



## Zanamivir, Enfluenza Tedavisinde Yeni Bir İlaç

Özdemir Gülesen\*

**ÖZET.** Enfluenza insanlar için en önemli hastalıklardan birisidir. Enfluenza enfeksiyonu her yıl tüm dünyada anlamlı derecede mortalite ve morbidite nedenidir. Enfluenzanın özel tedavisi yoktur. Enfluenza virüsünün yüksek mutasyon yeteneği nedeniyle bağışıklama çalışmaları tam başarılı olmamaktadır. Üç kıtada yapılan araştırmalar yeni ilaç olan zanamivir'in hastalığın ilk üç günü içinde alınrsa yararlı olacağı bildirilmiştir.

**Anahtar Kelimeler .Enfluenza .Zanamivir.**

### Zanamivir A New Drug in Treatment of Influenza

**SUMMARY.** Influenza is one of very important diseases of human beings. Influenza infection causes significant morbidity and mortality each year all over the World. There is not specific treatment of influenza. Because of high mutation ability of influenza virus, immunization effort are not properly successful. The studies made in three continents for treatment of influenza have revealed that new drug zanamivir will be beneficial if taken in the first three days of illness.

**Key Words .Influenza .Relenza .Zanamivir.**

Enfluenza enfeksiyonları dünyanın her yöresinde, her yıl anlamlı derecede hastalık ve ölüm nedeni oluşturmaktadır. Amerika Hastalık Kontrol Merkezi, Amerika Birleşik Devletlerinde 122 kentte 1998-1999 enfluenza mevsiminde, ardışık 12 hafta içinde enflüenza ölüm oranının epidemiyi eşittiğini bildirmiştir. Ülkemizde de enflüenza sık, sık salgınlar yapmakta, önemli oranda işgücü kaybına neden olmaktadır. Enflüenza bildirimlerinin çoğu üst solunum yolları enfeksiyonları içinde kayıp olmaktadır.

Günümüzde enfluenzaya karşı etkili bir tedavi yöntemi yoktur. Enfluenza A'nın tedavisinde 1993 yılından beri amantadine ve rimantadine adlı iki ilaç kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların etkileri çok sınırlıdır ve bu yüzden yeni ilaçların bulunması için çalışmalar sürdürülmektedir. Diğer yandan enfluenza virusu mutasyon yeteneği çok fazla olan bir virüstür. Son yıllarda yalnızca kuşları enfekte ettiği bilinen diğer bir enfluenza virusu suşunun insanlarda da hastalık yaptığı saptanmıştır. Yine Hong Kong'da Mayıs - Aralık 1997 tarihleri arasında enfluenza virusunun HSN1 suşu'nun ciddi hastalıklar yaptığı belirlenmiştir.

Yeni virus suşları ile oluşan enfeksiyonların artışı ve pandemi yapacak şekilde yayılması halk sağlığını tehdit etmekte ve halk sağlıkçılarını endişelendirmektedir. Bu nedenledir ki yeni tedavi

yöntemlerinin araştırılması ve uygulamaya sokulması gereklidir. Bu yeni tedavi yönteminin enfluenza A ve enfluenza B suşlarına karşı antiviral etkisi olması ve piyasada mevcut ilaçlardan daha az yan etkisi olması gerekir.

Son yıllarda neuroaminidase inhibitörlerinden olan zanamivir enfluenza tedavisinde yeni bir antiviral ajan olarak sunulmuştur. Zanamivir'in klinik etkisini belirlemek için Amerika Birleşik Devletleri, Yeni Zelanda, Avustralya, Güney Afrika ve Avrupa'da 6000 kişide kontrollü klinik deney yapılmıştır.

Bu çalışmalarda zanamivir verilen enflüenzalı hastalarda ateş, baş ağrısı, kas ağrıları, öksürük ve boğaz ağrıları gibi enfluenza semptomlarında kısa zamanda azalmalar olduğu bildirilmiştir. Avustralya, Yeni Zelanda, Güney Afrika'da yapılan çalışmalarda da zanamivir'in hastalık tedavisinde plaseboya göre anlamlı derecede etkili olduğu bildirilirken, Amerika Birleşik Devletlerindeki çalışmada anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir<sup>1</sup>.

Zanamivir'in hastalık belirtilerinin başladığı ilk iki gün içinde verilirse çok etkili, yüksek ateş ve ciddi semptomlar çıktıktan sonra verilirse daha az etkili olduğu bildirilmiştir<sup>1</sup>.

Klinik deney sonuçlarına göre zanamivir verilen hastalarda belirtiler, hastalık süre ve şiddetinin plasebo verilenlere göre 1- 2.5 gün daha hızlı azaldığı, hastalık başlamasından itibaren 36 saat için-

\* Prof. Dr.; Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Halk Sağlığı Anabilim Dalı



de ilaç alındığında yüksek risk grubunu oluşturan ve özellikle solunum ve kalp ve dolaşım sistemi hastalıkları olan yaşlı kişilerde belirtilerin plaseboya göre 1.5- 2.5 gün içinde azaldığı ve hastaların çoğunda ilacın iyi derecede tolere edildiği bildirilmiştir. İlacın en çok görülen yan etkilerinin (Hastaların % 3.0'ünde) ishal, bulantı, nazal belirti ve bulgular ile baş ağrısı olduğu bildirilmiştir<sup>2,3,4</sup>.

Zanamivir'in enflenzaya karşı koruma durumunu ölçmek için Amerika Birleşik Devletleri Michigan'da 18-69 yaş grubunda 1997 kişide kontrollü çift yanlı kör deneyler yapılmıştır. Denekler rast gele örnekleme ile 554 plasebo, 553 çalışma grubuna ayrılmış ve çalışma grubuna zanamivir verilerek bir yıl izlenmiştir. Sonuçta zanamivir grubunun % 67.0 oranında koruma sağladığı bildirilmiştir (% 95 güvenlilik aralığı % 39 - % 83 ve  $p < 0.001$ )<sup>5,6</sup>.

Bu bulgular zanamivir'in korunmada da kullanılabilirliğini işaret etmektedir.

Amerikan Besin ve İlaç Yönetimi zanamivir'in 12 yaşından büyüklerde görülen komplikasyonsuz enfluenza olgularının tedavisinde kullanılmasını onaylamıştır.

#### Zanamivir'in Etkileme Mekanizması:

Zanamivir neuroaminidase inhibitörler diye adlandırılan bileşiklerin yeni sınıfına ait enflüenza virusleri için bir selektif, potent neuroaminidase inhibitörüdür. Neuroaminidase yeni virus partiküllerinin enfekte hücreye tutulmasını sağlayan bağları kıran bir enzimdir. Bağlar bir kere kırılınca yeni virusler diğer hücreleri de enfekte etmek için serbest kalır ve enfeksiyonu yayar. Zincirin kırılmasının durdurulması yeni viruslerin serbest kalmasını önler ve enfeksiyonun solunum sistemi içinde yayılması önlenmiş olur<sup>7,8</sup>.

Eflenzaya karşı kullanılan ilaçların tedavi etkileri genellikle hastalığın kendine özgü durumu ve virusun sık, sık mutasyon yapma yeteneği nedeniyle çok düşüktür. Yeni tedavinin küçük bir başarıyla etki sağlaması bile, toplum ve halk sağlığı açısından yararlı olacaktır.

Zanamivir'in farklı etkileme mekanizması olduğu ve toplumda çok yaygın olarak bulunan hem enfluenza A ve hem de enfluenza B'ye karşı etkili olması nedeniyle halk sağlığı bakımından avantajlı olduğu bildirilmektedir<sup>9</sup>.

#### Viral Resistans:

İlacın uygulamaya başlamasından günümüze kadar ilaca karşı her hangi bir dirençliliğin oluşmadığı bildirilmiştir. Ancak klinik uygulama için enzim aktivitesine dayalı klinik deneylerle viral resistansın ölçülmesi çalışmaları yeterli olmadığı, in vitro olarak bir çok çoklu pasajdan sonra da resistans oluştuğu bildirilmiştir. Zanamivir'e karşı viral duyarlılığı ve dirençliliği belirlemek için doku kültürü çalışmaları ve surveyans programları sürdürülmek-

tedir. Enfluenza B enfeksiyonuna tutulmuş ve iki hafta zanamivir preparatı alan bir hastada resistansın ortaya çıktığı gözlenmiştir. Konu ile ilgili çalışmaların sürdürüldüğü bildirilmiştir<sup>2</sup>.

#### Hastaya Öneriler:

Enfluenza tedavisinde zanamivir'in etkinliğine ek olarak hastaların ilaç ve cihaz sistemlerini etkin olarak kullanabilmesi de önemlidir. Potansiyel hastaların akut hastalık başlangıcında acil olarak ilacın nasıl kullanacaklarını öğrenmeleri önemlidir. Zanamivir kullanılmasında dozaj, kullanılma şekli ve dikkat edilecek hususlara uyulması çok önemlidir ve bunlara uyum zorunluluğu ilacın uygun kullanılmasını sınırlamaktadır. Her hasta ilacı reçete ile almalıdır ve ilaç hastalık başladığı zaman hekim tarafından reçeteye yazılmalıdır

#### Kullanılış Şekli:

Zanamivir günde iki kez diskhaler adı verilen soluk açıcı plastik inhalatör kullanılarak alınır. Cihazın içinde zanamivir ve laktoz karışım tozu içeren bir odacık paketini içeren zanamivir Rotadisk vardır. Rotadisk Diskhaler içine konulduktan sonra odacık delinir ve ilaç hasta ağzı ile soluk alırken oluşan hava akımı ile ağızına boşalır. Zanamivir'in enfluenza virusunun yerleştiği ve çoğaldığı primer yer olan solunum yolları yüzeyine yayılarak etkilediği bildirilmiştir.

Bu ürünü kullanmadan önce hastanın inhalatörü düzgün kullanması için eğitilmesi gerekir. Hasta ilaçla birlikte verilen açıklamaları dikkatle okumalıdır<sup>9</sup>.

#### Yan Etkileri:

Zanamivir'in ciddi astım ya da kronik obstruktif pulmoner hastalığı olan hastalarda etkisiz olduğu hatta riskli olduğu bildirilmiştir. Bazı hafif ya da orta şiddetli astımlı hastalarda zanamivir verildikten sonra bronkospazm görüldüğü bildirilmiştir. Bronkospazm oluşan hastalar ilacı bırakmalı ve hekime başvurmalıdır. Zanamivir tedavisi gören hastalarda yukarıda bildirilen solunum hastalıkları görüldüğünde hızlı etkili bronkodilatatör inhalatörleri kullanmaları önerilmelidir<sup>9</sup>.

#### Sonuç

Halen deneme döneminde olan ancak erken uygulamaya başlandığında oldukça iyi sonuç verdiği bildirilen zanamivir'in enflüenza tedavisinde yararlı olacağı düşünülmektedir.

Prof. Dr. Özdemir GÜLESEN  
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Halk Sağlığı Anabilim Dalı  
16059 Görükle / BURSA

### Kaynaklar

1. [http:// www.fda.gov/bbs/topics/](http://www.fda.gov/bbs/topics/)
2. [http:// pharmacology.about.com/health/medicine /Relenza/ 98-Drug in the News.](http://pharmacology.about.com/health/medicine/Relenza/98-Drug-in-the-News)
3. Fritz RS et al: Nasal cytokin and chemokine response in experimental influenza A virus infection results of a placebo controlled trials of zanamivir treatment. J Infect Dis 180 (3) 586 –93,1999.
4. Aoki FY et al: Zanamivir, a potent and selective inhibitor of influenza A and B viruses. Mol cells 30: 9(3) 235-44,1999.
5. Monta As et al: Efficacy and safety of neuroaminidase inhibitor zanamivir in the treatment of influenza A and B virus infections. J. Infect Dis 180 (2) 254-61, 1999.
6. Monta AS et al: Zanamivir in the prevention of influenza among healthy adults a randomised controlled trial. JAMA 282 (1) 31-5, 1999.
7. Cass LM et al: Pharmacokinetics of zanamivir after intravenous, oral inhaled or intranasal administration to healthy volunteers. Clin Pharmacokinet 26 suppl 1:1-11 1999.
8. Kim CU et al: Neuroaminidase inhibitors as anti-influenza virus agents. antivir Chem Chemother 10 (4) 141-54, 1999.
9. Kukich S. et al: Combined memorandum to the NDA. NDA 21-036, 1999.