

# Ebifummin (Oseltamivir) за профилактика и лечение на грип



проф. д-р Радка  
Младенова  
Аргирова, дмн

Вирусолог към Кли-  
нична лаборатория  
в Аджибадем Сити  
Клиник, Болница и  
ДКЦ Токуда.

Председател на  
Българското друже-  
ство по вирусология  
(БДВ) към Съюза  
на българските меди-  
цински специалисти  
(СБМС)

## Не подценявайте грипната инфекция!

Нелекуван грип във всяка възраст, грип – особено при възрастни хора над 65-годишна възраст, както и при лица с временни или постоянни нарушения във функционирането на имунната система, може да доведе до тежки животозастрашаващи усложнения, дори смърт!

Леко болните могат да пренасят инфекцията и да станат причина за заразяване на възрастни и хронично болни лица, както и на хора с имунен дефицит. **Именно леките инфекции допринасят за непрекъснатата циркулация на вируса в обществото!**

Заболяването от грип може да се избегне чрез ваксинацията със сезонните грипни щамове. Добре известно е обаче, че само около 90% от ваксинираните лица образуват защитни неутрализиращи антивирусни антители, т.е. въпреки че са ваксинирани, те не са предпазени от заболяването.

В днешните условия на живот е трудно, дори невъзможно, да се изолираме от окръжаващите ни микроорганизми, следователно е трудно да се предпазим от заразяване с вируса, който е навсякъде около нас.

## Ваксината не предпазва от заразяване, а от последващо заболяване!

През 2020 г. живеем в уникалните и безпрецедентни условия на пандемията Covid-19. Вирусът-причинител е навсякъде около нас, скоро към него ще се присъедини и грипният вирус! И двата вируса се предават по въз-

душно-капков път. При заразяване и с двата вируса някои хора прекарват с лека бързопреходна симптоматика, а други – със сериозни усложнения, дори смърт! Следователно, въпросът за лекарствената профилактика и лечение на грипа със специфични антивирусни (антигрипни) средства остава актуален.

Външната повърхност на грипния вирус е съставена от двоен липиден слой, съдържащ три важни вирусни трансмембранни протеини – хемаглютинин (НА), ензима неврамингаза (NA, сиалидаза) и M2 с различна роля по време на вирусната репликация<sup>[1]</sup>. Липидният бислой е продукт от плазмената мембрана на гостоприемника. Хемаглютинините са най-силно представените белтъци в обвивката на вируса (около 80%) и антигени, които индуцират синтеза на вируснеутрализиращи антители. NA представлява около 17% от повърхностните белтъци, а M2 е представен само от 16-20 молекули на вирион. Точно под вирусната липидна мембрана се намира M1, формиращ матрикс, съдържащ вирусните рибонуклеопротеини (vRNP). Тези vRNPs са сърцевината на вируса и са съставени от отрицателни вериги РНКи, обвиващи нуклеопротеина. В края на vRNPs се намират три полимеризи, белтъците: PB1, PB2 и PA, които формират РНК-полимеразния комплекс. N-ацетилневраминовата киселина (сиалова киселина) е компонент на мукопротеините на клетките в горните дихателни пътища и субстрат на ензима неврамингаза

(сиалидаза), съдържащ се и в грипните вируси. При навлизането на вируса в клетката, NA свързва сиаловата киселина от клетъчните и вирусните гликопротеини. NA е необходима в края на репликацията, главно за освобождаването на новообразуваните вириони. При това, този ензим модулира целия процес на репликацията, вкл. и адсорбцията на грипния вирус върху клетките чрез намаляване на сиалирирането на гликопротеините върху клетъчната и вирусната повърхност. Следователно, инхибитор на NA би действал още на ниво повърхност на грипния вирион, т.е. преди навлизането на вируса в клетката, като би повлиял както на заразяването с грипния вирус, така и репликацията му и по-нататъшното му разпространение в организма<sup>[3]</sup>.

Днес познаваме два препарата – специфични антивирусни селективни инхибитори на неврамингазата на грипните вируси – оселтамивир (ebifummin) и занамивир<sup>[2,3]</sup>.

**Оселтамивир фосфат** (оселтамивир, EBILFUMIN) е селективен инхибитор на ензима NA на грипните вируси. Той е преглекарство на активния метаболит оселтамивир карбоксилат. EBILFUMIN инхибира *in vitro* (в подходящи чувствителни клетки) и *in vivo* (на животински модели) репликацията и патогенността на грипните вируси тип А и В. EBILFUMIN е активен срещу всички 9 подтипа NA активности на грипните вируси от тип А, вкл. NA на птичия грипен ви-

рус подтип А (H5N1) и грипните вируси от тип В<sup>[4]</sup>. Особено важно е, че тъй като невбраминидазната активност е екстрацелуларна, EBILFUMIN се разпределя във всички места на разпространение на грипния вирус. Поради това препаратът се използва широко не само за лечение, но и за профилактика на грипа.

Оселтамовир (EBILFUMIN) е ефективен само срещу заболявания, причинени от грипен вирус. Това твърдение се основава на клинични проучвания при естествено възникнал грип в обществото, при който преобладаващият причинител е грип тип А. Препаратът е показан при възрастни и деца, включително доносни новородени, със симптоми, типични за грип – най-малко един респираторен симптом (кашлица, хрема, болки в гърлото) и един системен симптом (миалгия, студени тръпки/изпотяване, общо неразположение, умора или главоболие)<sup>[5]</sup>. Първичната ефикасност в група, включваща грип<sup>+</sup> и грип<sup>-</sup> лица е била понижена пропорционално на броя на грип-отрицателните лица. Доказана е ефективност, когато лечението започне до два дни след началото на симптомите. В сборен анализ на резултатите от всички грип<sup>+</sup> възрастни и юноши (N=2413), включени в проучванията за лечение, EBILFUMIN 75 mg два пъти дневно в течение на 5 дни е намалил продължителността на грипното заболяване с един ден в сравнение с групата с плацебо (4.2 дни срещу 5.2 дни)<sup>[5]</sup>. При популации с висок риск (старческа възраст над 65 год. и лица с хронично сърдечно и/или респираторно заболяване) при същата схема на лечение продължителността на заболяването не е била значително намалена. Общата продължителност на фебрилитета обаче е била намалена с един ден в

групите, лекувани с оселтамовир. Честотата на усложнения от долните респираторни отдели (главно бронхит), лекувани с антибиотици, са редуцирани с 19% срещу 12% в групата с плацебо при популацията, лекувана с оселтамовир<sup>[5]</sup>.

Не са провеждани контролирани клинични проучвания за използването на оселтамовир при бременни жени, въпреки че има наблюдения в полза на вече споменатата схема на дозиране и продължителност на лечение при тази пациентска популация.

При деца на възраст 1 до 12 год., заразени с грип А (67%) и с грип В (33%), лечението с оселтамовир е намалило значително времето за оздравяване с 1.5 дни в сравнение с плацебо. Намалена е и честотата на остър отит на средното ухо от 26.5% в групата с плацебо до 16% при децата, лекувани с оселтамовир.

При лечението на инфекция с грипен вирус тип В продължителността на заболяването не се е различавала значително, но оселтамовир е намалил времето до облекчаване на всички симптоми с 0.7 дни, продължителността на фебрилитета, кашлицата и ринита с един ден в сравнение с плацебо.

Оценката на ефикасността на лечение на грип с оселтамовир на имунокомпрометирани пациенти, рандомизирани в рамките на 96 ч. от появата на симптомите със стандартна или двойна доза, в продължение на 10 дни. Отзвучаването на симптомите на грипа в двете групи е било близко (103 срещу 104 часа), дельт на пациенти с вторични инфекции в двете групи е бил сравним (8.2% срещу 5.1%).

Ефикасността на оселтамовир за профилактика на грипа при лица в

контакт с отделен случай е доказана в проучване за постекспозиционна профилактика в домакинствата и проучвания с цел сезонна профилактика<sup>[6]</sup>. Провеждана е постекспозиционна профилактика с оселтамовир – 75 mg веднъж дневно, започнала до 2 дни от появата на симптомите при заразеното лице и продължила 7 дни. Оселтамовир значително е понижил честотата на клинично проявен и потвърден грип при контактните лица – от 12% в групата с плацебо до 1% в групата с оселтамовир.

Ефикасността на оселтамовир с цел сезонна профилактика, т.е. предотвратяване на естествено възникнало грипно заболяване, е доказана в проучване за постекспозиционна профилактика в продължение на 10 дни в домакинствата при лица от всички възрасти както като отделни случаи, така и като контактни в семейството. В общата популация е имало понижение в честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип в домакинствата – от 20% в групата, която не е получавала профилактика, срещу 7% в групата, получавала профилактика.

Особено резултатна е профилактиката по време на грипна епидемия в обществото. При неваксинирани здрави възрастни оселтамовир 75 mg веднъж дневно, в продължение на 6 седмици, значително намалява честотата на клинично проявен грип – от 4.8% в групата с плацебо до 1.2% в профилактираната група по време на грипна епидемия в обществото.

Профилактика на грип при имунокомпрометирани пациенти (в групата няма лица с HIV инфекция) – честотата на лабораторно потвърден клинично проявен грип е 2.9% в групата с плацебо срещу 2.1% в групата, профилактирана с оселтамовир.

Развитието на вирус, резистентен към оселтамовир, по време на лечението е по-често при деца, отколкото при възрастни, като варира от под 1% при възрастни до 18% при кърмачета под 1-годишна възраст. Резистентността към оселтамовир, възникваща по време на лечение обаче, не повлиява отговора към лечението и не предизвиква удължаване на симптомите на грипа. Като цяло по-висока честота на резистентност към оселтамовир се наблюдава при възрастни имунокомпрометирани пациенти, особено реципиентите на трансплантат.

**Занамивир** – вторият противовъзропен препарат инхибитор на грипната неврамининаза, е химично сроден на оселтамовира и също като него е ефективен срещу грип тип А и тип В<sup>[9]</sup>. Той се инхалира през устата в концентрация 10 mg (2 пъти по 5 mg чрез специален дискхалтер – устройство за инхалация), като само 15% от него достигат до трахеобронхиалното разклонение, а 10-20% от инхалираната доза е биоактивна. Необходимо е занамивир да се инхалира (вдишва) в белите дробове, тъй като се резорбира слабо в организма, ако се погълне. Грипният вирус инфектира белите дробове и когато се инхалира занамивир, той действа директно върху вируса в тях. Занамивир действа извънклетъчно, намалявайки възпроизвеждането на двата типа грипни вируси (А и В), като не позволява освобождаването на вирусните частици от повърхностните епителни клетки на респираторния тракт. Апробиран и разрешен за възрастни и деца над 5-годишна възраст. Препаратът следва да се прилага с повишено внимание при пациенти с хронични респираторни заболявания, тъй като може да предизвика бронхоспазм или редуция на обема на белите дробове.

Досега не са наблюдавани резистентни мутанти срещу занамивир.

Амантадин и ремантадин са антивирусни препарати, действащи на грипния вирус по съвсем друг механизъм – те са инхибитори на М2 протеина на вируса. От вътрешната страна на липидната обвивка на вирусните частици се намират матриксните протеини М1 и М2, които имат важна структурна антигенна и функционална роля. Погледнато исторически, амантадин е вобщо първият описан и използван антивирусен препарат. Антивирусният ефект и на двата препарата се проявява след адсорбцията на вируса<sup>[10]</sup>. Вирусната репликация се инхибира чрез блокиране на киселинно активирания йонен канал, образуван от М2 протеина, който обхваща вирусната мембрана. Тези препарати имат два известни механизма на действие – първият е блокиране от Н<sup>+</sup> йоните от ацидифираните ендозоми във вътрешността на вириона. Този процес е необходим за транскрипцията на активирания рибонуклеопротеинен комплекс при транспорта му към ядрото. Другият ефект е блокиране узряването на НА по време на транспорта от ендоплазматичния ретикулум до плазмената мембрана.

И двата препарата са ефективни за лечение и предпазване от заболяване, причинено от всички представители на грипния вирус тип А, ако се дават възможно най-рано след контакта с грипно болен. Наблюдава се скъсяване и облекчаване на клиничната симптоматика. Един от недостатъците на тези препарати е, че мутации, водещи до аминокиселинна промяна в М2 канала на вируса, могат да доведат до резистентност. Резистентни вирусни щамове бързо се създават по време на лечението

(в около 25-35% от пациентите). Има и съобщения за съществуването на естествено резистентни грипни вируси към двата препарата, като такива вируси могат да причинят тежки трудно лечими грипни заболявания. И двата препарата могат да взаимодействат с различни медикаменти, засилвайки тяхната токсичност, например антихистамини, холинергични, сулфонамиди, аспирин, парацетамол и др. Поради тези и други причини тези препарати вече не се използват за лечение и профилактика на грипа. Нито един от описаните препарати не замества ежегодната ваксинацията срещу сезонен грип.

В заключение, оселтамовир (Ebilufumin) е антигрипен препарат, показан за лечение и профилактика на всички известни варианти на грипния вирус при възрастни и деца, включително новородени със симптоми типични за грип, когато грипният вирус циркулира в обществото. Доказана е ефикасност, когато лечението започне до два дни от началото на симптомите. Не замества сезонната противовъзропна ваксинация. Приема се лесно per os, резистентни на препарата вирусни щамове се формират по-рядко в сравнение с инхибиторите на М2 канала, взаимодействията на оселтамовир или активният му метаболит са силно ограничени в сравнение с тези, описани при лекарствените взаимодействия на инхибиторите на М2 канала. ■

#### книгопис:

1. Samji, T. – Influenza virus: understanding The Viral Life Cycle. Yale J Biol Med. 2009; 82(4): 153-159.
2. Колева, Р. – Респираторни вирусни заболявания. Глава 9 Клинична вирусология, 2006, ред. проф. С. Дундуров и кооп. Медицина и физкултура, София, 203-208.
3. Glanz V, et al. – Inhibition of sialidase activity as a therapeutic approach. Drug Design, Development and Therapy, 2018; 12: 3421-3437
4. Колева, Р., Т. Харънкова, С. Панаева – Профилаксия и терапия на грип и ОРЗ. Глава 8 Клинична вирусология, 2006, ред. проф. С. Дундуров и кооп. Медицина и физкултура, София, 96-101.
5. Кратка характеристика на продукта – Ebilufumin, Oseltamivir. Actavis, 2020, стр. 2.
6. Кратка характеристика на продукта – Ebilufumin, Oseltamivir. Фармакологична свобода, Actavis, 2020, стр. 14.
7. Кратка характеристика на продукта. Ebilufumin, Oseltamivir, 2020 Фармакологична свобода. Клинични проучвания стр. 14-15.
8. Кратка характеристика на продукта. Ebilufumin, Oseltamivir, 2020. Профилаксия на грип, стр. 16)
9. Mallapragada P, et al. – Recent advances in computer-aided drug design as applied to anti-influenza drug discovery. Curr. Top. Med. Chem., 2014; 2014(16): 1875-1880.
10. Харънкова, Т., Р. Колева – Ортомиксовируси. Глава 8 Клинична вирусология, 2006, ред. проф. С. Дундуров и кооп. Медицина и физкултура, София, 154-157.