

# SROVNÁVACÍ HODNOCENÍ PŘÍPRAVKU GUNA – FLU A VAKCÍNY V PREVENCI CHŘÍPKOVÉHO SYNDROMU V DĚTSKÉM VĚKU

– PROSPEKTIVNÍ MULTICENTRICKÁ  
RANDOMIZOVANÁ KONTROLOVANÁ STUDIE

M. COLOMBO, G. RIGAMONTI,  
DANZA, A. BRUNO

V období mezi říjnem 2004 a únorem 2005 bylo 100 školních dětí ve věku 2-6 let, které se účastnily bezplatné pediatrické péče ve 4 pediatrických konzultačních klinikách zařazených do National Health Service (ASL 2 – Miláno, Itálie), randomizováno na skupinu, v které byla jako prevence chřipky podávána chřipková vakcína (45 dětí), skupinu, v které byl podáván přípravek Guna-Flu (45 dětí) a třetí skupinu, v které byly oba postupy kombinovány. V kontrolní skupině bylo 76 neléčených dětí. Studie ukázala rovnocennou účinnost přípravku Guna-Flu ve srovnání s referenčním konvenčním postupem a důležitou roli, kterou může hrát tento přípravek v prevenci chřipkových a parachřipkových infekcí. Toto působení přípravku lze vysvětlit imunoproliferačním účinkem jeho komponent, a to i v případech častých antigenních driftů, charakteristických pro virus chřipky.

Zajímavé jsou zejména údaje týkající se synergičtých účinků kombinace chřipkové vakcíny a přípravku Guna-Flu. Navíc oba způsoby profylaxe měly za následek významnou redukci potřeby antibiotické léčby, snížení absence ve škole a v zaměstnání (u rodinných příslušníků) a prokazatelnou závažnost klinického průběhu u non-respondentů. Přípravek Guna-Flu byl ve všech případech dobře snášen. Během studie byla zaznamenána jedna nežádoucí reakce na chřipkovou vakcínu.

## ÚVOD

Chřipka je epidemickým onemocněním; její původce patří do virové čeledi Orthomyxoviridae. Ze sérologického hlediska se chřipkové viry na základě antigenicity proteinů jádra dělí na typy A, B a C.

Viry typu A jsou rozděleny do podtypů podle povrchových antigenů hemaglutininu (HA) a neuraminidasy (NA).

U vodních ptáků, hlavního rezervoáru viru chřipky, byly nalezeny podtypy 15 HA a 9 NA chřipkového viru typu A; pouze 3 z těchto virů (H1N1, H2N2, H3N2) jsou spojeny s onemocněním u lidí.

Chřipkový virus jako veškeré viry RNA je charakterizován velkou antigenní variabilitou, která se projevuje především u typu A.

Antigenní shift je definován jako zvláště častý typ genotypového přeskupení, při kterém dochází k náhradě jednoho nebo více segmentů virového genomu příslušným(i) segmentem (segmenty) chřipkových virů z rezervoáru ptačí infekce (také prasata jsou rezervoárem chřipkového viru); toto se obvykle stává v případě pandemií jako například v roce 1957 a 1968.

Antigenní drift je typ mírné antigenní odchylky, která se obvykle projevuje v obdobích mezi pandemiemi v rámci jednoho podtypu; spočívá v nahrazení omezeného počtu zbytků aminokyselin v antigenních úsecích HA.

Je potřeba si uvědomit, že varianty chřipkového viru mohou vyvolat epidemii v případě, kdy HA byl pozměněn takovým způsobem, že virus není neutralizován dostatečným počtem lidí. V tomto případě se antigenní varianty musí objevit minimálně ve 2 antigenních úsecích molekuly HA.

## EPIDEMIOLOGIE

Každý rok chřipkový virus nakazí proměnlivé procento světové populace

(v průměru miliony lidí). Epidemie je definována jako infekce 15-20% populace a pandemie se objevuje, když je nakaženo v průběhu 1-2 let 50% světové populace. - 25% dětí ve věku do 1 roku a 18% dětí ve věku od 1 do 4 let onemocní v západních zemích chřipkovou nebo parainfluenzovou infekcí charakterizovanou zánětem horních nebo dolních dýchacích cest, tonsilitidou, otitidou nebo enteritidou.

Tyto infekce jsou významné vzhledem k jejich epidemiologickým a ekonomickým dopadům (z důvodu nákladů na zdravotní péči) a sociálním dopadům (kvůli době absence dětí ve škole nebo době, kdy si rodiče musí vzít volno v zaměstnání).

## DEFINICE, ETIOLOGIE, KOMPLIKACE, DIAGNOSTIKA

Chřipka je akutní respirační onemocnění s inkubační dobou 48-72 hodin, které postihuje horní a/nebo dolní dýchací trakt a často je doprovázeno systémovými příznaky jako je horečka, bolest hlavy, bolest svalů a nedostatek energie. (Tab. 1).

U dospělých pacientů titry viru v rinofaryngeálních lavážích klesají k minimálním hodnotám obvykle od 5. dne. Proto dospělí mohou přenášet infekci po dobu 4-5 dní.

O dětech ve věku do šesti let je známo, že jsou ohroženější virovými infekcemi z důvodu nezralosti jejich

Tabulka 1

### CHŘÍPKOVÝ SYNDROM

#### Definice:

Akutní respirační onemocnění způsobené infekcí chřipkovými viry; onemocnění postihuje horní a/nebo dolní dýchací trakt; je často doprovázeno systémovými příznaky jako například horečkou, bolestí hlavy, bolestí svalů a nedostatkem energie.

### RRI (RECIDIVUJÍCÍ RESPIRAČNÍ INFEKCE)

#### Definice:

Infekce horního a dolního dýchacího traktu, které se objevují s frekvencí vyšší než 1 epizoda za měsíc v období maximálního ohrožení (listopad-duben).

imunitního systému. Proto onemocní chřipkou nebo nemocí podobnými chřipce častěji než dospělí, pro které je charakteristický vyzrálý imunitní systém, a onemocnění trvá u dětí z tohoto důvodu ve srovnání s dospělými déle.

### Nezralost imunitního systému závisí na 3 faktorech:

- „Nedotčenost“ imunitního systému
- Funkční nevyzrálost imunitního systému
- Imunosupresivní působení virových infekcí.

Větší citlivost k infekcím je zvyšována časným vstupem dítěte do dětského kolektivu (denní jesle, mateřské školy), kde se virus může šířit vzdušnou cestou.

Vystavení dítěte pasivnímu kouření (zejména ze strany kuřáků v rodinném prostředí) může napomáhat vývoji infekcí dýchacího traktu stejně jako znečištění životního prostředí v městských a průmyslových oblastech. V souladu s pokyny WHO je chřipkový syndrom diagnostikován v případě, že jsou splněny následující podmínky:

- Náhlé zvýšení teploty (nad 39 °C)
- Bolesti svalů a kloubů jako počáteční příznaky
- Respirační příznaky (faryngolaryngodynie, rinitida, kašel, dyspnea) spojené se zánětlivými fenomény, které se vyvíjejí v průběhu infekce: faryngotonsilitida, rýma, tracheitida, někdy i bronchitida (častější u dětí do 5 let věku).

Mezi nejběžnější komplikace chřipky patří zánět středního ucha, bakteriální sinusitida a sekundární bakteriální pneumonie způsobená ve většině případů bakteriemi *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus spp.*, *Haemophilus influenzae*.

Základní fáze při diagnostikování podezření na chřipkový syndrom se zakládá na anamnéze příznaků a celkovém tělesném vyšetření.

## STUDIE

Tato klinická studie se zaměřuje na preventivní léčbu chřipky a chřipkových příznaků pomocí vakcíny proti chřipce, přípravku Guna-Flu nebo kombinace obojího. S přihlédnutím ke zmíněné genetické labilitě chřipkového viru uvádíme následující odlišnosti obou přípravků:

- Vakcína stimuluje protilátkovou imunitní odpověď, která se vyznačuje specifičností a pamětí. Z toho plyne nižší preventivní účinnost s ohledem na antigenní shift nebo drift.
- Guna-Flu vyvolává primárně imunitní odpověď zprostředkovanou buňkami (cytotoxické T lymfocyty a NK buňky – natural killers), přičemž zajišťuje specifickou a nespecifickou cytolyzu infikovaných buněk; tím je obcházen problém antigenní proměnlivosti chřipkového viru.

Údaje publikované v mezinárodní odborné literatuře jsou v souladu s touto tezí.

Očkování má průměrnou účinnost 68 % (s intervalem spolehlivosti mezi 49 % a 79 %).

Je to z důvodu specifického působení proti dvěma chřipkovým virům A a B.

U dospělých je průměrná účinnost očkování proti následným příznakům chřipky mnohem nižší (v průměru 12% s intervalem spolehlivosti mezi 6% a 18%), protože jeho preventivní působení je ovlivňováno současným výskytem mnoha dalších patogenních vlivů, které mohou způsobit chřipkové příznaky.

Očkování nechrání proti kmenům chřipkových virů, odlišným od těch, z kterých je vakcína připravena, ani proti dalším virům, které způsobují respirační onemocnění s příznaky podobnými chřipce. Existuje přes 200 antigenne odlišných virů odpovědných za onemocnění podobná chřipce (ILI – Influenza-like illnesses): rhinoviry, coronaviry, RS viry, meta-pneumoviry, viry parainfluenzy, adenoviry.

Virologové a infektologové uznávají, že jedním z omezení očkování proti chřipce inaktivovaným virem je nedokonalá stimulace imunitního systému, zejména slizniční a buněčné imunity. I když je procento sekundárních nežádoucích příznaků po očkování vakcínou proti chřipce velmi nízké, byly zaznamenány následující nežádoucí účinky:

- Místní: krátkodobé kožní reakce (max. 48 hodin) jako například erytém, edém, bolestivost.

Tabulka 2

## ROZLOŽENÍ PACIENTŮ

- **Skupina A:** chřipková vakcína (n=45)
- **Skupina B:** Guna-Flu (n=45)
- **Skupina C:** Guna-Flu + chřipková vakcína (n=10)
- **Skupina D:** Žádná léčba – kontrolní skupina (n = 76)

- Systémové: (především u jednotlivců, kteří předtím nebyli v kontaktu s chřipkovým virem) jako například horečka, bolest hlavy, bolest svalů, zimnice, veškeré příznaky chřipkového typu, které se mohou objevit v mírné formě za 6-8 hodin po očkování a trvají do 48 hodin.

## CÍLE STUDIE

Tato klinická studie měla čtyři hlavní cíle:

- Zhodnotit účinnost přípravku Guna-Flu v prevenci chřipkových příznaků v dětském věku.
- Zhodnotit účinnost tohoto přípravku v porovnání s konvenční léčbou.
- Vyhodnotit použití antibiotické léčby u skupiny léčené Guna-Flu nebo očkováním v porovnání s neléčenou kontrolní skupinou.
- Zhodnotit výskyt nepříznivých reakcí na protichřipkovou léčbu.

Pro tyto účely byla připravena prospektivní multicentrická randomizovaná kontrolovaná studie se souborem 176 dětí v péči všeobecných pediatrů na 4 pediatrických klinikách zařazených v rámci National Health Service (ASL 2 v Miláně).

Studie probíhala v období od října 2004 do února 2005.

## PRINCIPY STUDIE

Princip studie - porovnání účinnosti preventivních opatření – chřipkové vakcíny a přípravku Guna-Flu vychází z úvahy, že pro chřipkový virus je charakteristická vysoká antigenní variabilita, která se projevuje jako častý shift nebo drift, které činí protilátkovou odezvu na očkování částečně neúčinnou.

## PACIENTI A METODIKA

### ZAŘAZENÍ

Do studie byly zařazeny děti, které v roce předcházejícím této studii prodělaly minimálně 4 chřipkové epizody nebo RRI (recidivující respirační infekce), ve stejném sledovacím období (říjen – únor). - V době

zahájení studie byly všechny zařazené děti v dobrém zdravotním stavu.

### ZAŘAZOVACÍ KRITÉRIA

Do studie bylo zařazeno 176 dětí, které navštívily 4 pediatrické kliniky a splnily následující požadavky:

- Věk 2 – 6 let
- Docházka do školy
- Zařazení též alergičtí jedinci.

### VYLUČOVACÍ KRITÉRIA

Byly vyloučeny děti

- Se závažnou poruchou imunity
- Se současně probíhající léčbou imunosupresiv

### ROZDĚLENÍ PACIENTŮ

(Tab. 2)

- Skupina A (n = 45): Léčba chřipkovou vakcínou
- Skupina B (n = 45): Léčba pomocí Guna-Flu
- Skupina C (n = 10): Léčba pomocí Guna-Flu + chřipkovou vakcínou
- Skupina D (n = 76): Žádná léčba (kontrolní skupina).

### LÉČEBNÉ POSTUPY

**Skupina A:** VAXIGRIP® Bambini Split (antigens A/New Caledonia/20/99 (H1N1)-IVR-116: A/Moscow 10/99 (H3N2) A/Panama 2007/99 (RESVIR 17) B/HongKong/330/2001/B/Shangdong 7/97).

Vakcína splňovala doporučení WHO pro severní polokouli a pokyny EU na sezóny 2002-2005.

- děti ve věku 6 – 35 měsíců: 1\* dávka: 0,25 ml – musí být zopakována po 4 týdnech ve stejné dávce (v případě prvního očkování)
  - děti ve věku nad 35 měsíců: 1\* dávka: 0,50 ml – musí být zopakována po 4 týdnech ve stejné dávce (v případě prvního očkování)
- Způsob podání: i.m. nebo hluboká s.c. injekce.

**Skupina B:** Guna-Flu

Děti ve věku 6 – 35 měsíců: ½ monodávky týdně po dobu 8 následujících týdnů;

Děti ve věku nad 35 měsíců: 1 monodávka týdně po dobu 8 následujících týdnů.

Způsob podávání: sublingvální podání.

**Skupina C:** GUNA-FLU + CHŘIPKOVÁ VAKCÍNA.

**Skupina D:** žádná léčba (KONTROLNÍ SKUPINA).

**SLEDOVÁNÍ**

Během období sledování byly shromažďovány údaje o možném vzniku těchto onemocnění/příznaků: rinitidy, otitidy, tonsilitidy, faryngitidy, tracheitidy, bronchitidy, bronchopneumonie, enteritidy, zvracení, bolesti hlavy; u každého z těchto stavů byly v deníku matky zaznamenávány údaje související s účinností zvolených postupů (TAB. 3):

- Počet dní horečky
- Maximální zaznamenaná teplota
- Počet dní absence ve škole
- Počet dní absence rodiče v práci
- Použití antibiotické léčby

**GUNA-FLU**

Guna-Flu je komplexní lék užívaný ve fyziologické regulační medicíně (FRM), který se skládá z následujících složek: Aconitum napellus 5C, Belladonna 5C, Echinacea 3C, Vincetoxicum 5C, Anas barbariae hepatis et cordis extractum 200CK, Cuprum 3C, Hemophilus influenzae 9C, sacharóza q.s. 1 g. Guna-Flu obsahuje látky s dvěma typy účinků:

- 1) Látky pro imunostimulaci
- 2) Látky pro potlačení příznaků

**1. Imunostimulační látky**

Účinné látky pro imunostimulaci jsou následující: Anas barbariae 200CK, Hemophilus influenzae 9C, Vincetoxicum officinale 5C.

**Anas barbariae hepatis et cordis extractum 200CK**

- Extrakt je získáván z autolyzátu kachních jater a srdce.
- Chřipkové viry nacházejí rezervoár v srdci a játrech tohoto ptačího druhu, zdravého nositele chřipkových virů v období mezi epidemiemi. Tato tkáň je nositelem specifických antigenů.

**Hemophilus influenzae 9C**

- Haemophilus influenzae je jedním z původců širokého spektra onemocnění horních a dolních cest dýchacích, včetně otitid, sinusitid, zánět průdušek, zápalu plic.

Použití nízké koncentrace inaktivované bakterie Hemophilus influenzae vede ke ztrátě patogenity, ale zůstává zachována imunitní stimulace, která je záleží na vůči konkrétnímu původci onemocnění. Dochází ke stimulaci především buněčné imunity (makrofágy, Th lymfocyty, NK buňky, polymorfonukleární buňky).

Přítomnost H. influenzae v Guna-Flu zajišťuje posílení imunitního systému v boji s bakteriální superinfekce, ke které může dojít v průběhu onemocnění chřipkou či parainfluzou.

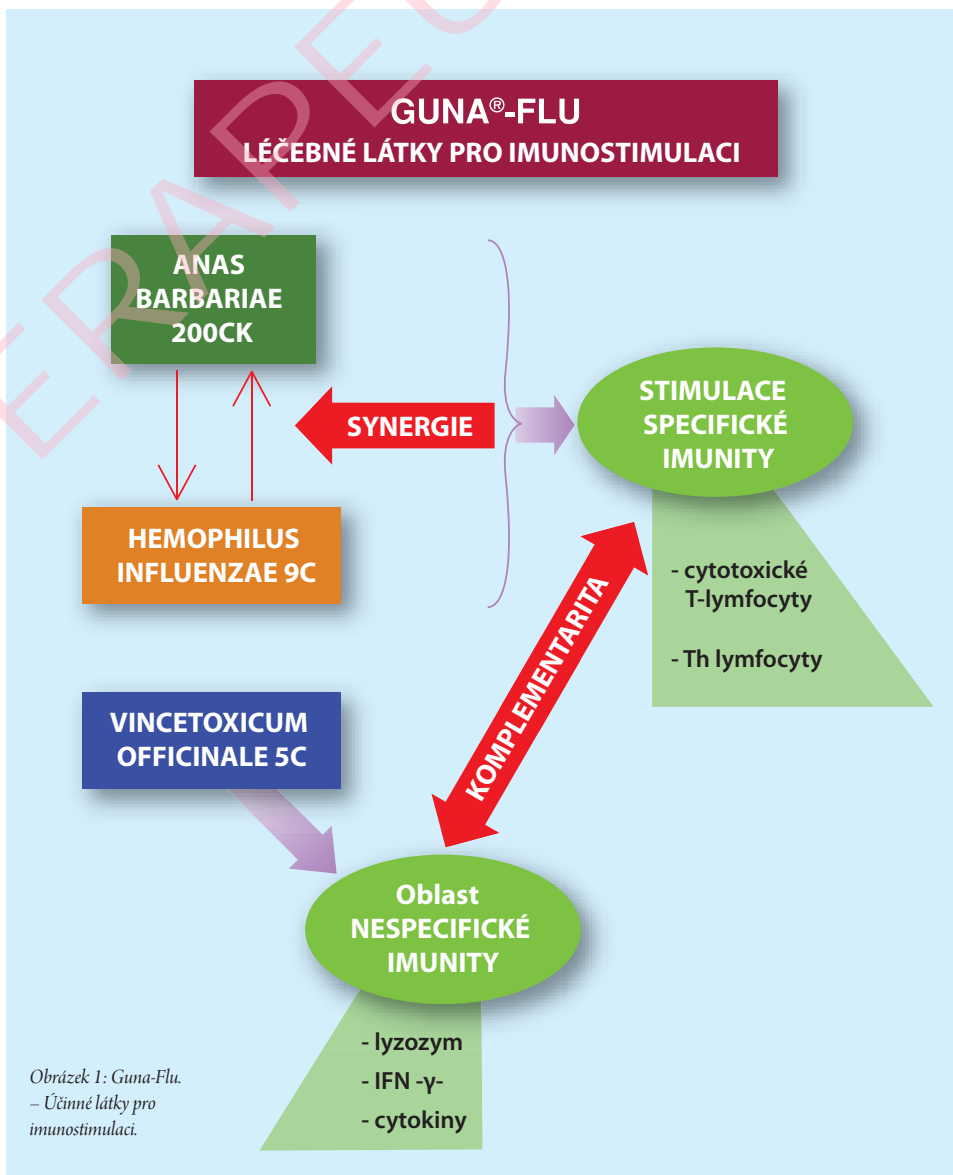
Přítomnost H. influenzae rozšiřuje imunoprotektivní spektrum aktivit Guna-Flu, které působí nejen vůči parainfluzě a chřipkové infekci, ale i snižují riziko bakteriální superinfekce, případně nemoci zapříčiněných touto bakterií

**Vincetoxicum officinale 5C**

- Vincetoxicum vyvolává nespecifickou imunostimulaci prostřednictvím zvýšení počtu makrofágů, T-lymfocytů a polymorfonukleárních buněk.

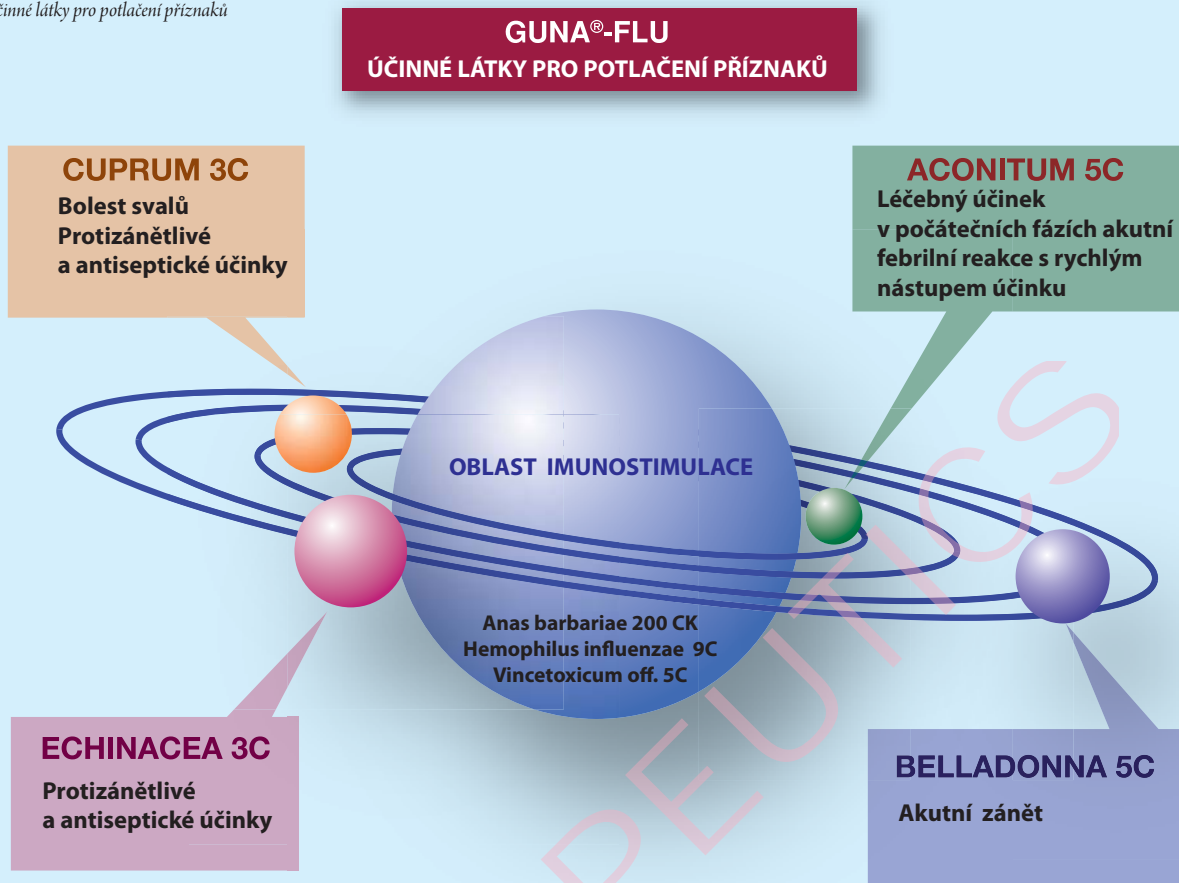
A DENÍK MATKY		B Compliance (u dítěte)	
KŘESTNÍ JMÉNO A PŘÍJMENÍ DÍTĚTE: DATUM NAROZENÍ: TELEFONNÍ ČÍSLO:		a. Guna-Flu: Špatná <input type="checkbox"/> Průměrná <input type="checkbox"/> Optimální <input type="checkbox"/>	
RINITIDA		b. Chřipková vakcína: Špatná <input type="checkbox"/> Průměrná <input type="checkbox"/> Optimální <input type="checkbox"/>	
1 Datum začátku epizody		Nepříznivé účinky	
2 Dny s horečkou		a. Guna-Flu: <input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne Pokud ano, jaké:	
3 Maximální teplota		b. Chřipková vakcína: <input type="checkbox"/> Ano <input type="checkbox"/> Ne Pokud ano, jaké:	
4 Dny absence ve škole			
5 Dny absence z práce			
6 Léčba antibiotiky (ano/ne)			
7 Další terapie			
OTITIDA			
1 Datum začátku epizody			
2 Dny s horečkou			
3 Maximální teplota			
4 Dny absence ve škole			
5 Dny absence z práce			
6 Léčba antibiotiky (ano/ne)			
7 Další terapie			

Tabulka 3: První strana a poslední strana deníku matky, který zahrnuje 7 položek týkajících se 8 onemocnění (rinitida, otitida, tonsilitida, faryngitida, tracheitida, bronchitida, bronchopneumonie, enteritida) a 2 příznaků (zvracení, bolest hlavy), hodnocení léčby a jakýchkoliv nepříznivých účinků.



Obrázek 1: Guna-Flu. Účinné látky pro imunostimulaci.

Obrázek 2:  
Guna®-Flu. – Účinné látky pro potlačení příznaků



Účinné látky zodpovědné za imunostimulaci je možné rozdělit do dvou oblastí (obr. 1):

- První oblast je tvořena *Anas barbariae* a *Hemophilus influenzae*. Tyto látky stimulují specifickou imunitu zprostředkovanou buňkami: Th- lymfocyty a cytotoxické T-lymfocyty (posledně jmenované zajišťují specifickou buněčnou lýzu buněk infikovaných chřipkovým virem) a nespecifickou imunitu zprostředkovanou NK buňkami (Natural Killers).
- Druhá oblast tvořena látkou *Vincetoxicum officinale*, která funguje pomocí stimulace nespecifické humorální imunity (zejména sít cytokinů, IFN- $\gamma$  a lysozymu).

U *Anas barbariae* a *Hemophilus influenzae* se předpokládá synergický účinek a komplementarita s *Vincetoxicum*.

## 2) Účinné látky pro potlačení příznaků (obr. 2)

Účinné látky, které působí v tomto směru, jsou: *Aconitum 5C*, *Belladonna 5C*, *Echinacea angustifolia 3C* and *Cuprum 3C*.

Tyto účinné látky FRM jsou indikovány v počátečních fázích zánětlivého procesu (neurogenní a vaskulární fáze) a zejména při akutní horečnatý stav.

To znamená, že přípravek Guna-Flu je indikován též pro léčbu chřipkových a parachřipkových příznaků, a ne pouze jako prevence příznaků chřipky a nachlazení (v prevenci tyto látky účinně snižují reaktivitu subzánětlivých fází organismu).

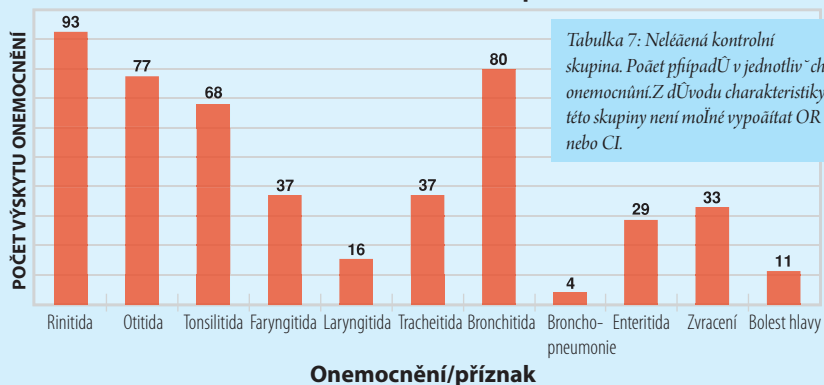
Přítomnost těchto účinných látek má také přesné odůvodnění z hlediska synergie s účinnými imunostimulačními látkami.

Tabulka 6  
OR = Poměr šancí  
CI = Interval spolehlivosti

## MORBIDITA

	OR	(95% CI)	
Skupina očkování proti chřipce (A)	<b>0,22</b>	0,10	0,45
Skupina Guna-Flu (B)	<b>0,38</b>	0,16	0,89
Skupina Guna-Flu + očkování proti chřipce (C)	<b>0,11</b>	0,04	0,33

## KONTROLNÍ SKUPINA (76 pacientů)



Tabulka 7: Neléčená kontrolní skupina. Počet případů v jednotlivých onemocněních. Z důvodu charakteristiky této skupiny není možné vypočítat OR nebo CI.

STATISTICKÁ ANALÝZA  
A VÝSLEDKY

Výsledky byly zpracovány a analyzovány s použitím ukazatele OR - poměru šancí (TAB. 4), přičemž v úvahu byl vzat interval spolehlivosti (TAB. 5).

Tabulka 4  
POMĚR ŠANCÍ (ODDS RATIO, OR)

Definice:

- OR představuje kritérium souvislosti.
- Pokud je > 1, indikuje pozitivní souvislost s onemocněním (špatná ochrana před zmíněným onemocněním).
- Pokud je < 1, indikuje negativní souvislost s onemocněním (ochrana před zmíněným onemocněním).

Tabulka 5  
INTERVAL SPOLEHLIVOSTI (CI)

Definice:

- Interval spolehlivost vyjadřuje rozpětí statistické věrohodnosti údajů.
- CI 95% znamená, že lze očekávat stanovená data v 95% případů a že tento výskyt je velmi vysoce signifikantní.

Tento model statistické analýzy umožňuje hodnocení účinku přípravku Guna-Flu v porovnání s chřipkovou vakcínou při prevenci příznaků chřipky a nachlazení, výsledek vyjadřuje významnost pozitivitu nebo negativitu preventivní účinnosti, a to absolutně, nikoli ve formě procentuálně vyjádřené účinnosti (TAB. 6).

DISKUZE

Tato studie prokázala, že u léčených dětí oba zvolené postupy mají zřejmý preventivní účinek v porovnání s kontrolní skupinou (TAB. 7).

Každé z preventivní opatření (postupů) prokázalo větší preventivní afinitu u některých klinických obrazů chřipkových příznaků (TAB. 8, 9).

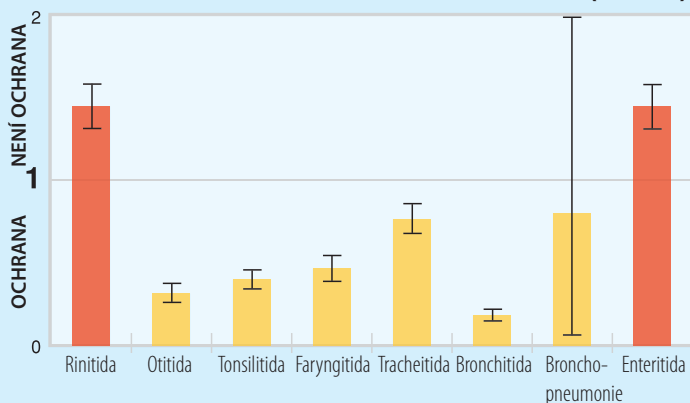
Procento epizod akutních respiračních infekcí, u kterých bylo třeba nasadit antibiotika, bylo u léčených skupin významně sníženo z 65 % na 40 % (TAB. 10).

U dětí zařazených do skupin s Guna-Flu nebyly zaznamenány žádné vedlejší účinky. Compliance dětí a jejich rodičů byla optimální u tohoto přípravku.

Východiskem pro jakékoliv budoucí studie porovnání Guna-Flu a chřipkové vakcíny by měla být skutečnost, že existuje možnost terapeutického přesahu mezi těmito dvěma léky, resp. jejich komplementarity, což je vysvětlitelné mechanismem jejich účinku: protilátková imunostimulace v důsledku specifčnosti, paměti a velmi vysoké selektivity chřipkové vakcíny, ale také její „bezbrannost“ vůči virovému driftu; imunostimulace zprostředkovaná buňkami u přípravku Guna-Flu poskytovala účinnou obranu dokonce i v případě virového driftu (TAB. 11).

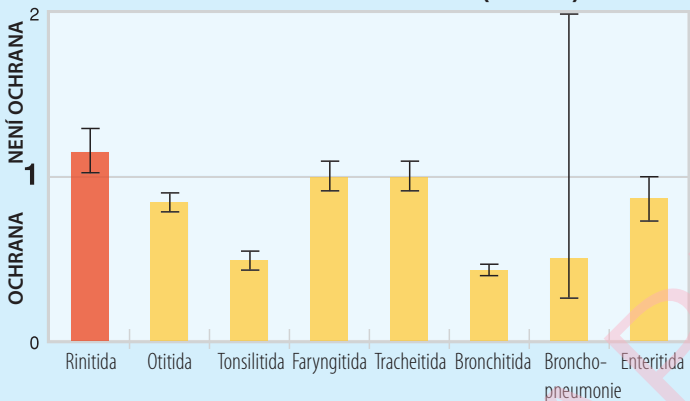
Zdroj: *Physiological regulating medicine 1/2009*

OR VE SKUPINĚ OČKOVÁNÍ PROTI CHŘIPCE (CI 95%)



Tabulka 8: Onemocnění zaznamenaná ve skupině léčené chřipkovou vakcínou, OR = Poměr šancí, CI = Interval spolehlivosti

OR VE SKUPINĚ GUNA-FLU (CI 95%)



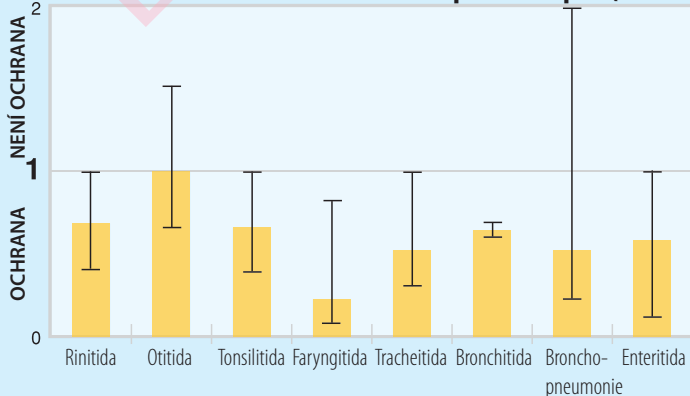
Tabulka 9: Onemocnění zaznamenaná ve skupině léčené Guna-Flu, OR = Poměr šancí, CI = Interval spolehlivosti

Tabulka 10  
OR = Poměr šancí  
CI = Interval spolehlivosti

POUŽITÍ ANTIBIOTIK

	OR	(CI 95%)	
Skupina vakcíny proti chřipce (A)	<b>0,53</b>	0,49	0,58
Skupina Guna-Flu (B)	<b>0,56</b>	0,52	0,60

OR SKUPINA GUNA-FLU + očkování proti chřipce (CI 95%)



Tabulka 11: Onemocnění zaznamenaná ve skupině léčené Guna-Flu + chřipkovou vakcínou, OR = Poměr šancí, CI = Interval spolehlivosti