

Ass mr sc. dr Gordana Dragović¹,
ass. mr sc. dr Nebojša Knežević¹,
ass. mr sc. dr Dejan Nešić²,
dr Relja Lukić³,
dr Ivana Knežević³,
mr sc. dr Igor Jovanović⁴

¹ Institut za farmakologiju, kliničku farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

² Institut za fiziologiju, Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

³ Medicinski fakultet, Univerzitet u Beogradu

⁴ KBC „Bežanijska kosa”, Beograd

Antivirusni lekovi u terapiji infekcija respiratornog trakta

Ključne reči

antivirusni lekovi,
amantadin,
rimantadin,
zanamivir,
oseltamivir

Sažetak

Antivirusni lekovi imaju značajnu ulogu u profilaksi i terapiji infekcija respiratornog trakta, naročito kada efikasne vakcine nisu dostupne ili kada njihova primena nije moguća. Zbog toga je neophodno poznavati glavne karakteristike trenutno dostupnih antivirusnih lekova, kao i njihove osnovne farmakološke parametre (farmakodinamske i farmakokinetičke karakteristike), neželjene efekte, profile rezistencije, kao važne parametre radi adekvatnog odabira odgovarajućeg antivirusnog leka. Amantadin i rimantadin su inhibitori M2 jonskih kanala, koji su efikasni kada se primene u profilaktičke i terapijske svrhe. Međutim, oni se mogu primeniti samo kada je dijagnostikovana virusna respiratorna infekcija, što vrlo često nije lako izvodljivo. Neželjeni efekti ovih lekova predstavljaju određenu vrstu problema prvenstveno kod najvulnerabilnijih pacijenata, tj. pacijenata starijeg doba, kod kojih je neophodna redukcija doze antivirusnih lekova. Novi lekovi u terapiji i prevenciji infekcija respiratornog trakta su inhibitori neuraminidaza: zanamivir i oseltamivir. Zanamivir se primenjuje nazalno, redukuje dužinu trajanja i intenzitet simptoma respiratorne infekcije uz relativno laku podnošljivost. Na oseltamivir se, za sada, nije razvio veliki broj rezistentnih virusnih sojeva, za razliku od amantadina i rimantadina. Može se zaključiti da su antivirusni lekovi veoma važni u terapiji i prevenciji virusnih infekcija respiratornog trakta, jer osim izlečenja oni redukuju komplikacije i dužinu trajanja hospitalizacije.

Prosta primena osnovnih principa antibiotske terapije u lečenju virusnih infekcija nije moguća. Kada se govori o antivirusnoj terapiji, nailazi se na čitav spektar različitosti u odnosu na antibiotsku terapiju, kao i na suprotnosti u poređenju sa bazičnim principima antibiotske terapije^{1,2}. Stoga treba imati u vidu da su virusi intracelularni patogeni, koji koriste enzime ćelije domaćina radi sinteze svojih komponenti. Zato je od izuzetnog značaja da antivirusni lekovi deluju na različitim nivoima, različitih faza replikativnog ciklusa virusa. Međutim, svi do sada proizvedeni antivirusni lekovi, za razliku od mnogih antibiotika, deluju isključivo virostatski. Od izuzetne je važnosti da za vreme virusne infekcije imuni sistem bude očuvan, jer je bez njegovog aktivnog učešća nemoguće doći do potpunog izlečenja^{2,3}.

Terapija infekcija respiratornog trakta izazvanih virusom influence

Virus influence A, kao i respiratorni sincicijalni virusi (RSV) odlično reaguju na terapiju amantadinom, rimantadinom, zanamivrom, oseltamivrom i ribavirinom. Međutim, ne treba zaboraviti da virus influence A podleže minor i/ili major mutacijama na hemaglutininima i neuramidaznim antigenima koji aktiviraju zaštitna antitela. Kao rezultat toga, populacija pacijenata inficirana virusom influence A postaje osetljiva na novonastale mutirane oblike virusa, pa prethodno primenjene vakcine postaju neefikasne. Zato je potrebno napomenuti da je hemoprofilaksa neophodna u slučaju kada nema dostupne vakcine i/ili ukoliko je primena vakcine apsolutno kontraindicirana.

kovana^{3,4}. Tada je terapijski pristup neophodan radi lečenja pacijenata obolelih od infekcije izazvane virusom influence A ili respiratornim sincicijalnim virusima. Amantadin, rimantadin, zanamivir, oseltamivir i ribavirin se koriste u hemoprofilaktičke ali i u terapijske svrhe kod infekcija izazvanih virusom influence A ili respiratornim sincicijalnim virusima⁴.

Amantadin i rimantadin

Amantadin i rimantadin ispoljavaju svoj antivirusni efekt tako što inhibišu replikaciju virusa influence A. Pošto se virus influence A transportuje u ćeliju domaćina, dolazi do „presvlačenja” viroma influence A, odnosno dolazi do stvaranja osnove za oslobađanje virusnog genoma. „Presvlačenje” se dešava pre nego što se genom transportuje u ćelijsko jedro, gde se odvija replikacija virusnog genoma^{3,4,5}. Amantadin i rimantadin se specifično vezuju za hidrofobne M2 proteine jonskih kanala virusa. M2 protein je transmembranski polipeptidni tetramer koji funkcioniše kao jonski kanal i utiče na difuziju jona H⁺ u virom, čime se vrši regulacija pH. Blokirajući jonske kanale, amantadin i rimantadin sprečavaju acidifikaciju viroma, što je neophodno za disocijaciju RNA virusa influence A od M2 proteina pre nego što on prođe u jedro^{5,6}. Drugim rečima, amantadin i rimantadin vrše prevenciju „presvlačenja” viroma virusa influence tipa A.

Posle njihove terapijske primene, amantadin i rimantadin se relativno sporo apsorbuju, ali u dosta visokom procentu^{5,6}. Amantadin ne podleže procesu metabolizma, a eliminiše se putem urina (tj. glomerularnom filtracijom i tubularnom sekrecijom)^{7,8}. Posle oralne primene amantadin se može naći u urinu u nepromenjenom obliku. Za razliku od amantadina, rimantadin se metaboliše u jetri u hidroksi derivate. Oko 75% unete doze rimantadina se metabolički transformiše, dok se preostalih 25% unete doze izluči u nepromenjenom obliku putem bubrega. Zato se doze amantadina moraju smanjiti kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom, dok se doze rimantadina moraju smanjiti kod pacijenata sa insuficijencijom jetre^{5,6,7,8}. Pored toga, treba imati u vidu da je koncentracija amantadina u nosnom sekretu približno ista kao koncentracija u plazmi, dok je koncentracija rimantadina čak 2,5 puta veća u nosnom sekretu nego u plazmi. Ovaj podatak predstavlja okosnicu primene amantadina i rimantadina u profilaktičke, ali i u terapijske svrhe^{7,8}.

Kao što je već pomenuto, amantadin i rimantadin su efikasni kako u profilaksi, tako i u terapiji infekcija izazvanih virusom influence tipa A. Međutim, da bi zaista bili terapijski efikasni, ovi lekovi se moraju primeniti u prvih 48 sati od trenutka pojave prvih simptoma bolesti. Za postizanje njihove profilaktičke primene neophodno ih je unositi duži period (min. 5 dana)⁹. U profilaktičke svrhe amantadin se primenjuje isključivo za vreme trajanja epidemije kod osoba koje nisu vakcinisane protiv gripa, kao i kod osoba kod kojih je primena vakcine apsolutno kontraindikovana. Pored činjenice da umanjuju simptome gripa, amantadin i rimantadin istovremeno skraćuju vreme trajanja nosne sekrecije^{5,6}.

Razvoj rezistencije na amantadin i rimantadin je posledica pojave tačkastih mutacija na aminokiselinama M2 proteina. Pojava tačkastih mutacija dovodi do gubitka sposobnosti leka

za vezivanje za jonske kanale, kao i do gubitka terapijske efikasnosti amantadina i rimantadina.

Amantadin i rimantadin su lekovi koji se dobro podnose i ne dovode do pojave ozbiljnih neželjenih efekata. Kod starijih osoba, primena amantadina prouzrokuje neželjene efekte od strane CNS-a, a veoma retko dovodi do pojave konvulzija. Kod starijih osoba smanjenje doze amantadina samo delimično dovodi do bolje podnošljivosti leka. Rimantadin takođe pokazuje neželjene efekte od strane CNS-a, kao što su insomnija, nervoza i poremećaj koncentracije. Međutim, ovi simptomi se relativno brzo gube po prestanku uzimanja rimantadina^{10,11}.

Zanamivir i oseltamivir

Zanamivir i oseltamivir su noviji lekovi u terapiji infekcija izazvanih virusom influence tipa A, ali i virusom influence tipa B^{5,6}.

Mehanizam dejstva zanamivira i oseltamivira je predstavljen inhibicijom enzima neuraminidaze, glikoproteina neophodnog za replikaciju virusa influence tipa A i tipa B.

Terapiju ovim lekovima je neophodno početi što pre od pojave prvih simptoma infekcije, a najkasnije 24-48 sati od početka prvih simptoma. Klinička efikasnost zanamivira i oseltamivira se ispoljava ublaženjem karakterističnih simptoma gripa, a što je veoma važno i nimalo zanemarljivo, pored toga, ovi lekovi skraćuju ukupan period bolesti na svega 1-2 dana^{10,11}.

Zanamivir se unosi u organizam inhalacijom, a oseltamivir se unosi oralnim putem. Oba leka se odlično podnose. Neželjeni efekti su blagi i retko se javljaju. Jedino je neophodno voditi računa da se kod pacijenata sa već postojećim teškim oblicima bronhijalne astme, koji istovremeno unahiraju zanamivir, može javiti bronhospazam kao neželjeni efekat¹¹.

Terapija infekcija respiratornog trakta izazvanih respiratornim sincicijalnim virusima

Respiratorni sincicijalni virusi (RSV) su glavni uzročnici nastanka teških oboljenja donjih respiratornih puteva kod novorođenčadi i kod veoma male dece. Pored toga, RSV su glavni uzročnici infekcija gornjih respiratornih puteva kod starije dece i odraslih. Infekcije uzrokovane RSV kod pacijenata sa već postojećim kardiopulmonalnim oboljenjima, kao i kod pacijenata sa urođenim poremećajima imuniteta, mogu, nažalost, biti sa fatalnim ishodom. I dok je suportativna terapija od najveće važnosti u lečenju teško obolelih pacijenata, dotle je ribavirin od izuzetnog značaja radi smanjenja morbiditeta i mortaliteta, naročito kod veoma mladih pacijenata i dece.

Ribavirin

Ribavirin je antivirusni lek širokog spektra dejstva, koji se dosta dobro podnosi. Međutim, ribavirin je istovremeno kontroverzan lek kada je u pitanju spisak svih njegovih terapijskih indikacija.

Precizan mehanizam antivirusnog dejstva ribavirina nije u potpunosti poznat. Ribavin je analog guanozina koji inhibira široki spektar RNA i DNA virusa, uključujući i respiratorne sincicijalne viruse. Ribavirin se uz pomoć ćelijskih kinaza pretvara u svoj aktivni trifosfatni oblik. Tako, ribavirin trifosfat inhibira 5'-guanilaciju tokom sinteze mRNA, kao osnov-

nog koraka u sintezi i nastanku mRNA, dok ribavirin monofosfat inhibira inozitol-5-fosfat dehidrogenazu koja učestvuje u sintezi guanozin-3-fosfata, što je jedan od osnovnih koraka u inhibiciji sinteze virusnih nukleinskih kiselina^{5,6}. Istovremeno, ribavirin ispoljava selektivnost na nivou inhibicije sinteze virusa tako što inhibiše sintezu mRNA virusa, što je u korelaciji sa činjenicom da virusom inficirane ćelije sintetišu u mnogo većoj meri mRNA nego ostale neinficirane ćelije¹².

Ribavirin može biti primenjen intravenski, oralno ili u obliku aerosola. Posle intravenske primene ribavirin ima veliku distributivnu moć. Ribavirin intenzivno sekvstrira u nevaskularni odeljak, koga čini masa cirkulišućih eritrocita. U ovom odeljku koncentracija ribavirina u trifosfatnom obliku, tj. aktivnom obliku, prevazilazi koncentracije od one u plazmi. Ribavirin se primarno eliminiše putem urina, pri čemu se oko 24% intravenski primenjene doze ribavirina eliminiše u nepromenjenom obliku¹².

Efikasnost ribavirina primenjenog u obliku aerosola kod pacijenata sa akutnim oboljenjem donjih respiratornih puteva, zavisi od veličine inhaliranih čestica, kao i od načina njihove raspodele. Optimalna terapijska efikasnost ribavirina se postiže aplikacijom čestica čiji je prečnik oko 1,5 µm. Procenjuje se da se oko 46% primenjene doze ribavirina deponuje u donjim respiratornim putevima. Ribavirin postiže koncentraciju od 250-1900 µg/ml u endotrahealnom sekretu, dok njegova koncentracija u plazmi zavisi od stepena apsorpcije i u prose-

ku iznosi oko 2 µg/ml. Primenjen u obliku aerosola, ribavirin se koristi u terapiji teških oblika RSV infekcija donjih respiratornih puteva kod novorođenčadi i veoma male dece sa već postojećim poremećajima kardiovaskularnog, pulmonalnog i imunološkog sistema.

Glavni neželjeni efekt ribavirina primenjenog oralnim putem ili intravenskim putem je pojava dozno-zavisne anemija. Anemija je blaga, praćena smanjenim vrednostima hemokrita. Pored toga, anemija izazvana terapijskom primenom ribavirina istovremeno je praćena retikulocitozom i hiperbilirubinemijom. Tačan mehanizam nastanka ove anemije je i dalje nejasan, ali je jedno od potencijalnih objašnjenja prisustvo ribavirin-trifosfata visokim koncentracijama u eritrocitima. Inače, anemija izazvana primenom ribavirina se obično javlja 2 nedelje od početka terapije i nestaje 2 nedelje po prekidu terapije ribavirinom^{10,11,12}.

Za vreme dugotrajne primene ribavirina oralnim putem kod pacijenata sa HIV infekcijom, primećeni su neželjeni efekti od strane digestivnog sistema i CNS-a. Suva usta, pojačana žeđ, metalni ukus u ustima, anoreksija i mučnina su neželjeni efekti od strane digestivnog sistema. Simptomi od strane CNS-a su glavobolja, nesanica, nervoza, nagle promene raspoloženja, slaba koncentracija i hroničan umor. Kada se ribavirin primeni u obliku aerosola, kao neželjeni efekti mogu se javiti suvi nadražajni kašalj i bronhospazam¹².

*Ass. mr. sc. dr. Gordana Dragović¹,
ass. mr. sc. dr. Nebojša Knežević¹,
ass. mr. sc. dr. Dejan Nešić²,
dr. Relja Lukić³,
dr. Ivana Knežević³,
mr. sc. dr. Igor Jovanović⁴*

¹ Institute of pharmacology, clinical pharmacology and toxicology, Medical school, University in Belgrade

² Institute for physiology, Medical school, University in Belgrade

³ Medical school, University in Belgrade

⁴ CHC „Bežanijska kosa”, Belgrade

Antiviral drugs in the treatment of respiratory tract infections

Key words

Antiviral drugs,
Amantadine,
Rimantadine,
Zanamivir,
Oseltamivir.

Abstract

Antiviral agents could play a significant role in the response to a future influenza pandemic, especially if an effective vaccine is unavailable. There are major differences among the available antiviral agents in terms of clinical pharmacology, adverse effects and resistance profiles, all of which must be considered when selecting agents for pandemic use. Amantadine and rimantadine, the M2 ion channel inhibitors, are partially effective for chemoprophylaxis of pandemic influenza and have a moderate curative effect. They could only be used in cases with a certain positive diagnosis, which is difficult to obtain. Side effects are well recognized and are a particular problem in the most vulnerable elderly populations, where dose restriction is necessary and prior knowledge of creatinine clearance desirable. The potential drugs for a new influenza treatment are neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. Neuraminidase inhibitors would be effective for both preventi-

on and treatment of influenza. Zanamivir, given by the nasal route, has been shown to be effective, reducing the duration and intensity of flu symptoms and with a very satisfactory tolerance profile. Oseltamivir is an effective inhibitor of influenza virus. Viruses resistant to oseltamivir emerge less frequent than those resistant to amantadine or rimantadine. Therefore, we could conclude that antiviral agents could be important in managing and treating pandemic influenza and reduce lower respiratory complications and hospitalizations.

.....

Literatura

1. De Clercq E. *Antiviral drugs: current state of the art*. J Clin Virol. 2001; 22(1):73-89.
2. Hayden FG. *Prevention and treatment of influenza in immunocompromised patients*. Am J Med. 1997; 102(3):75-6.
3. Reusser P. *Antiviral therapy: current options and challenges*. Schweiz Med Wochenschr. 2000; 130(4):101-12.
4. Freymuth F, Vabret A. *Drugs active against respiratory viruses*. Rev Prat. 1997; 47(6):646-51.
5. Berg T, Kronenberger B, Hinrichsen H, Gerlach T, Buggisch P, Herrmann E, Spengler U, Goeser T, Nasser S, Wursthorn K, Pape GR, Hopf U, Zeuzem S. *Triple therapy with amantadine in treatment-naive patients with chronic hepatitis C: a placebo-controlled trial*. Hepatology. 2003; 37(6):1359-67.
6. Thuluvath PJ, Maheshwari A, Mehdi J, Fairbanks KD, Wu LL, Gelrud LG, Ryan MJ, Anania FA, Lobis IF, Black M. *Randomised, double blind, placebo controlled trial of interferon, ribavirin, and amantadine versus interferon, ribavirin, and placebo in treatment naive patients with chronic hepatitis C*. Gut. 2004; 53(1):130-5.
7. Colgan R, Michocki R, Greisman L, Moore TA. *Antiviral drugs in the immunocompetent host: part I. Treatment of hepatitis, cytomegalovirus, and herpes infections*. Am Fam Physician. 2003; 67(4):757-62.
8. Colgan R, Michocki R, Greisman L, Moore TA. *Antiviral drugs in the immunocompetent host: part II. Treatment of influenza and respiratory syncytial virus infections*. Am Fam Physician. 2003; 67(4):763-6.
9. Ison MG, Hayden FG. *Therapeutic options for the management of influenza*. Curr Opin Pharmacol. 2001; 1(5):482-90.
10. Reina J. *Prophylaxis and treatment of respiratory infections caused by influenza virus types A and B*. Rev Esp Quimioter. 1999; 12(1):23-9.
11. Margo KL, Shaughnessy AF. *Antiviral drugs in healthy children*. Am Fam Physician. 1998; 57(5):1073-7.
12. Hayden FG, Sable CA, Connor JD, Lane J. *Intravenous ribavirin by constant infusion for serious influenza and parainfluenza virus infection*. Antivir Ther. 1996; 1(1):51-6.