome početku bolesti jer je oseltamivir učinkovit samo ako se primijeni unutar tri dana od pojave prvih simptoma. Ova indikacija se temelji na ispitivanjima prirodno stečene influence, u kojima je predominantna bila influenza tipa A [6, 13, 16–19].

Sprječavanje influence

Postekspozicijska profilaksa se primjenjuje nakon izloženosti virusima influence odraslih i djece starije od jedne godine, odnosno poslije kontakta s klinički dijagnosticiranom influencom, u vrijeme kad virusi influence cirkuliraju u lokalnoj zajednici. Postekspozicijska profilaksa se provodi 7 do 10 dana [3, 6, 7].

Primjerenost uporabe Tamiflua za prevenciju influence mora se odrediti od slučaja do slučaja i to na temelju okolnosti i specifične zaštite koja se provodi među stanovništvom. Samo u posebnim prilikama (primjerice, u slučaju nepodudarnosti soja virusa koji cirkulira i virusa protiv kojega je procijepljeno stanovništvo te pri pojavi pandemije) može se razmotriti mogućnost sezonske profilakse u odraslih i djece starije od jedne godine, u ukupnom

trajanju do šest tjedana [6, 7, 9, 10]. Tamiflu nije zamjena za cijepljenje protiv influence.

O uporabi antivirusnih lijekova za liječenje i prevenciju influence odlučuje se na temelju službenih preporuka, uzimajući u obzir varijabilnost epidemiološke situacije i utjecaj bolesti u različitim geografskim područjima i bolesničkim populacijama, te aktualnu situaciju u sklopu svjetskih priprema za novu pandemiju influence [3, 9–12].

5. DOZIRANJE I NAČIN PRIMJENE

Liječenje influence

Liječenje bolesnika s influencom oseltamivirom treba započeti što je prije moguće, u prva tri dana nakon pojave prvih simptoma bolesti. Oseltamivir se može uzimati s hranom ili bez nje. Uzimanje s hranom u nekih bolesnika poboljšava podnošljivost lijeka [8, 15].

Za odrasle i adolescente starije od 12 godina, odnosno djecu s tjelesnom težinom većom od 40 kg preporučena peroralna doza oseltamivira iznosi 75 mg, a uzima se dva puta dnevno po jedna kapsula kroz pet dana. Za djecu stariju od jedne godine dnevna je doza 2×2 mg/kg tjelesne težine, kroz pet dana. Osim kapsula postoji i peroralni oblik oseltamivira u obliku suspenzije, ali taj oblik u nas nije još registriran.

Sprječavanje influence

Postekspozicijska profilaktička doza za odrasle i stariju djecu, nakon bliskog kontakta s oboljelim od influence, iznosi 75 mg oseltamivira jedanput dnevno, a za djecu stariju od jedne godine 2 mg/kg tjelesne težine jedanput dnevno, kroz 7 do 10 dana. Uzimanje lijeka treba započeti što prije, odnosno unutar dva dana nakon kontakta s bolesnikom [3, 6, 9].

Sezonska prevencija tijekom epidemije influence u zajednici provodi se samo u posebnim prilikama. Preporučena doza za odrasle i stariju djecu iznosi 75 mg, a za malu djecu 2 mg/kg tjelesne težine, jedanput dnevno, a provodi se najdulje 6 tjedana [3, 9].

Posebne napomene uz doziranje

U bolesnika sa znatnije narušenom funkcijom bubrega preporučuje se prilagodba doze za odrasle i pri liječenju i pri profilaksi influence (tablica 1).

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s narušenom funkcijom jetre. Dozu ne treba smanjivati u starijih bolesnika, ukoliko nema dokaza za teže oštećenje bubrežne funkcije.

6. KLINIČKI PODACI

Uvodni dio

Oseltamivir je učinkovit samo protiv virusa influence A i B, a nema učinka u drugim virusnim infekcijama. Stoga se u kliničkim istraživanjima izdvajaju klinički i statistički podaci koji se odnose na bolesnike s dokazanom infekcijom virusima influence, od onih u kojih influenza nije laboratorijski potvrđena. U svim kliničkim istraživanjima bolesnici su uključivani samo u vrijeme kad su virusi influence cirkulirali u lokalnoj zajednici.

Antivirusni lijekovi za influencu, pa tako i oseltamivir, moraju se primijeniti što je prije moguće nakon pojavljivanja prvih simptoma bolesti. Oseltamivir je pokazao nedvojbenu učinkovitost u usporedbi s placebom u ublažavanju težine i skraćivanju trajanja simptoma bolesti, smanjenju broja i težine komplikacija te smanjenju uporabe antibiotika, ako se primijeni u prvih 48 sati od početka bolesti [16–20]. Primjena nakon 72 sata svakako je vrlo dvojbena.

U kliničkim istraživanjima u koja su bili uključeni bolesnici s dokazanim virusom influence i oni bez laboratorijske potvrde virusa, primarna se učinkovitost oseltamivira smanjivala razmjerno broju bolesnika u kojih influenza nije bila etiološki potvrđena. Infekcija virusom influence bila je potvrđena u 67 % (raspon 46 % do 74 %) uključenih bolesnika. Virus influenza su dokazani u 64 % starijih bolesnika, te u 62 % bolesnika s kroničnim srčanim ili plućnim bolestima [16–20].

Liječenje influence

Provedeno je više kliničkih istraživanja pa su učinjene metaanalize o učinkovitosti i podnošljivosti oseltamivira u liječenju influence u pojedinim populacijskim skupinama – u adolescenata i odraslih bolesnika, u bolesnika starijih od 65 godina, u bolesnika s kroničnim poticajnim stanjima, u djece, te u bolesnika s infekcijom uzrokovanom virusom influence B.

Tablica 1. Doziranje oseltamivira u bolesnika s teže narušenom bubrežnom funkcijom

Table 1. Dose regimen of oseltamivir in patients with impaired renal function

Klirens kreatinina	Liječenje	Profilaksa
>30 (mL/min.)	75 mg dva puta dnevno	75 mg jednom dnevno
>10 do ≤ 30 (mL/min.)	75 mg jednom dnevno	75 mg svaki drugi dan
≤10 (mL/min.)	Nema preporuke	Nema preporuke
Bolesnici na dijalizi	Nema preporuke	Nema preporuke

Odrasli i adolescenti stariji od 12 godina uključivani su u istraživanje unutar 36 sati od pojave prvih simptoma bolesti. U svih tih bolesnika s laboratorijski potvrđenom influencom (N = 2413) oseltamivir je u dozi od 75 mg dva puta dnevno, 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 ($p < 0,0001$) [17–20].

Komplikacije u donjim dišnim putovima (uglavnom bronhitis) koje su se morale liječiti antibioticima registrirane su u 12,7 % (135/1063) bolesnika koji su primali placebo i u 8,6 % (116/1350) liječenih oseltamivirom ($p = 0,0012$). Istodobno je zabilježeno smanjenje uporabe antibiotika za 27 % i smanjenje dana hospitalizacije za 59 % u bolesnika koji su liječeni oseltamivirom u odnosu na one koji su primali placebo [20].

Aoki i suradnici u svom su istraživanju dokazali da je za uspjeh liječenja najvažnije što prije primijeniti oseltamivir. U skupini od 1426 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 [17].

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 dnevno po 75 mg tijekom 5 dana, nije se značajno smanjilo u odnosu na bolesnike 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 ($p = 0,0156$) [17, 18, 20].

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 ($p = 0,5976$) [20].

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

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 na one koji su dobivali placebo, skraćeno je trajanje bolesti za 0,7 dana ($p = 0,022$), a trajanje temperature, kašlja i hunjavice za jedan dana ($p < 0,001$) [16–20].

Sprječavanje influence

Djelotvornost oseltamivira u prevenciji prirodno stečene influence utvrđivana je u postekspozicijskoj primjeni nakon bliskog kontakta s oboljelim od influence (obitelj, ustanova), te u dva istraživanja u sprječavanju sezonske gripe. Primarni pokazatelj djelotvornosti u svim je istraživanjima bila incidencija laboratorijski potvrđene influence.

U istraživanju učinkovitosti u sprječavanju influence u osoba koje su bile u bliskom kontaktu s oboljelima od influence (postekspozicijska profilaksa) oseltamivir je primijenjen u dozi od 75 mg jedanput dnevno, unutar dva dana nakon kontakta, a u trajanju od 7 dana. 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 %, $p < 0,0001$) [1, 21].

U kanadskim je istraživanjima utvrđena učinkovitost i znatno smanjenje troškova pri postekspozicijskoj primjeni oseltamivira u starijih štićenika u ustanovi u odnosu na primjenu amantadina, odnosno neprovođenje profilakse [22, 23].

Učinkovitost oseltamivira u sezonskoj prevenciji influence prikazana je u sumarnoj analizi dvaju istraživanja provedenih na necijepljenim zdravim odraslim osobama. Oseltamivir, ordiniran u dozi od 75 mg jedanput dnevno kroz 6 tjedana, značajno 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 %, $p = 0,0006$) [15, 24].

U istraživanju učinkovitosti u sprječavanju influence u štićenika jednog gerijatrijskog zavoda, pri čemu je 80 % ispitanika bilo cijepljeno protiv influence, oseltamivir je, u dozi od 75 mg jedanput dnevno tijekom 6 tjedana, znatno smanjio incidenciju kliničkih manifestacija influence s 12/272 (4,4 %) u skupini koja je primala placebo na samo 1/276 (0,4 %) u skupini koja je primala oseltamivir (smanjenje 92 %, $p = 0,0015$) [25].

7. NUSPOJAVE I INTERAKCIJE S DRUGIM LIJEKOVIMA

Nuspojave oseltamivira pri liječenju i profilaksi influence

Najčešće prijavljene nuspojave oseltamivira u kliničkim istraživanjima bile su blage probavne tegobe – mučnina, povraćanje, proljev i bol u trbuhu. Ovi su se simptomima u većine bolesnika pojavljivali kratkotrajno, uglavnom

uz uzimanje prvih doza lijeka, a spontano su nestajali nakon dan ili dva. Sve češće prijavljene nuspojave (učestalost od najmanje 1 % bez obzira na uzrok) u bolesnika koji su uzimali 75 mg oseltamivira dva puta dnevno, odnosno pri profilaktičkoj primjeni lijeka (1×75 mg/dan), prikazane su u tablici 2 [13, 17–19, 21, 22].

Sigurnosni profil u bolesnika starijih od 65 godina bio je sličan onome u mlađih. Mučnina je rjeđe registrirana u starijih bolesnika koji su liječeni oseltamivirom (6,7 %) nego u onih koji su primali placebo (7,8 %), dok se povraćanje češće pojavljivalo u bolesnika liječenih oseltamivirom (4,7 %) nego u onih koji su primali placebo (3,1 %). Profil nuspojava u adolescenata i u bolesnika s kroničnim srčanim i/ili plućnim bolestima bio je sličan profilu u mladima, zdravih odraslih osoba [15, 17–19].

U trećoj fazi kliničkih istraživanja oseltamivirom je liječeno ukupno 1 032 djece, odnosno 698 prethodno zdrave djece u dobi od 1 do 12 godina i 334 djece s astmom u dobi od 6 do 12 godina. Oseltamivirom u obliku suspenzije liječeno je ukupno 515 djece. Nuspojave koje su se javi-

le u više od 1 % djece navedene su u tablici 3. Najčešće je zabilježeno povraćanje, a zatim bol u trbuhu, epistaksa, te respiratorne infekcije i konjunktivitis. Te su se nuspojave općenito pojavljivale jednokratno, a nestajale su usprkos daljnjem uzimanju lijeka, pa uglavnom nisu uzrokovale prekid liječenja. Profil nuspojava u djece s astmom bio je sličan onome u zdrave djece [15, 16].

Nakon stavljanja lijeka na tržište u vrlo malog broja bolesnika prijavljen su i ove nuspojave: dermatitis, osip, ekcem, urtikarija, te Steven-Johnsonov sindrom i multi-formni eritem. Osim toga, vrlo rijetko su prijavljeni i poremećaji funkcije jetre, odnosno prolazno povišnje vrijednosti aminotransferaza [15].

U ispitivanjima preventivskog učinaka oseltamivira, pri čemu se doza od 75 mg oseltamivira uzimala jedanput dnevno najdulje 6 tjedana, zabilježene su slične nuspojave kao pri liječenju bolesnika, odnosno nije bilo klinički značajnih razlika sigurnosnog profila u starijih osoba, koje su primale oseltamivir ili placebo, u usporedbi s mlađom populacijom [16, 21–24].

Tablica 2. Najčešće nuspojave pri liječenju i profilaksi influence oseltamivirom

Table 2. The most frequent side effects in the treatment and prophylaxis of influenza with oseltamivir

Organski sustav	Nuspojava	Liječenje (%)		Prevenција (%)	
		Placebo (N=1050)	Oseltamivir 75 mg dva puta dnevno (N = 1057)	Placebo (N=1434)	Oseltamivir 75 mg jednom dnevno (N=1480)
Gastrointestinalni	povraćanje	3,0	8,0	1,0	2,1
	mučnina	5,7	7,9	3,9	7,0
	proljev	8,0	5,5	2,6	3,2
	bol u trbuhu	2,0	2,2	1,6	2,0
Respiratorni	akutni bronhitis	6,0	4,7	1,2	0,7
Neurološki	glavobolja	1,5	1,6	15,5	20,1
	nesanica	1,0	1,0	1,0	1,2
Opći poremećaji	vertoglavica	3,0	1,9	1,5	0,7
	umor	0,7	0,8	7,5	–

Tablica 3. Češće nuspojave zabilježene u kliničkim istraživanjima pri liječenju djece oseltamivirom

Table 3. More frequent side effects registered in clinical studies in the treatment of children with oseltamivir

Organski sustav	Nuspojava	Liječenje	
		Placebo (N = 517)	Oseltamivir 2 mg/kg (N=515)
Gastrointestinalni	povraćanje	9,3 %	15,0 %
	proljev	10,6 %	9,5 %
	bol u trbuhu	3,9 %	4,7 %
	mučnina	4,3 %	3,3 %
Infekcije	upala srednjeg uha	11,2 %	8,7 %
	upala pluća	3,3 %	1,9 %
	sinusitis	2,5 %	1,7 %
	akutni bronhitis	2,1 %	1,6 %
Respiratorni poremećaji	astma (pogoršanja)	3,7 %	3,5 %
	epistaksa	2,5 %	3,1 %
Koža	Dermatitis	1,9 %	1,0 %
Hematopatski	limfadenopatija	1,5 %	1,0 %
Poremećaji vida	konjunktivitis	0,4 %	1,0 %

Zaključno, primjena oseltamivira je sigurna, zato je odobren za liječenje i profilaksu influence i u djece starije od jedne godine. Nuspojave, poglavito probavne tegobe, pojavljuju se rijetko, kratkotrajne su, slabog intenziteta i samoprolazne, a uglavnom su povezane s uzimanjem prve doze lijeka.

Interakcije s drugim lijekovima

Farmakokinetičke osobine oseltamivira, kao što su slabo vezanje za proteine plazme i metabolizam neovisan o citokromskom enzimskom sustavu P450 i glukuronidazi, ukazuju da nisu vjerojatne klinički značajne interakcije s drugim lijekovima. Klinički značajne interakcije s drugim lijekovima koje bi uključivale kompeticiju za renalnu tubularnu sekreciju nisu vjerojatne zbog poznate sigurnosne granice većine tih lijekova, eliminacijskih karakteristika aktivnog metabolita oseltamivira (glomerularna filtracija i tubularna sekrecija) i kapaciteta izlučivanja tih putova [8, 15].

Zato nije potrebna prilagodba doze kad se oseltamivir primjenjuje istodobno s probenecidom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. 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. [15].

8. POSEBNE NAPOMENE

Kontraindikacije

Preosjetljivost na oseltamivir fosfat ili bilo koju pomoćnu tvar u sastavu lijeka.

Oseltamivir i cijepljenje protiv influence

Inhibitori neuraminidaze nisu zamjena za cijepljenje protiv influence. Dostupnost oseltamivira ne smije utjecati na odluku liječnika ili pojedinca o redovitom godišnjem cijepljenju protiv influence. Profilaktička zaštita protiv influence traje samo dok se lijek uzima. Oseltamivir treba koristiti za liječenje i prevenciju influence samo onda kad se na temelju pouzdanih epidemioloških podataka može zaključiti da virus influence cirkulira u lokalnoj zajednici.

Trudnoća i dojenje

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke na trudnoću, embrionalni, odnosno fetalni i postnatalni razvoj. No, nema dovoljno podataka o uporabi oseltamivira u trudnoći. Zato oseltamivir ne treba uzimati tijekom trudnoće, ukoliko moguća korist za majku ne opravdava mogući rizik za plod.

U štakora s laktacijom primijećeno je da se oseltamivir i aktivni metabolit izlučuju u mlijeku. Nije poznato izlu-

čuje li se oseltamivir ili njegov aktivni metabolit u humanom mlijeku. Zato oseltamivir ne treba uzimati za vrijeme dojenja, ako moguća korist za majku ne opravdava mogući rizik za dojenče.

Liječenje i profilaksa u djece

Sigurnost i djelotvornost oseltamivira u liječenju i sprječavanju influence u djece mlađe od godinu dana nije istraživana, pa se u njih oseltamivir ne primjenjuje.

U prosincu 2005. godine Američka agencija za lijekove (FDA) [26] i Europska agencija za lijekove (EMA) [27] odobrile su uporabu oseltamivira u prevenciji influence u djece starije od jedne godine (do sada samo za djece stariju od 12 godina).

Liječenje i profilaksa u imunokompromitiranih bolesnika

Sigurnost i djelotvornost oseltamivira u liječenju ili prevenciji influence u imunokompromitiranih bolesnika nije utvrđena sa sigurnošću.

Prilagodba doziranja

Prilagodba doze oseltamivira preporučuje se samo za liječenje i prevenciju influence u bolesnika s teško narušenom funkcijom bubrega. Nema podataka o sigurnosti i djelotvornosti oseltamivira u djece s narušenom funkcijom bubrega.

Utjecaj na psihofizičke sposobnosti

Nije opažen bilo kakav utjecaj oseltamivira na sposobnost upravljanja motornim vozilom i strojevima

Predoziranje

Do sada nema iskustva s predoziranjem, ali se pretpostavlja da bi moguća manifestacija akutnog predoziranja mogla biti mučnina s ili bez povraćanja i vrtoglavica. Bolesnici moraju prestati uzimati lijek u slučaju predoziranja. Nije poznat specifični antidot.

9. PREPORUKA I ZAKLJUČAK

U brojnim kliničkim istraživanjima potvrđena je učinkovitost i dobra podnošljivost oseltamivira ako se primijeni u prvih 48 sati od početka bolesti. Tada skraćuje trajanje simptoma bolesti, smanjuje stopu smrtnosti, broj i težinu komplikacija, odnosno uporabu antibiotika, te skraćuje hospitalizaciju bolesnika. U usporedbi s placebo, oseltamivir je bio učinkovit u profilaksi influence u 89 % kućnih kontakata [16–20]. Sve to vjerojatno doprinosi i znatnim uštedama, poglavito zbog smanjenja troškova za liječenje komplikacija influence. Postoje sustavne analize o ekonomskoj opravdanosti provođenja postekspozicijske profilakse oseltamivirom, posebno u ustanovama za smještaj starijih osoba [22, 23]. Do sada je oseltamivirom liječeno više od 33 milijuna ljudi u više od 40 zemalja. Lijek je registriran u više od 80 zemalja [6].

Sada se, ipak, inhibitori neuraminidaze ne upotrebljavaju često. Praktičnu primjenu imaju u liječenju i sprječavanju bolesti u necijepljenih osoba, ali i u liječenju i postekspozicijskoj zaštiti visokorizičnih bolesnika bez obzira na cijepljenje. No, inhibitori nezraminidaze, među kojima je najvažniji oseltamivir, imat će golemu stratešku važnost pri pojavi novog pandemijskog virusa influence [6]. Primjena ovih lijekova u pandemiji bit će jedini način za sprječavanje i liječenje influence u prvih nekoliko mjeseci dok se ne proizvede odgovarajuće cjepivo. Zato Svjetska zdravstvena organizacija preporučuje vladama da se opskrbe zalihama antivirusnih lijekova protiv pandemijskog soja barem za 10 % svog pučanstva [6, 9–12].

Rezimirajući učinkovitost oseltamivira u liječenju i sprječavanju influence u visokorizičnih bolesnika, te respektirajući činjenicu o dobroj politici cijepjenja i visokoj procijepljenosti hrvatskih građana, oseltamivir danas u nas ima indikaciju za primjenu u liječenju i profilaksi influence u vrlo malog broja ljudi. Te indikacije jesu:

1. Liječenje teških oblika influence u bolnici (2 × 75 mg, 5 dana). Liječenje treba započeti unutar 72 sata od pojave prvih simptoma.

2. Postekspozicijska zaštita (1 × 75 mg, 7–10 dana) bliskih kontakata u obitelji i u ustanovama, koji nisu cijepljeni protiv gripe, a pripadnici su visokorizičnih skupina (stariji od 65 godina, bolesnici s kroničnim bolestima srca, pluća, bubrega i jetre, te imunokompromitirani i dijabetičari). Profilaksu treba započeti unutar 48 sati od kontakta s oboljelim od influence.

Literatura

- [1] Nicholson KG, Wood JM, Zambon M. Influenza. *Lancet*; 2003; 362:1733–45.
- [2] Kuzman I. Virusi influence. U: Kuzman I. Pneumonije – uzročnici, dijagnostika, liječenje. Zagreb: Medicinska naklada, 1999; 284–97.
- [3] National Institute for Clinical Excellence. Guidance on the use of oseltamivir and amantadine for the prophylaxis of influenza. Technology appraisal guidance, no 67, September 2003.
- [4] Gubareva LV, Kaiser L, Hayden FG. Influenza virus neuraminidase inhibitors. *Lancet* 2000; 355:827–35.
- [5] Calfee DP, Hayden FG. New approaches to influenza chemotherapy. *Neuraminidase inhibitors*. *Drugs* 1998; 56:537–53.
- [6] Oxford J. Oseltamivir in the management of influenza. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:2493–500.
- [7] Ward P, Small I, Smith J, et al. Oseltamivir (Tamiflu) and its potential for use in the event of an influenza pandemic. *J Antimicrob Chemother* 2005; 55(Suppl.1):5–21.
- [8] McClellan K, Perry CM. Oseltamivir: A review of its use in influenza. *Drugs* 2001; 61:263–83.
- [9] Oxford JS. Preparing for the first influenza pandemic of the 21st century. *Lancet Infect Dis* 2005; 5:129–31.
- [10] Balicer RD, Huerta M, Davidovitch N, Grotto I. Cost-benefit of stockpiling drugs for influenza pandemic. *Emerg Infect Dis* 2005; 11:1280–2.
- [11] Fouchier R, Kuiken T, Rimmelzwaan G, Osterhaus AD. Global task force for influenza. *Nature* 2005; 435:419–20.
- [12] Hien TT, Jong M, Farrar J. Avian influenza – a challenge to global health care structures. *N Engl J Med* 2004; 352:2363–5.
- [13] Hayden FG, Treanor JJ, Fritz R, et al. Use of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in experimental human influenza: Randomized controlled trials for prevention and treatment. *JAMA* 1999; 282:1240–6.
- [14] Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa, et al. Resistant influenza viruses in children treated with oseltamivir descriptive study. *Lancet* 2004; 364:759–65.
- [15] Dutkowski R, Thakrar B, Froelich E, et al. Safety and pharmacology of oseltamivir in clinical use. *Drugs Safety* 2003; 26: 787–801.
- [16] Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir in treatment of influenza in children. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:127–33.
- [17] Aoki FY, MacLeod MD, Paggiaro P, et al. Early administration of oral oseltamivir increases the benefits of influenza treatment. *J Antimicrob Chemother* 2003; 51:123–9.
- [18] Treanor JJ, Hayden FG, Vrooman PS, et al. Efficacy and safety of the oral neuraminidase inhibitor oseltamivir in treating acute influenza: A randomized, controlled trial. *JAMA* 2000; 283: 1016–24.
- [19] Nicholson KG, Aouki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: A randomized controlled trial. *Lancet* 2000; 355:1845–50.
- [20] Kaiser L, Wat C, Mills T, et al. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163:1667–72.
- [21] Welliver R, Monto AS, Carewitz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:745–54.
- [22] Risebrough NA, Bowles SK, Simor AE, et al. Economic evaluation of oseltamivir phosphate for postexposure prophylaxis of influenza in long-term care facilities. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53: 444–51.
- [23] Bowles SK, Lee W, Simor AE, et al. Use of oseltamivir during influenza outbreaks in Ontario nursing homes, 1999–2000. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50:608–16.
- [24] Hayden FG, Atmar RL, Schilling M, et al. Use of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir to prevent influenza. *N Engl J Med* 1999; 341:1336–43.
- [25] Peters PH, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail elderly population. *J Am Geriatr Soc* 2001; 49:1025–31.
- [25] <http://www.rocheusa.com/newsroom/current/pr2005122101.html>. Pristup 30. 12. 2005.
- [27] http://www.roche.com/med_mbtamiflu05e.pdf. Pristup 30. 12. 2005.