

Lečenje i profilaksa

[C. Hoffmann](#), [S. Korsman](#) in [B.S. Kamps](#)

Prevod: Dimitrije Ponomarov

([Zelene veze](#): Bezplatni članci sa punim tekstom)

Uvod

Većina obolelih od nekomplikovane humane influence, naročito adolescenti i mlade odrasle osobe, mogu da se leče simptomatski i nije im potrebna nikakva specifična intervencija. Kod starijih, međutim, lečenje antivirusnim lekovima je dobra opcija. Dejstvo ovih lekova treba razmotriti kod osoba sa visokim rizikom, posebno onih sa pratećim oboljenjima i stanjima, kao i onih u nekim posebnim situacijama.

Inhibitori neuraminidaze efikasni su protiv svih varijanti koje su izazivale oboljenje kod ljudi, uključujući i virus pandemije iz 1918. godine ([Tumpey 2005](#)). Kod humane H5N1 influence, lečenje oseltamivirom, oralnim inhibitorom neuraminidaze, izgleda da je u nekim slučajevima efikasno, ali u drugim slučajevima može biti neuspešno. Nedavno je prijavljeno postojanje reistentnih sojeva ([de Jong 2005](#)). Osim toga, doziranje i trajanje lečenja izgleda da se razlikuju u teškim slučajevima H5N1.

U slučaju buduće pandemije antivirusni lekovi mogu igrati važnu ulogu u ranoj fazi kada vakcine protiv novog soja još nisu raspoložive ili dok je snabdevenost raspoloživom vakcinom loša.

Antivirusni lekovi

Od četiri trenutno raspoloživa antivirusna leka za lečenje influenza A infekcije (dva inhibitora neuraminidaze i dva inhibitora M2 jonskih kanala), samo su inhibitori neuraminidaze oseltamivir i zanamivir aktivni i protiv influence B. Svi lekovi su najefikasniji ako se sa lečenjem otpočne nekoliko sati od pojave simptoma i generalno su odobreni za primenu unutar 48 sati od prvih simptoma. Oni mogu modifikovati težinu oboljenja, smanjiti intenzitet simptoma influence i skratiti trajanje bolesti za 1 do 3 dana. Međutim, još uvek je diskutabilno u kojoj meri antivirusno lečenje dovodi do smanjenja ozbiljnih komplikacija i broja hospitalizacija. Uspeh lečenja delimično zavisi i od vremena proteklog između pojave simptoma i početka antivirusnog lečenja: što pre po pojavi simptoma počne lečenje, to bolje.

Inhibitori neuraminidaze, oseltamivir i zanamivir, imaju manje neželjenih efekata nego inhibitori M2 jonskih kanala rimantadin i amantadin, a rezistencija na lekove izgleda da se ređe razvija. O kliničkoj farmakologiji, neželjenim efektima i profilima rezistencije ovih lekova detaljno se raspravlja u poglavlju [Lekovi](#).

Inhibitor neuraminidaze, oseltamivir (Tamiflu[®]), trenutno je lek izbora za lečenje H5N1 influence kod ljudi.

Inhibitori neuraminidaze

Ovi lekovi – uvedeni 1999. i 2000. godine, ometaju normalnu funkciju virusne neuraminidaze imitirajući sijalnu kiselinu, prirodni supstrat neuraminidaze ([Varghese 1992](#), [Varghese 1995](#)). Virusna neuraminidaza je odgovorna za cepanje kiselinskih ostataka sijalne kiseline na novostvorenim virionima, igrajući bitnu ulogu u njihovom oslobađanju i olakšavajući širenje virusa u respiratornom traktu. Kada su izloženi inhibitorima neuraminidaze, virioni influence se gomilaju na površini domaćinove ćelije, ograničavajući raširenost infekcije na sadržaj sekreta sluznice ([McNicholl 2001](#)) i smanjujući infektivnost virusa (videti sliku na

<http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1363/F1>). Eksperimentalni dokazi dalje sugerišu da je neuraminidaza virusa influence bitna u ranom stadijumu virusne invazije trepljastog epitela disajnih puteva čoveka ([Matrosovich 2004](#)). Sinteza inhibitora neuraminidaze bila je rezultat analize trodimenzionalne strukture neuraminidaze virusa influence, koja je otkrila lokaciju i strukturu katalitičkog mesta ([Colman 1983](#)).

Brojne studije **lečenja** kod zdravih odraslih osoba pokazale su da inhibitori neuraminidaze, kada se uzmu unutar 36 do 48 sati od pojave simptoma, skraćuju trajanje simptomatskog oboljenja za jedan do dva dana ([Hayden 1997](#), [Monto 1999](#), [Treanor 2000](#), [Nicholson 2000](#), [Hedrick 2000](#), [Cooper 2003](#), [Whitley 2001](#), [Aoki 2003](#)). Rano otpočinjanje lečenja odlučujuće je za efikasnost lečenja ([Aoki 2003](#), [Kawai 2005](#)). Kada su uključeni u prvih 12 sati od pojave febrilnosti, inhibitori neuraminidaze skratili su tok bolesti za više od tri dana, u poređenju sa lečenjem koje je započeto posle 48 sati. Trajanje febrilnosti, intenzitet simptoma i vreme potrebno za povratak na normalnu aktivnost takođe su korelirali sa vremenom otpočinjanja antivirusne intervencije.

Jedna studija u kanadskim ustanovama za dugotrajnu negu pokazala je da su stariji stanovnici staračkih domova kojima je lečenje oseltamivirom započeto manje od 48 sati od pojave simptoma imali manju verovatnoću da će im biti potrebni antibiotici, da će biti hospitalizovani ili da će umreti ([Bowles 2002](#)). Neželjeni efekti bili su retki (4,1%), a najčešći su bili dijareja (1,6%), kašalj (0,7%), konfuznost (0,5%) i mučnina (0,5%). Druga studija pokazala je da lečenje influence oseltamivirom redukuje komplikacije od strane donjeg respiratornog trakta, primenu antibiotika i hospitalizaciju, kako kod prethodno zdravih odraslih osoba, tako i kod onih sa rizikom ([Kaiser 2003](#)).

Istraživanja u **prevenciji** pokazala su da inhibitori neuraminidaze primenjeni profilaktički smanjuju rizik od razvoja influence za 60-90% kada se daju na početku izbijanja influence ([Monto 1999b](#), [Cooper 2003](#)). Kada su profilaktički ordinirani kontaktima iz domaćinstva indeksnog slučaja, zaštitna efikasnost protiv klinički manifestne influence bila je generalno >80% ([Hayden 2000](#), [Kaiser 2000](#), [Welliver 2001](#), [Monto 2002](#)).

Inhibitori neuraminidaze se generalno dobro tolerišu. Glavno **neželjeno dejstvo** oseltamivira su prolazne gastrointestinalne smetnje (mučnina, povraćanje). Posebno, uočeni sigurnosni profil oseltamivira i zanamivira je u prednosti nad M2 inhibitorima rimantadinom i amantadinom (Freund 1999, [Doucette 2001](#)).

Kod oseltamivira se retko mogu javiti ozbiljne kožne reakcije preosetljivosti i pacijente tada treba upozoriti da prestanu sa uzimanjem leka i da se jave nadležnom lekaru ako se razviju ozbiljna ospa ili alergijski simptomi ([FDA 2005](#)). Kod nekih pacijenata sa pratećim plućnim poremećajima, kao što je astma ili hronična opstruktivska bolest pluća, prijavljeni su bronhospazam i pad parametara funkcije pluća nakon uzimanja zanamivira. Zato se zanamivir generalno ne preporučuje za lečenje pacijenata sa pratećim oboljenjima bronha, a treba ga ukinuti i kod pacijenata kod kojih se razvio bronhospazam ili koji imaju poremećaj funkcije pluća ([Relenza 2003](#)).

Potencijal za **interakcije** sa drugim lekovima je nizak i za oseltamivir i za zanamivir. Kod oseltamivira se može javiti kompetitivna inhibicija izlučivanja anjonskog transportera u epitelnim ćelijama bubrežnih tubula. Probenecid može više nego da udvostruči sistemsku izloženost oseltamivir karboksilatu ([Hill 2002](#)).

Veruje se da ne postoje prirodni sojevi virusa humane influence A **rezistentni** na inhibitore neuraminidaze ([McKimm-Breschkin 2003](#)). *In vitro*, mutacije neuraminidaze E119V, R292K, H274Y i R152K udružene su sa rezistencijom na oseltamivir ([McKimm-Breschkin 2003](#)). Neke mutacije, npr. R292K i H274Y, dovode do nastanka funkcionalno defektnog enzima koji kompromituje životnu sposobnost virusa, pa se pretpostavlja da virusi koji nose ove mutacije nemaju klinički značaj kod ljudi ([Tai 1998](#), Carr 2002, Ives 2002,

Herlocher 2004). Međutim, jedan nedavni izveštaj opisuje jedan rezistentni H5N1 soj koji nosi mutaciju H274Y, koji je izazvao viremiju kod dva pacijenta koji su kasnije umrli od ptičjeg gripa ([de Jong 2005](#)). Izgleda da zanamivir zadržava *in vitro* aktivnost protiv nekih oseltamivir-rezistentnih sojeva ([McKimm-Breschkin 2003](#), [Mishin 2005](#)).

Posle kliničke primene incidencija razvoja rezistentnih sojeva niža je među odraslima i adolescentima starijim od 13 godina nego među decom. Jedna studija otkrila je mutacije neuraminidaze u sojevima kod 9-50 dece (18%) koja su uzimala oseltamivir (Kiso 2004). Ovi nalazi su razlog za zabrinutost, jer deca su važan transmisijski vektor za širenje virusa influence u zajednici. U slučaju H5N1 pandemije učestalost pojave rezistencije tokom tretmana oseltamivirom pedijatrijskih H5N1 bolesnika nije pouzdana, ali je verovatno da neće biti manja od one uočene kod dece inficirane trenutno cirkulišućim virusima humane influence (Hayden 2005).

Inhibitori neuraminidaze efikasni su protiv virusa koji je izazvao pandemiju 1918. godine ([Tumpey 2002](#)).

Indikacije za primenu inhibitora neuraminidaze

Oseltamivir (Tamiflu[®]) i zanamivir (Relenza[®]) trenutno su registrovani za **lečenje** influence A i B. Treba ih primenjivati samo kada su se simptomi pojavili u poslednjih 48 sati, a idealno bi trebalo da se uključe u prvih 12 sati od početka bolesti.

Uz to, oseltamivir – ali ne i zanamivir (uz izuzetak dveju zemalja) – registrovan je i za **profilaksu** kada se primenjuje unutar 48 sati od ekspozicije influenci i kada virus influence cirkuliše u zajednici; takođe je registrovan za upotrebu u izuzetnim okolnostima (npr. kada vakcinacija ne pokriva infektivni soj) radi prevencije epidemije influence.

Izgleda da oseltamivir i zanamivir imaju sličnu efikasnost, ali se razlikuju u načinu unosa i u podnošljivosti. Zanamivir se unosi inhalacijom i dobro se podnosi; međutim, deca, osobito mlađa od 8 godina, obično nisu u stanju da pravilno koriste sistem za unos leka, a teškoće mogu imati i stare osobe ([Diggory 2001](#)). Oseltamivir se unosi u obliku tablete, ali kod nekih pacijenata može izazvati mučninu i povraćanje.

Inhibitori jonskih M2 kanala

Amantadin i rimantadin su triciklički simetrični adamantanamini. Šezdesetih godina XX veka otkriveno je da inhibišu sojeve influence ([Stephenson 2001](#)). Oni deluju samo protiv virusa influence A (virus influence B nema M2 protein), imaju više neželjenih dejstava nego inhibitori neuraminidaze, i mogu doprineti selekciji lako prenosivih virusa rezistentnih na lekove.

M2 inhibitori blokiraju jonski kanal koji formira M2 protein da bi premostio virusnu membranu ([Hay 1985](#), Sugrue 1991), a neophodan je za uklanjanje virusnog omotača (za više detalja videti poglavlje [Lekovi](#)). Oba leka su efikasna u **lečenju** ako se ono započne unutar 24 sata od početka bolesti i redukuju febrilnost i simptome za 1-2 dana (Wingfield 1969, Smorodintsev 1970, van Voris 1981).

Dnevna **profilaksa** tokom sezone gripa smanjuje stopu infekcije za 50-90% (Dawkins 1968, Dolin 1982, Clover 1986). Postekspoziciona profilaksa članova domaćinstva ipak izgleda da je problematična. U jednoj studiji rimantadin je bio neefikasan u zaštiti članova domaćinstva od infekcije influencom A (Hayden 1989).

Gastrointestinalne smetnje su **glavno neželjeno dejstvo** udruženo sa uzimanjem amantadina i rimantadina. Uz to, amantadin ima širok spektar toksičnosti koji se

delimično može pripisati antiholinergjskim dejstvima leka. Uz to, kod čak jedne trećine pacijenata se u toku petodnevnog lečenja mogu javiti manja reverzibilna neželjena dejstva od strane CNS-a (van Voris 1981). Ista učestalost neželjenih dejstava nađena je i kada je lek ispitivan kod mladih zdravih dobrovoljaca tokom perioda od četiri sedmice. Kod 44 ispitanika su neželjeni efekti (vrtoglavica, nervoza i nesаница) bili dobro tolerisani od većine, ali 6 ispitanika prekinulo je uzimanje amantadina zbog izraženih smetnji. Kod više od polovine onih koji su nastavili lečenje došlo je do povlačenja neželjenih dejstava. Šesnaest dobrovoljaca imalo je smanjenu koncentraciju kod zadataka koji su zahtevali neprekidnu pažnju (Bryson 1980). U studiji na 450 dobrovoljaca tokom jednog izbijanja influence A, profilaktički efekti rimantadina i amantadina mogli su se uporediti. Bolest slična influenci javila se kod 14% ispitanika u rimantadinskoj grupi i kod 9% u amantadinskoj grupi (Dolin 1982). Povlačenje iz studije zbog neželjenih dejstava od strane centralnog nervnog sistema bilo je češće u amantadinskoj (13%) nego u rimantadinskoj grupi (6%).

Potencijal za **interakcije** sa lekovima veći je kod amantadina, posebno kada se daje uporedo sa stimulantima centralnog nervnog sistema. Agensi sa antiholinergičkim svojstvima mogu potencirati antiholinergička neželjena dejstva amantadina. Za više detalja, videti poglavlje [Lekovi](#).

Tačkaste mutacije u M genu vode zamenama aminokiselina u transmembranskom regionu M2 proteina i mogu dovesti do visoke **rezistencije** na amantadin. Genetska osnova za rezistenciju izgleda da su supstitucije pojedinačnih aminokiselina na položajima 26, 27, 30, 31 ili 34 u transmembranskom delu M2 jonskog kanala ([Hay 1985](#)). Mutanti su jednako virulentni i prenosivi kao virus divljeg tipa. U ptičjem modelu oni su bili i genetski stabilni i nisu ispoljavali reverziju u divlji tip nakon šest pasaža na pticama tokom perioda dužeg od 20 dana (Bean 1989). Takvi sojevi mogu se razviti čak kod jedne trećine pacijenata tretiranih amantadinom ili rimantadinom; kod imunokompromitovanih osoba postotak može biti i viši ([Englund 1998](#)). Virus influence A (H3N2) rezistentan na lekove može se naći kod dece i odraslih tretiranih rimantadinom već 2 dana po otpočinjanju lečenja ([Hayden 1991](#)). Neki H5N1 sojevi odgovorni za humano oboljenje u jugoistočnoj Aziji rezistentni su na amantadin i rimantadin ([Peiris 2004](#), [Le 2005](#)), dok su izolati sojeva koji cirkulišu u Indoneziji i, skorije, u Kini, Mongoliji, Rusiji, Turskoj i Rumuniji osetljivi na amantadin ([Hayden 2005](#)).

Nedavno, adamantani su se našli pod izvesnim pritiskom, jer je otkriveno da 91% H3N2 virusa influence A, izolovanih iz obolelih u SAD tokom sadašnje sezone influence, sadrži zamenjenu aminokiselinu na poziciji 31 u M2 proteinu, što donosi rezistenciju na amantadin i rimantadin. Na osnovu ovih rezultata, Centar za kontrolu bolesti preporučio je da se ni amantadin, ni rimantadin ne koriste za lečenje ili profilaksu influence A u SAD do kraja sezone influence 2005-06 ([CDC 2006](#)). Neki autori predložili su da se primena amantadina i rimantadina generalno zabrani obeshrabri ([Jefferson 2006](#)).

Indikacije za primenu M2 inhibitora

Komparativne studije ukazuju da se rimantadin toleriše bolje nego amantadin u ekvivalentnim dozama ([Stephenson 2001](#)). Prednost amantadina je da je jeftin, 0.50€ dnevno u nekim evropskim zemljama, u poređenju sa rimantadinom koji staje 5€ dnevno i oseltamivrom koji staje 7€ dnevno.

Lečenje "klasične" humane influence

U nekomplikovanim slučajevima mirovanje (bed rest) uz adekvatnu hidrataciju je lečenje izbora kod većine adolescentnih i mladih odraslih bolesnika. Ako je potrebno, može se razmotriti lečenje acetilsalicilnom kiselinom (0,6-0,9 g svakih 3-4 sata) – glavobolja, febrilnost i mijalgija obično se povlače za nekoliko sati. Međutim, salicilati se moraju izbegavati kod dece od 18 godina i mlađih zbog udruženosti primene salicilata sa

Reyeovim sindromom. U ovim slučajevima, acetaminofen ili ibuprofen su uobičajene alternative.

Opstrukcija nosnih kanala može se lečiti sprejevima ili kapima, a kašalj vaporizacijom vode. Sredstva za smirivanje kašlja potrebna su samo kod manjeg broja obolelih. Posle smirivanja febrilnosti, važno je postepeno se vratiti normalnim aktivnostima. Ovo posebno važi za pacijente koji su imali teški oblik oboljenja.

Antibiotsko lečenje treba da bude rezervisano za lečenje sekundarne bakterijske pneumonije. Idealno bi lek izbora trebalo da bude određen na osnovu bojenja po Gramu i kultivacije respiratornih uzoraka. U svakodnevnoj praksi, međutim, etiologija se ne može uvek odrediti pa je lečenje empirijsko i koriste se antibakterijski lekovi efikasni protiv najčešćih patogena u tim okolnostima (naročito *S. pneumoniae*, *S. aureus* i *H. influenzae*).

U težim slučajevima, suportivna terapija podrazumeva kontrolu tečnosti i elektrolita i najzad dodatni kiseonik, intubaciju i asistiranu ventilaciju.

Za detaljnije informacije o lečenju humane H5N1 influence, videti dalje.

Antivirusno lečenje

Oseltamivir je indikovano za lečenje nekomplikovanog akutnog oboljenja izazvanog influenza infekcijom kod pacijenata starih godinu i više dana, koji imaju simptome ne duže od 3 dana. Preporučeno trajanje lečenja oseltamivirom je 5 dana (ali u teškim infekcijama može trajati duže). Sedmodnevna kura oseltamivira takođe je indikovana u profilaksi influence u istoj dobnoj grupi (Evropska Unija: ≥ 13 godina).

Zanamivir je indikovano u lečenju nekomplikovanog akutnog oboljenja izazvanog influenza infekcijom kod pacijenata od 7 i više godina, čiji simptomi ne traju duže od 2 dana. Sa izuzetkom dveju zemalja, zanamivir nije registrovan za profilaktičku primenu. Trajanje lečenja je obično 5 dana.

Rimantadin i amantadin su neefikasni protiv virusa influence B i stoga su indikovani za profilaksu i lečenje oboljenja izazvanog samo virusom influence A. Da bi se redukovala pojava virusa rezistentnih na antivirusne lekove, lečenje amantadinom i rimantadinom treba prekinuti čim je to klinički opravdano, obično nakon 3-5 dana lečenja ili u roku od 24 do 48 sati od nestanka simptoma i znakova ([CDC 2005](#)).

Treba imati na umu da je u SAD CDC preporučio da se ni amantadin, ni rimantadin ne koriste u lečenju i profilaksi influence A u SAD do kraja sezone gripa 2005-06 ([CDC 2006](#)).

Antivirusna profilaksa

Nekoliko studija je pokazalo da su inhibitori neuraminidaze efikasni u prevenciji klinički manifestne influence kod zdravih odraslih osoba izloženih bliskim kontaktima ([Hayden 2000](#), [Welliver 2001](#), [Hayden 2004](#)). Oni su takođe korišćeni u sezonskoj profilaksi ([Monto 1999](#), [Hayden 1999](#)). U svim ovim studijama inhibitori neuraminidaze su 70 do 90% efikasni u prevenciji klinički manifestnog oboljenja izazvanog infekcijom virusima influence A i B. Sa izuzetkom dveju zemalja, oseltamivir je jedini inhibitor neuraminidaze trenutno odobren za profilaktičku primenu. Amantadini se mogu razmatrati u profilaksi ako cirkuliše soj virusa influence A.

Kada se odlučuje o vremenu otpočinjanja i dužini trajanja antivirusne profilakse protiv influenza infekcije, moraju se uzeti u obzir cena i efikasnost, komplijansa (bolesnikovo poštovanje propisane terapije) i potencijalna neželjena dejstva, kao i vremenska usklađenost i trajanje profilakse. Da bi bili efikasni u sezonskoj profilaksi, lekovi se moraju uzimati tokom čitavog perioda izbijanja u nekoj zajednici, obično tokom 6

sedmica. Ovaj pristup nije efikasan u odnosu na cenu, naročito kada se upoređi sa godišnjim vakcinacijama (Patriarca 1989).

U pandemijskim okolnostima može biti još manje prilike za profilaksu ako sledeći pandemijski soj bude rezistentan na M2 inhibitore (kao što je bio slučaj sa određenim serotipovima H5N1 soja koji je cirkulisao u jugoistočnoj Aziji tokom 2004. i 2005. godine) i ako se nastavi loša snabdevenost inhibitorima neuraminidaze. U tom slučaju veći deo raspoloživog leka verovatno će biti rezervisan za lečenje, a profilaksa može biti ograničena na ciljne grupe sa povišenim rizikom od ekspozicije (zdravstveno osoblje, itd).

V situaciji pandemije bi lahko bilo še manj priložnosti za profilakso, če bo bodoči pandemični sev rezistenčen na inhibitorje M2 (kot je to primer pri nekaterih serotipih seva H5N1, ki je krožil po Jugovzhodni Aziji leta 2004 in 2005) in če bo preskrba z inhibitorji nevraminidaze še vedno nezadostna. Če se to zgodi, bo treba vsa zdravila, ki so na razpolago, rezervirati za zdravljenje, profilaksa pa bo omejena le na ciljne skupine, ki bodo imele povečano stopnjo tveganja (zdravstveno osebje in podobno).

U sezonskoj influenci profilaksu treba razmotriti u sledećim situacijama (prilagođeno iz [CDC 2005](#)):

- osobe sa povišenim rizikom koje su vakcinisane pošto je otpočela aktivnost influence
Kada se primenjuje vakcina protiv influence kada virusi gripa već cirkulišu, treba razmotriti hemioprofilaksu u trajanju od 2 sedmice za osobe sa povišenim rizikom. Deci mlađoj od 9 godina, koja prvi put primaju vakcinu protiv gripa, potrebno je 6 sedmica profilakse (tj. profilaksa tokom 4 sedmice posle prve doze vakcine i još 2 sedmice posle druge doze);
- osobe koje neguju one sa povišenim rizikom
Zdravstveno osoblje, ako je zaraženo virusom influence, može širiti bolest. Tokom vršne aktivnosti influence treba razmotriti profilaksu antivirusnim lekovima za nevakcinisane osobe koje imaju česte kontakte sa osobama sa povišenim rizikom. Osobe sa čestim kontaktima su radnici u bolnicama, ambulantama i ustanovama za hroničnu negu, članovi domaćinstva, patronažne sestre i dobrovoljci. Ako je izbijanje izazvano varijantnim sojem virusa influence koji se ne može kontrolisati vakcinom, treba razmotriti hemioprofilaksu za sve takve osobe, bez obzira na njihov vakcinacijski status;
- osobe sa deficitom imuniteta
Hemioprofilaksu treba razmotriti za osobe sa visokim rizikom kod kojih se očekuje neadekvatan humoralni odgovor na vakcinu protiv influence. U ovu kategoriju spadaju osobe inficirane HIV-om, posebno one sa uznapređovalom HIV bolešću;
- drugi
Hemioprofilaksa tokom cele sezone gripa ili tokom vršne aktivnosti može biti adekvatna za osobe sa visokim rizikom koje se ne mogu vakcinisati;
- ustanove za smeštaj osoba sa visokim rizikom
Postoji nekoliko nizova dokaza da profilaksa čitave institucije u staračkim domovima, primenjena što brže po detektovanju aktivnosti gripa, može biti vredan dodatak strategijama kontrole izbijanja oboljenja u institucijama (Peters 2001, Bowles 2002, [Monto 2004](#)). Kada dođe do potvrđenog ili suspektnog izbijanja gripa, treba dakle otpočeti hemioprofilaksu što je ranije moguće, primeniti je kod svih stanovnika ustanove, nezavisno od toga da li su primili vakcinu protiv influence tokom prethodne jeseni, i nastaviti minimum 2 sedmice. Ako nadzor pokaže da se novi slučajevi i dalje javljaju, hemioprofilaksu treba nastaviti do oko sedam dana po završetku izbijanja. Doze se određuju individualno. Hemioprofilaksu, takođe, treba ponuditi nevakcinisanom osoblju koje neguje osobe sa visokim rizikom. Profilaksu treba razmotriti za sve zaposlene, bez obzira da li su vakcinisani,

ako je izbijanje izazvano varijantnim sojem influence kojem vakcina nije odgovarajuće prilagođena.

Posebne situacije

Deca

Oseltamivir: deca uzrasta 1 do 12 godina eliminišu aktivni metabolit oseltamivir karboksilat brže nego starija deca i odrasli, što ima za posledicu nižu ekspoziciju leku. Povećanje doze na 2 mg/kg dvaput dnevno rezultuje ekspozicijom leku koja se može uporediti sa standardnih 1 mg/kg dvaput dnevno kod odraslih ([Oo 2001](#)). Deca od godinu dana starosti mogu efikasno da metabolišu i izlučuju oseltamivir (Oo 2003), ali kod mlađe dece primena oseltamivira je kontraindikovana ([FDA 2005](#)).

Zanamivir: u EU zanamivir je odobren za primenu kod dece uzrasta 12 i više godina (SAD: 7godina).

Amantadin, rimantadin: imajući na umu relativno nisku efikasnost i visok rizik od razvoja neželjenih dejstava od strane gastrointestinalnog trakta i CNS-a, autori ne preporučuju primenu amantadina, niti rimantadina kod dece.

Poremećena bubrežna funkcija

Oseltamivir:

Poluživot eliminacije iz terminalne plazme je 1.8 sati kod zdravih odraslih osoba. Kod pacijenata sa bubrežnim poremećajima klirens metabolita smanjuje se linearno sa klirensom kreatinina i prosečno iznosi 23 sata posle oralne primene kod osoba sa klirensom kreatinina <30 ml/min (Doucette 2001). Smanjenje doze na 75 mg jednom dnevno preporučuje se kod pacijenata sa klirensom kreatinina <30 ml/min (1,8 l/h) (He 1999); u profilaksi, preporučuje se doza od 75 mg svaki drugi dan. Ne postoje nikakve preporuke za doziranje kod lečenja i profilakse pacijenata na dijalizi.

Zanamivir: proizvođač izjavljuje da nema potrebe za prilagođavanje doze tokom petodnevne kure lečenja kako za pacijente sa blagim-do-umerenim, tako i za one sa teškim poremećajem bubrežne funkcije ([Relenza](#)).

Rimantadin: bubrežna insuficijencija rezultuje povišenim koncentracijama metabolita rimantadina u plazmi. Hemodijalizom se rimantadin ne otklanja. Kod pacijenata sa klirensom kreatinina <10 ml/min preporučuje se smanjenje doze na 100 mg/dan. Dodatne doze na dan dijalize nisu potrebne (Capparelli 1988). Kod pacijenata sa manje izraženom bubrežnom insuficijencijom i kod starih osoba potreban je nadzor zbog mogućih neželjenih dejstava.

Amantadin: za osobe starije od 60 godina i sa klirensom kreatinina <40 ml/min preporučuje se redukcija doze. Preporuke za doziranje amantadina na osnovu klirensa kreatinina nalaze se na uputstvu za upotrebu. Pacijente treba pažljivo nadzirati zbog mogućih neželjenih dejstava. U takvim slučajevima razmotriti dalju redukciju doze ili prestanak uzimanja leka. Amantadin se ne otklanja hemodijalizom.

Poremećena funkcija jetre

Oseltamivir: metabolizam oseltamivira nije kompromitovan kod pacijenata sa umerenim oštećenjem jetre, pa kod njih nije potrebno prilagođavanje doze (Snell 2005)

Zanamivir: nije proučavan kod osoba sa disfunkcijom jetre.

Rimantadin: za osobe sa teškom disfunkcijom jetre preporučuje se redukcija doze.

Amantadin: neželjena dejstva na amantadin kod pacijenata sa oboljenjima jetre vrlo se retko zapažaju.

Konvulzije

Konvulzije (ili konvulzijama slična aktivnost) retko se prijavljuju među pacijentima sa anamnezom o konvulzijama koji ne uzimaju antikonvulzivnu terapiju tokom primene amantadina i rimantadina.

Trudnoća

Svi gorepomenuti lekovi treba da se koriste tokom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus (Kategorija C u trudnoći).

Lečenje humane H5N1 influenzae

Iskustvo sa lečenjem H5N1 bolesti kod ljudi je ograničeno – do 8. marta 2006. godine Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) prijavljeno je 175 potvrđenih slučajeva ([WHO 2006](#)), a klinički izveštaji objavljeni do danas obuhvataju samo nekoliko pacijenata ([Yuen 1998](#), [Chan 2002](#), [Hien 2004](#), [Chotpitayasunondh 2005](#), [WHO 2005](#), [de Jong 2005](#)).

Izkušnje, pri zdravljenju bolesti povroćene s H5N1 pri ljudih, so bile zelo omejene do 8. 03. 2006, ko je bilo v SZO prijavljenih 175 potrjenih primerov bolesti ([WHO 2006](#)). Do tedaj objavljeni klinični podatki so se nanašali na le nekaj pacientov ([Yuen 1998](#), [Chan 2002](#), [Hien 2004](#), [Chotpitayasunondh 2005](#), [WHO 2005](#), [de Jong 2005](#)).

Na osnovu dosadasnjih podataka lečenje influenzae izazvane trenutno cirkulišućim H5N1 sojevima može se donekle razlikovati od lečenja „klasičnog“ gripa ([WHO 2006b](#)).

Međutim, treba imati na umu da su važeće preporuke preliminarne i da su modifikacije verovatne kako budu pristizali novi podaci:

- pacijenti sa suspektom H5N1 influencom treba brzo da prime inhibitor neuraminidaze zavisno od rezultata laboratorijskih ispitivanja ([WHO 2005](#));
- oseltamivir (Tamiflu[®]) trenutno se smatra lekom izbora;
- razmotriti povećanje doze oseltamivira kod teških oblika bolesti (150 mg dvaput dnevno u odraslih) i nastaviti lečenje tokom dužeg perioda (7-10 dana i duže) ([WHO 2005](#), [WHO 2006b](#));
- može se javiti rezistencija koja prethodi kliničkom pogoršanju ([de Jong 2005](#)).
- lečenje oseltamivirom može biti korisno čak i kad se započne čitavih 8 dana posle pojave simptoma, ako ima dokaza za nastavljenu replikaciju virusa ([WHO 2005](#), [de Jong 2005](#)).

Kortikosteroidi su često korišćeni sa nejednakim rezultatima. U jednoj seriji umrlo je šest od sedam pacijenata tretiranih kortikosteroidima ([Hien 2004](#)). Korišćeni su i ribavirin, interferon alfa i drugi imunomodulatorni lekovi, ali bez ubedljivih rezultata.

U teškim slučajevima ubrzo posle prijema može biti potrebna ventilacijska podrška i intenzivna nega ([Hien 2004](#), [Chotpitayasunondh 2005](#)).

Profilaksa transmisije

Čim se posumnja na slučaj humane H5N1 infekcije treba preduzeti mere predostrožnosti da se svede na minimum mogućnost nozokomijalnog širenja. Ako se potvrdi dijagnoza, moraju se identifikovati potencijalni kontakti indeksnog slučaja da bi se olakšala rana intervencija antivirusnim lekovima radi sniženja morbiditeta i mortaliteta i ograničavanja daljeg širenja oboljenja ([WHO 2004](#)).

Opšte mere za savladavanje zaraze

Mere za savladavanje zaraze uključuju primenu standardnih preventivnih mera dostrožnosti ([Garner 1996](#)) za sve pacijente koji se zbrinjavaju u bolnicama. Ako se na osnovu kliničkih karakteristika šumnja na dijagnozu H5N1 influenza infekcije, treba primenjivati dodatne preventivne mere dok se ne isključi ova dijagnoza.

Posebne mere za savladavanje zaraze

Virus influence prenosi se kapljicama i nukleusima finih kapljica (vazduhom). Moguća je i transmisija direktnim i indirektnim kontaktom. Iako trenutno nema dokaza da se H5N1 virus prenosi između ljudi, SZO preporučuje sledeće preventivne mere ([WHO 2004](#)):

- primena maski visoke efikasnosti uz mere sprečavanja širenja kapljica i kontakta;
- pacijenti treba da budu smešteni u sobu sa negativnim pritiskom;
- pacijente treba izolovati u jednokrevetnim sobama. Ako jednokrevetne sobe nisu raspoložive, grupisati pacijente odvojeno u posebno namenjene višekrevetne sobe ili bolnička odeljenja;
- između bolesničkih kreveta mora biti razmak od najmanje 1 m, a poželjno je da budu i razdvojeni fizičkom barijerom (npr. zavesom).

Da bi se zaštili zdravstveni radnici (ZR) i drugo bolničko osoblje, treba sprovesti sledeće mere ([WHO 2004](#)):

- zdravstveni radnici (ZR) treba da se štite maskom visoke efikasnosti (evropski respiratori sa odobrenjem CE ili američke maske N-95, sa odobrenjem NIOSH), mantilom, štitnikom za lice ili naočarima, rukavicama. Nedavno je razjašnjena primena maski od strane zdravstvenih radnika u uslovima pandemije ([WHO 2005b](#)). Hirurška maska, kada se dosledno primenjuje, može takođe smanjiti rizik od infekcije, ali ne značajno ([Loeb 2004](#));
- ograničiti broj ZR koji imaju direktan kontakt sa pacijentima; ovi ZR ne bi trebalo da se staraju o drugim pacijentima;
- broj drugih radnika bolnice (npr. čistača, laboratorijskog osoblja) sa pristupom okruženju ovakvih pacijenata treba takođe ograničiti;
- određeni ZR treba da budu odgovarajuće obučeni u sprovođenju mera sprečavanja pri savladavanju zaraze. Ograničiti broj posetilaca, obezbediti im odgovarajuću ličnu zaštitnu opremu i poučiti ih njenoj primeni;
- naložiti ZR u direktnom kontaktu sa pacijentima da mere svoju temperaturu dvaput dnevno i prijave svaku febrilnu epizodu bolničkim vlastima. ZR koji imaju temperaturu $>38^{\circ}\text{C}$ i koji su u direktnom kontaktu sa pacijentima treba odmah lečiti;
- ordinirati postekspozicijsku profilaksu (npr., oseltamivir 75 mg dnevno oralno tokom 7 dana) svakom ZR koji je imao potencijalni kontakt sa pacijentovim kapljicama, a da nije imao odgovarajuću ličnu zaštitnu opremu;
- ZR koji se ne osećaju dobro ne smeju biti uključeni u direktnu negu bolesnika jer su osetljiviji i postoji veća verovatnoća da se kod njih razvije teška klinička slika kada se izlože virusima influence A (H5N1);
- adekvatno uklanjati otpatke smeštajući ih u zapečaćene nepropustljive kese koje treba da budu jasno obeležene kao „biohazard“ i koje se spaljuju. Rublje i materijal koji se ponovo upotrebljava, a koji je bio u kontaktu sa pacijentima, treba posebno odlagati i mora se dezinfikovati.

Aktivno traženje kontakata

Identifikovati kontakte, kao i osobe koje su mogle biti izložene zajedničkom izvoru infekcije. Kontakti su osobe koje su delile određenu sredinu (domaćinstvo, šira porodica, bolnica ili druga institucija za smeštaj, vojne kasarne, rekreacioni kampovi) sa osobom kod koje se razmatra dijagnoza influence A(H5N1) dok je ta osoba bila u infektivnom periodu (tj. jedan dan pre pojave simptoma do 7 dana posle pojave simptoma, ili do

dana koji su odredile nacionalne zdravstvene vlasti, ili do dana navedenog u odeljku „Politika otpusta“) ([WHO 2004](#)).

Ova lica moraju biti pod nadzorom 7 dana po poslednjoj ekspoziciji navedenom pacijentu, ili zajedničkom izvoru i treba im naložiti da dvaput dnevno mere temperaturu. Ako osoba pod nadzorom razvije febrilnost ($>38^{\circ}\text{C}$) i kašalj ili dispnoju, treba je odmah lečiti ([WHO 2004](#)).

Politika otpusta

SZO preporučuje da preventivne mere za odrasle pacijente treba da se sprovede još 7 dana po prestanku febrilnosti. Prethodna istraživanja humane influence pokazala su da deca mlađa od 12 godina mogu izlučivati virus 21 dan po početku bolesti. Zato mere kontrole infekcije za decu idealno treba da ostanu na snazi tokom ovog perioda ([WHO 2004](#)).

Gde to nije izvodljivo (zbog nedostatka lokalnih resursa), porodica se mora podučiti merama lične higijene i kontrole infekcije (tj. pranje ruku i korišćenje papirne ili hirurške maske kraj deteta koje još kašlje). Deca ne treba da pohađaju školu tokom ovog perioda ([WHO 2004](#)).

Profilaksa u toku pandemije

Postoje dokazi da su suzbijanje i eliminacija neočekivanog pretećeg pandemijskog soja virusa gripa na mestu njegovog nastanka može da se mogući primenom kombinacije antivirusne profilakse i mera socijalne distance ([Ferguson 2005](#)). Autori su primenili simulacijski model transmisije influence u jugoistočnoj Aziji da bi procenili potencijalnu efikasnost ciljane masovne profilaktičke primene antivirusnih lekova, i predvideli su da bi zaliha od 3 miliona kura antivirusnih lekova trebala biti dovoljna za eliminaciju.

SZO je nedavno počela da stvara međunarodnu zalihu antivirusnih lekova koji bi se dostavili u region gde se pojavljuje pandemija influence ([WHO 20000824](#)). Ako se pandemija ne može suzbiti na njenom izvoru, brza intervencija bi mogla bar da uspori širenje u međunarodnim razmerama i da omogući dobijanje dragocenog vremena. Da bi ova strategija delovala, za postizanje visoke verovatnoće uspeha potrebno je zadovoljiti niz ključnih kriterijuma ([Ferguson 2005](#)):

1. brza identifikacija originalnog klastera, grupe obolelih,
2. brza, osetljiva detekcija slučajeva i doprema leka ciljnim grupama, po mogućnosti u roku od 48 sati od pojave obolevanja,
3. efikasno dopremanje leka velikom delu ciljane populacije, poželjno $>90\%$,
4. dovoljne zalihe lekova, poželjno 3 miliona i više kura oseltamivira (SZO se trenutno oslobađa ove zalihe),
5. saradnja stanovništva u sprovođenju strategije suzbijanja i posebno u svim uvedenim merama socijalnog distanciranja,
6. međunarodna saradnja u razvoju politike, u sprovođenju epidemiološkog nadzora i primeni strategije suzbijanja.

Treba naglasiti da je ideja zaustavljanja pandemije na njenom izvoru ili odlaganja njenog međunarodnog širenja atraktivna, ali još netestirana hipoteza. Za sada, nikakav napor nije učinjen da se izmeni prirodni tok pandemije kada se ona pojavi u ljudskoj populaciji. Postoje i značajni logistički problemi vezani za dopremanje lekova velikim populacijama. Uz to, prvi pandemijski virusni sojevi ne moraju biti visoko kontagiozni, a virus može biti ograničen na malo geografsko područje. Ima previše „ako“, a ishod je sve samo ne izvestan. Ipak, imajući na umu potencijalno katastrofalne posledice pandemije influence,

strategija SZO na stvaranju zaliha antivirusnih lekova za brzu i ranu intervenciju je jedan od dragocenih delova planiranja pripravnosti za globalnu pandemiju.

Zaključak

Uvođenje inhibitora neuraminidaze bilo je važan korak za efikasniju kontrolu humane influenza infekcije. Danas su inhibitori neuraminidaze jedini lekovi koji deluju protiv izolovanih visokopatogenih virusa ptičjeg gripa kod ljudi. Međutim, izveštaji o visokorezistentnim H5N1 sojevima podvlače iskustvo koje smo imali sa drugim virusnim infekcijama, kao što je HIV, da nikad nemamo dovoljno lekova da bismo lečili naše pacijente i uvek će nam trebati novi i bolji. Pred nama leže veliki naponi na stvaranju još lekova i možda supervakcina koje uključuju antigene koji postoje u svim podtipovima virusa influence, koje se ne menjaju iz godine u godinu, i koje mogu biti na raspolaganju čitavoj svetskoj populaciji (Osterholm 2005). Ovi naponi biće skupi, ali jedino u pogledu novca; ništa u poređenju sa gubitkom života zbog sledeće pandemijom influence.

Literatura

1. Air GM, Laver WG. The neuraminidase of influenza virus. *Proteins* 1989; 6: 341-56. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2482974>
2. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12493796> - Full text at <http://jac.oxfordjournals.org/cgi/content/full/51/1/123>
3. Bean WJ, Threlkeld SC, Webster RG. Biologic potential of amantadine-resistant influenza A virus in an avian model. *J Infect Dis* 1989; 159: 1050-6. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2723453>
4. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11982659>
5. Bryson YJ, Monahan C, Pollack M, Shields WD. A prospective double-blind study of side effects associated with the administration of amantadine for influenza A virus prophylaxis. *J Infect Dis* 1980; 141: 543-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7373087>
6. Butler D. Wartime tactic doubles power of scarce bird-flu drug. *Nature* 2005; 438: 6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16267514>
7. Capparelli EV, Stevens RC, Chow MS, Izard M, Wills RJ. Rimantadine pharmacokinetics in healthy subjects and patients with end-stage renal failure. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 536-41. <http://amedeo.com/lit.php?id=3365917>
8. Carr J, Ives J, Kelly L, et al. Influenza virus carrying neuraminidase with reduced sensitivity to oseltamivir carboxylate has altered properties in vitro and is compromised for infectivity and replicative ability in vivo. *Antiviral Res* 2002; 54: 79-88. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12062393>
9. CDC 1999 - Centers for Disease Control. Neuraminidase inhibitors for treatment of influenza A and B infections. *MMWR Recomm Rep* 1999; 48: 1-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10632443> - Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr4814a1.htm>
10. CDC 2005 - Centers for Disease Control. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1-40. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16086456> - Full text at <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5408a1.htm>

11. CDC 2006. CDC Recommends against the Use of Amantadine and Rimantadine for the Treatment or Prophylaxis of Influenza in the United States during the 2005-06 Influenza Season. Available from <http://www.cdc.gov/flu/han011406.htm> - Accessed 13 February 2006.
12. Chan PK. Outbreak of avian influenza A(H5N1) virus infection in Hong Kong in 1997. *Clin Infect Dis* 2002; 34: Suppl 2: Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11938498> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v34nS2/010992/010992.html>
13. Chotpitayasunondh T, Ungchusak K, Hanshaoworakul W, et al. Human disease from influenza A (H5N1), Thailand, 2004. *Emerg Infect Dis* 2005; 11: 201-9. Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol11no02/04-1061.htm>
14. Clover RD, Crawford SA, Abell TD, Ramsey CN Jr, Glezen WP, Couch RB. Effectiveness of rimantadine prophylaxis of children within families. *Am J Dis Child* 1986; 140: 706-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=3521258>
15. Colman PM, Varghese JN, Laver WG. Structure of the catalytic and antigenic sites in influenza virus neuraminidase. *Nature* 1983; 303: 41-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=6188957>
16. Cooper NJ, Sutton AJ, Abrams KR, Wailoo A, Turner D, Nicholson KG. Effectiveness of neuraminidase inhibitors in treatment and prevention of influenza A and B: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ* 2003; 326: 1235. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12791735> - Full text at <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/326/7401/1235>
17. Dawkins AT Jr, Gallager LR, Togo Y, Hornick RB, Harris BA. Studies on induced influenza in man. II. Double-blind study designed to assess the prophylactic efficacy of an analogue of amantadine hydrochloride. *JAMA* 1968; 203: 1095-9. <http://amedeo.com/lit.php?id=4870515>
18. de Jong MD, Tran TT, Truong HK, et al. Oseltamivir resistance during treatment of influenza A (H5N1) infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 2667-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16371632> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2667>
19. Demicheli V, Jefferson T, Rivetti D, Deeks J. Prevention and early treatment of influenza in healthy adults. *Vaccine* 2000; 18: 957-1030. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10590322>
20. Diggory P, Fernandez C, Humphrey A, Jones V, Murphy M. Comparison of elderly people's technique in using two dry powder inhalers to deliver zanamivir: randomised controlled trial. *BMJ* 2001; 322: 577-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11238150> - Full text at <http://bmj.bmjournals.com/cgi/content/full/322/7286/577>
21. Dolin R, Reichman RC, Madore HP, Maynard R, Linton PN, Webber-Jones J. A controlled trial of amantadine and rimantadine in the prophylaxis of influenza A infection. *N Engl J Med* 1982; 307: 580-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7050702>
22. Doucette KE, Aoki FY. Oseltamivir: a clinical and pharmacological perspective. *Expert Opin Pharmacother* 2001; 2: 1671-83. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11825310>
23. Englund JA, Champlin RE, Wyde PR, et al. Common emergence of amantadine- and rimantadine-resistant influenza A viruses in symptomatic immunocompromised adults. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 1418-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9636873> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/cgi-bin/resolve?CIDv26p1418PDF>
24. FDA - Food & Drug Administration. FDA Approves Tamiflu for Prevention of Influenza in Children Under Age 12. Accessed on 8 January 2006 from <http://www.fda.gov/bbs/topics/news/2005/NEW01285.html>

25. Ferguson NM, Cummings DA, Cauchemez S, et al. Strategies for containing an emerging influenza pandemic in Southeast Asia. *Nature* 2005; 437: 209-14. Epub 2005 Aug 3. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16079797>
26. Freund B, Gravenstein S, Elliott M, Miller I. Zanamivir: a review of clinical safety. *Drug Saf* 1999; 21: 267-81. <http://amedeo.com/lit.php?id=10514019>
27. Garner JS, and the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. Part II. Recommendations for isolation precautions in hospitals. *Am J Infect Control* 1996; 24: 32-52. Full text at http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/gl_isolation_ptII.html
28. Hay AJ, Wolstenholme AJ, Skehel JJ, Smith MH. The molecular basis of the specific anti-influenza action of amantadine. *EMBO J* 1985; 4: 3021-4. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=4065098> - Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=4065098>
29. Hayden FG, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Oakes MG, Soo W. Emergence and apparent transmission of rimantadine-resistant influenza A virus in families. *N Engl J Med* 1989; 321: 1696-702. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=2687687>
30. Hayden FG, Sperber SJ, Belshe RB, Clover RD, Hay AJ, Pyke S. Recovery of drug-resistant influenza A virus during therapeutic use of rimantadine. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35: 1741-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1952841> - Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=1952841>
31. Hayden FG, Osterhaus AD, Treanor JJ, et al. Efficacy and safety of the neuraminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza virus infections. *N Engl J Med* 1997; 337: 874-80. <http://amedeo.com/lit.php?id=9302301> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/337/13/874>
32. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10536125> - Full text <http://content.nejm.org/cgi/content/full/341/18/1336>
33. Hayden FG, Gubareva LV, Monto AS, et al. Inhaled zanamivir for the prevention of influenza in families. Zanamivir Family Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 1282-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11058672> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/343/18/1282>
34. Hayden FG. Perspectives on antiviral use during pandemic influenza. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001; 356: 1877-84. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11779387> - Full text at <http://www.influenzareport.com/link.php?id=11>
35. Hayden FG, Belshe R, Villanueva C, et al. Management of influenza in households: a prospective, randomized comparison of oseltamivir treatment with or without postexposure prophylaxis. *J Infect Dis* 2004; 189: 440-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14745701> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v189n3/31422/31422.html>
36. Hayden F, Klimov A, Tashiro M, et al. Neuraminidase inhibitor susceptibility network position statement: antiviral resistance in influenza A/H5N1 viruses. *Antivir Ther* 2005; 10: 873-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16430192>
37. Hedrick JA, Barzilai A, Behre U, et al. Zanamivir for treatment of symptomatic influenza A and B infection in children five to twelve years of age: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 410-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10819336>
38. Herlocher ML, Truscon R, Elias S, et al. Influenza viruses resistant to the antiviral drug oseltamivir: transmission studies in ferrets. *J Infect Dis* 2004; 190: 1627-30. Epub 2004 Sep 28. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15478068> - Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/45/4/1216>
39. Holsinger LJ, Nichani D, Pinto LH, Lamb RA. Influenza A virus M2 ion channel protein: a structure-function analysis. *J Virol* 1994; 68: 1551-63. Abstract:

- <http://amedeo.com/lit.php?id=7508997> - Full text at
<http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?pubmedid=7508997>
40. Ives JA, Carr JA, Mendel DB, et al. The H274Y mutation in the influenza A/H1N1 neuraminidase active site following oseltamivir phosphate treatment leave virus severely compromised both in vitro and in vivo. *Antiviral Res* 2002; 55: 307-17. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12103431>
 41. Jefferson T, Demicheli V, Rivetti D, Jones M, Di Pietrantonj C, Rivetti A. Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review. *Lancet* 2006; 367: 303-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16443037>
 42. Kaiser L, Wat C, Mills T, Mahoney P, Ward P, Hayden F. Impact of oseltamivir treatment on influenza-related lower respiratory tract complications and hospitalizations. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1667-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12885681> - Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/content/abstract/163/14/1667>
 43. Kawai N, Ikematsu H, Iwaki N, et al. Factors influencing the effectiveness of oseltamivir and amantadine for the treatment of influenza: a multicenter study from Japan of the 2002-2003 influenza season. *Clin Infect Dis* 2005; 40: 1309-16. Epub 2005 Mar 16. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15825034>
 44. Kiso M, Mitamura K, Sakai-Tagawa Y, et al. Resistant influenza A viruses in children treated with oseltamivir: descriptive study. *Lancet* 2004; 364: 759-65. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15337401>
 45. Leneva IA, Goloubeva O, Fenton RJ, Tisdale M, Webster RG. Efficacy of zanamivir against avian influenza A viruses that possess genes encoding H5N1 internal proteins and are pathogenic in mammals. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 1216-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11257037> - Full text at
 46. Li KS, Guan Y, Wang J, et al. Genesis of a highly pathogenic and potentially pandemic H5N1 influenza virus in eastern Asia. *Nature* 2004; 430: 209-13. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15241415>
 47. Le QM, Kiso M, Someya K, et al. Avian flu: isolation of drug-resistant H5N1 virus. *Nature* 2005; 437: 1108. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16228009>
 48. Loeb M, McGeer A, Henry B, et al. SARS among critical care nurses, Toronto. *Emerg Infect Dis* 2004; 10: 251-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15030692> - Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol10no2/03-0838.htm>
 49. Matrosovich MN, Matrosovich TY, Gray T, Roberts NA, Klenk HD. Neuraminidase is important for the initiation of influenza virus infection in human airway epithelium. *J Virol* 2004; 78: 12665-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15507653> - Full text at <http://jvi.asm.org/cgi/content/full/78/22/12665>
 50. McKimm-Breschkin J, Trivedi T, Hampson A, et al. Neuraminidase sequence analysis and susceptibilities of influenza virus clinical isolates to zanamivir and oseltamivir. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 2264-72. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12821478> - Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/abstract/47/7/2264>
 51. McNicholl IR, McNicholl JJ. Neuraminidase inhibitors: zanamivir and oseltamivir. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 57-70. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11197587>
 52. Mishin VP, Hayden FG, Gubareva LV. Susceptibilities of antiviral-resistant influenza viruses to novel neuraminidase inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 4515-20. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16251290> - Full text at <http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?tool=pubmed&pubmedid=16251290>
 53. Moscona A. Oseltamivir resistance - disabling our influenza defenses. *N Engl J Med* 2005; 353: 2633-6. <http://amedeo.com/lit.php?id=16371626> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2633> - Audio at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/25/2633/DC1>

54. Monto AS, Fleming DM, Henry D, et al. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10395837> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/JID/journal/issues/v180n2/990003/990003.html>
55. Monto AS, Gravenstein S, Elliott M, Colopy M, Schweinle J. Clinical signs and symptoms predicting influenza infection. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3243-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11088084> - Full text at <http://archinte.ama-assn.org/cgi/reprint/160/21/3243>
56. Monto AS, Robinson DP, Herlocher ML, Hinson JM Jr, Elliott MJ, Crisp A. Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999; 282: 31-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10404908> - Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/282/1/31>
57. Monto AS, Rotthoff J, Teich E, et al. Detection and control of influenza outbreaks in well-vaccinated nursing home populations. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 459-64. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15356805> - Full text at <http://www.journals.uchicago.edu/CID/journal/issues/v39n4/33140/33140.html>
58. Moscona A. Neuraminidase inhibitors for influenza. *N Engl J Med* 2005; 353: 1363-73. <http://amedeo.com/lit.php?id=16192481> - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/353/13/1363>
59. Nicholson KG, Aoki FY, Osterhaus AD, et al. Efficacy and safety of oseltamivir in treatment of acute influenza: a randomised controlled trial. Neuraminidase Inhibitor Flu Treatment Investigator Group. *Lancet* 2000; 355: 1845-50. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10866439>
60. Osterholm MT. Preparing for the next pandemic. *N Engl J Med* 2005; 352: 1839-42. Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/full/352/18/1839>
61. Peiris JS, Yu WC, Leung CW, et al. Re-emergence of fatal human influenza A subtype H5N1 disease. *Lancet* 2004; 363: 617-9. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=14987888>
62. 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. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11555062>
63. Relenza (zanamivir for inhalation). Research Triangle Park, NC: GlaxoSmithKline, 2003 (package insert). Accessed from <http://www.InfluenzaReport.com/link.php?id=5>
64. Smorodintsev AA, Zlydnikov DM, Kiseleva AM, Romanov JA, Kazantsev AP, Rumovsky VI. Evaluation of amantadine in artificially induced A2 and B influenza. *JAMA* 1970; 213: 1448-54. <http://amedeo.com/lit.php?id=4915518>
65. Snell P, Dave N, Wilson K, et al. Lack of effect of moderate hepatic impairment on the pharmacokinetics of oral oseltamivir and its metabolite oseltamivir carboxylate. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 59: 598-601. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15842560>
66. Stephenson I, Nicholson KG. Influenza: vaccination and treatment. *Eur Respir J* 2001; 17: 1282-93. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11491177> - Full text at <http://erj.ersjournals.com/cgi/content/full/17/6/1282>
67. Sugrue RJ, Hay AJ. Structural characteristics of the M2 protein of influenza A viruses: evidence that it forms a tetrameric channel. *Virology* 1991; 180: 617-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1989386>
68. Symmetrel (package insert). Endo Pharmaceuticals Inc., Chadds Ford, 2003. <http://influenzareport.com/link.php?id=6>
69. Tai CY, Escarpe PA, Sidwell RW, et al. Characterization of human influenza virus variants selected in vitro in the presence of the neuraminidase inhibitor GS 4071. *Antimicrob Agents Chemother* 1998; 42: 3234-41. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9835519> - Full text at <http://aac.asm.org/cgi/content/full/42/12/3234?pmid=9835519>

70. Tamiflu (package insert). Gilead Sciences, Foster City, 2005. Accessed on 8 January 2005 from <http://www.rocheusa.com/products/tamiflu/pi.pdf>
71. 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. US Oral Neuraminidase Study Group. JAMA 2000; 283: 1016-24. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=10697061> - Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/full/283/8/1016>
72. Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV, et al. Characterization of the reconstructed 1918 Spanish influenza pandemic virus. Science 2005; 310: 77-80. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16210530>
73. Tumpey TM, Garcia-Sastre A, Mikulasova A, et al. Existing antivirals are effective against influenza viruses with genes from the 1918 pandemic virus. Proc Natl Acad Sci U S A 2002; 99: 13849-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=12368467> - Full text at <http://www.pnas.org/cgi/content/full/99/21/13849>
74. Van Borm S, Thomas I, Hanquet G, et al. Highly pathogenic H5N1 influenza virus in smuggled Thai eagles, Belgium. Emerg Infect Dis 2005; 11: 702-5. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=15890123> - Full text at <http://www.cdc.gov/ncidod/EID/vol11no05/05-0211.htm>
75. Van Voris LP, Betts RF, Hayden FG, Christmas WA, Douglas RG Jr. Successful treatment of naturally occurring influenza A/USSR/77 H1N1. JAMA 1981; 245: 1128-31. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7007668>
76. Varghese JN, Epa VC, Colman PM. Three-dimensional structure of the complex of 4-guanidino-Neu5Ac2en and influenza virus neuraminidase. Protein Sci 1995; 4: 1081-7. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=7549872> - Full text at <http://www.proteinscience.org/cgi/content/abstract/4/6/1081>
77. Varghese JN, McKimm-Breschkin JL, Caldwell JB, Kortt AA, Colman PM. The structure of the complex between influenza virus neuraminidase and sialic acid, the viral receptor. Proteins 1992; 14: 327-32. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=1438172>
78. Welliver R, Monto AS, Carewicz O, et al. Effectiveness of oseltamivir in preventing influenza in household contacts: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285: 748-54. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11176912> - Full text at <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/285/6/748>
79. Whitley RJ, Hayden FG, Reisinger KS, et al. Oral oseltamivir treatment of influenza in children. Pediatr Infect Dis J 2001; 20: 127-33. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=11224828>
80. WHO 20000824. Donation of three million treatments of oseltamivir to WHO will help early response to an emerging influenza pandemic. <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2005/pr36/en/index.html> - Access 14 January 2006.
81. WHO 2004. WHO interim guidelines on clinical management of humans infected by influenza A (H5N1). Available from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/guidelines/clinicalmanage/en/index.html - accessed on 14 January 2006.
82. WHO 2005. The Writing Committee of the World Health Organization. Avian influenza A (H5N1) infection in humans. N Engl J Med 2005; 353: 1374-85. - Full text at <http://content.nejm.org/cgi/content/extract/353/13/1374>
83. WHO 2005b. Use of masks by health-care workers in pandemic settings. Available from <http://www.who.int/entity/csr/resources/publications/influenza/Mask%20Clarification1011.pdf> - Accessed on 14 January 2006.
84. WHO 2006. Cumulative Number of Confirmed Human Cases of Avian Influenza A/(H5N1) Reported to WHO. Accessed on 10 March 2006 from http://www.who.int/csr/disease/avian_influenza/country/cases_table_2006_03_08/en/index.html

85. Wingfield WL, Pollack D, Grunert RR. Therapeutic efficacy of amantadine HCl and rimantadine HCl in naturally occurring influenza A2 respiratory illness in man. *N Engl J Med* 1969; 281: 579-84. <http://amedeo.com/lit.php?id=4897137>
86. Yen HL, Monto AS, Webster RG, Govorkova EA. Virulence may determine the necessary duration and dosage of oseltamivir treatment for highly pathogenic A/Vietnam/1203/04 influenza virus in mice. *J Infect Dis* 2005; 192: 665-72. Epub 2005 Jul 15. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=16028136>
87. Yuen KY, Chan PK, Peiris M, et al. Clinical features and rapid viral diagnosis of human disease associated with avian influenza A H5N1 virus. *Lancet* 1998; 351: 467-71. Abstract: <http://amedeo.com/lit.php?id=9482437> - Full text at <http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140673698011829/fulltext>