

Gripivastased ravimid

Martin Sergejev, Irja Lutsar – TÜ mikrobioloogia instituut

Kõikidest hingamisteede infektsioone põhjustavatest viirustest on just gripiviirus eriti halva mainega. Nimelt unustatakse linnugripi ümber tekkinud kõmu ja uue pandeemia kartuses tihti, et ka iga-aastane gripp võib olla raske haigus. Sellega kaasneb lisaks vanurite suremuse kasvule ka laste ning tööealiste inimeste suur haigestumus.

Maailmas on praegu gripi raviks saadaval neli ravimit, mis oma toimemehhanismilt kuuluvad kahte rühma. Esimesse kuuluvad adamantaniinid (amantadiin ja rimantadiin), mis on M2 ioonkanali inhibiitorid ja sekkuvad viiruse replikatsiooni, takistades tema lahtipakkimist. Mõlemad ravimid on efektiivsed vaid A-gripi viiruse suhtes, ning nagu juba toimemehhanismist järeldada võib, mõjuvad vaid siis kui neid kasutada kas enne gripiviirusega nakatumist või haiguse esimestel tundidel. Ravimiameti andmetel ei ole kumbagi ravimit Eestis gripi raviks ega profülaktikaks registreeritud ning seega neid selles artiklis ei käsitleta (1).

Teise grupi moodustavad ensüüm neuraminidaasi inhibiitorid. Need ained takistavad uute vastsünteesitud viiruste vabanemist emarakust ning seega lõppkokkuvõttes vähendavad viiruse kontsentratsiooni. Neuraminidaasi inhibiitorid toimivad nii A- kui ka B-serotüübi gripiviirustele. Siia kuuluvad kaks ka Eestis registreeritud ravimit oseltamiviir (Roche, Tamiflu) ja zanamiviir (GSK, Relenza). Oseltamiviir on saadaval suukaudsete preparaatenäidena (tabletid ja suspensioon) ning on registreeritud gripi raviks alates esimesest ning kokkupuutejärgseks profülaktikaks alates 13. eluaastast. Zanamiviir on saadaval inhaleeritava ravimivormina ning on registreeritud gripi raviks ja kokkupuutejärgseks profülaktikaks alates 5. eluaastast (1).

Mõlemad, nii zanamiviir kui ka oseltamiviir, on osutunud tõhusaks sesoonse gripi **profülaktikas**. Nii oli zanamiviiri efektiivsus laboratoorselt

kinnitatud gripi vältimisel täiskasvanutel 67%, ning kui teda kasutati koduse kokkupuutejärgse gripi profülaktikas, ulatus efektiivsus 79–81%-ni (2–4). Niisama head olid oseltamiviiri kasutamise tulemused: koduse kokkupuutejärgse gripi profülaktikas ulatus tõhusus tervetel täiskasvanutel 84%-ni, ning kui oseltamiviiri kasutati vanadekodu elanikel, siis saavutati sesoonse gripi vältimisel efektiivsus 92%. Samal ajal vähenes ka gripi põhjustatud komplikatsioonide sagedus (5, 6). Siiski tuleb meeles pidada, et kumbki eelnimetatud ravimist ei asenda profülaktikas gripivastast vaksineerimist.

Sarnaselt rimantadiini ja amantadiiniga tuleb ka neuraminidaasi inhibiitorite manustamist gripi **ravis** alustada võimalikult varakult. Nii õnnestub vähendada viiruse tiitrit hingamisteedes, kuid viiruse eritumise kestus, mis tervetel täiskasvanutel tavaliselt ei ületa 3–4 päeva, ei lühene. Uuringutes on näidatud, et mida varem neuraminidaasi inhibiitoreid kasutada, seda tulemuslikum see on ning parim efekt saavutatakse juhul, kui ravi algab esimese 12 tunni jooksul sümptomite ilmnemisest. Kui ravi algus venib üle 48 tunni, on nende ravimite toime minimaalne (7).

Oseltamiviiri ja zanamiviiri kliinilistes uuringutes oli lõpptulem haigussümptomite kestuse lühenemine: olenevalt uuringust lühendasid neuraminidaasi inhibiitorid haiguse kestust 0,5 kuni 4 päeva võrra (8). Veelgi olulisem on aga märkida, et oseltamiviiri grupis toimus tervenemine ning normaalse aktiivsuse taastumine vastavalt 1,9 ja 2,9 päeva varem kui kontrollrühmas (9). Lisaks sellele vähendasid neuraminidaasi inhibiitorid gripi komplikatsioonide, hospitaliseerimise ning antibiootikumide kasutamise sagedust. Ühes uuringus, kus analüüsiti 1350 oseltamiviiri ja 1063 platseebot saanud gripihaiget, leiti, et ravirühmas vähenes hospitaliseerimise suhteline risk umbes

50%, alumiste hingamisteede põletike sagedus 55% ja antibiootikumide kasutamine 26% (10). Samasuguses kombineeritud analüüsis zanamiviiri kohta olid vastavad näitajad kahe viimase tunnuse osas 40% ja 28%, kuid hospitaliseerimise sageduses olulist erinevust ei täheldatud (11).

Neuraminidaasi inhibiitorid peaksid olema teoreetiliselt efektiivsed ka linnugripi (H5N1) ravis. Nii on oseltamiviir osutunud tõhusaks H5N1 viirustüve vastu nii *in vitro* kui ka hiire gripi mudelil, kus tema kasutamise järel õnnestus suremust täielikult vältida (12). Kahjuks aga ei ole Tais ja Vietnamis ravitud haigetel nii head kliinilist efekti oseltamiviiri kasutamisel leitud. Ühes haigete uurimise seerias jäi oseltamiviiri saanud 25 haigest ellu 6 (24%) ning mitteravitud 12 haigest 3 (13). Vähesse efektiivsuse põhjused pole päris selged, kuid üheks võimalikuks teguriks on ravi hiline algus.

Varasel ravi alustamisel on probleemiks ka gripi diagnostika. Ei ole reaalne, et epideemia ajal tehakse kõigile palavikus haigetele enne ravi alustamist diagnostiline test. Kuigi arsti kliinilisel kogemusel põhinev diagnoosi püstitamise õigsus on kaugel ideaalsest, võib täiskasvanul, kes haigestub gripiepideemia ajal kõha ja palavikuga, alustada gripiravi (14). Laste puhul on kliinilisel pildil põhinev diagnoosimine keerulisem (15). Suurimad

gripiravimite optimaalse kasutamise takistused on siiski „logistilised“. Inimesed on kasvatatud vaimus, et arsti juurde tuleb pöörduda alles siis, kui haigus ei ole paranenud 3 päevaga. Kahjuks on siis gripi antiviraalse ravi alustamiseks liiga hilja. Sellist käitumist saaks muuta inimeste teadlikkuse parandamisega.

Mõlemad eespool nimetatud gripivastased ravimid on kallid ning seega tuleb otsustada, keda tuleks eelisjärjekorras ravida. Normaalse immuunsüsteemiga inimestel lõpeb viiruse eritumine tõenäoliselt 48 tunni jooksul, seega on need haiged, kes peaksid paranema ravita. Küll aga soovivad eksperdid ravida riskirühmadesse kuuluvaid isikuid (alla 5 aasta vanused lapsed ja üle 65aastased vanurid, kroonilist kopsuhaigust põdejad, immunokomprimeeritud haiged jt). Kahjuks peab aga mainima, et just sellel kontingendil on neuraminidaasi inhibiitorite efektiivsust kõige vähem uuritud.

Kokkuvõtteks võib öelda, et neuraminidaasi inhibiitorid on efektiivsed nii gripi kokkupuutejärgses profülaktikas kui ka ravis, vähendades haigestumist, kiirendades gripist paranemist ja vältides raskeid komplikatsioone, hospitaliseerimist ning antibiootikumide kasutamist. Oluline on vaid võimalikult varakult õiged haiged ja ravimid kokku viia.

Kirjandus

1. Eesti ravimiregister. <http://www.sam.ee>
2. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, et al. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:31–5.
3. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. *N Engl J Med* 2000;343:1282–9.
4. Monto AS, Pichichero ME, Blanckenberg SJ, et al. Zanamivir prophylaxis: an effective strategy for the prevention of influenza types A and B within households. *J Infect Dis* 2002;186:1582–8.
5. 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.
6. Peters PH Jr, Gravenstein S, Norwood P, et al. Long-term use of oseltamivir for the prophylaxis of influenza in a vaccinated frail older population. *J Am Geriatr Soc* 2001;49:1025–31.
7. 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.
8. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005;353:1363–74.
9. 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.
10. 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.
11. Kaiser L, Keene ON, Hammond MJ, et al. Hayden FG. Impact of zanamivir on antibiotic use for respiratory events following acute influenza in adolescents and adults. *Arch Intern Med* 2000;160:3234–40.

12. Leneva IR, Roberts N, Govorkova EA, et al. Webster RG. The neuraminidase inhibitor GS4104 (oseltamivir phosphate) is efficacious against A/Hong Kong/156/97 (H5N1) and A/Hong Kong/1074/99 (H9N2) influenza virus. *Antiviral Res* 2000;48:101 - 15.
13. Writing Committee of the World Health Organization (WHO) Consultation on Human Influenza A/H5. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. *N Engl J Med* 2005;353:1374-85.
14. Monto AS, Gravenstein S, Elliot M, et al. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med.* 2000;160:3243-7.
15. Kao HT, Huang YC, Lien TY. Influenza A virus infection in infants. *J Micobiol Immunol Infect* 2000;33:105-8.

Irja.Lutsar@ut.ee