

Antivirotika proti chřipce u zdravých dospělých osob

(Antivirals for influenza in healthy adults: systematic review)

Jefferson T., Demicheli V., Rivetti D., Jones N., Di Pietrantonj C., Rivetti A.

The Lancet, Vol. 367, 2006, č. 9507, s. 303-312

Volně přeložil a zkrátil MUDr. Vladimír Plesník

Souhrn:

Antivirotika jsou doporučována ke kontrole každoročního i pandemického výskytu chřipky. Cílem této práce bylo poskytnout přehled o účinnosti, ekonomice a bezpečnosti podávání registrovaných antivirotik proti chřipce u zdravých dospělých osob.

Za tím účelem pátrali v různých databázích k říjnu 2005, kontaktovali výrobce a příslušné odborníky. Pro přehled vybrali kontrolované studie, porovnávající profylaktický (n=27) i terapeutický (n=27) účinek preparátů na symptomatickou, nebo asymptomatickou infekci virem chřipky. Pomocí meta-analýzy vyhodnotili profylaktický účinek v podobě podílu (1 – relativní riziko RR). U studií terapeutického účinku pro nestandardní údaje vyjádřili výsledek jako průměr, nebo jako míru rizika výskytu daného jevu. Zpracovali 51 zpráv o 52 kontrolovaných studiích s náhodným výběrem. Amantadin zabránil 61 % (95% interval spolehlivosti IS 35-76) případům chřipky A a 25% (13-36) případům chřipkovitých onemocnění (ARI).. Působil však nevolnost (relativní pravděpodobnost 2,56; 1,37-4,79), nespavost a halucinace (RP 2,54; 1,50-4,31) a pro nežádoucí reakce bylo jeho podávání přerušeno (2,54; RP 1,60-4,06). Bez efektu byl u asymptomatické infekce (0,85; 0,40-1,80). Léčebně podávaný Amantadin, na rozdíl od placeba, významně zkracoval trvání horečky (o 0,99 dne; -1,26 až 0,71), ale neovlivnil vylučování viru v nosním sekretu (0,93; 0,71-1,21).

Méně početné studie s Rimantadinem vykazovaly podobný účinek.

Ve srovnání s placebem bylo profylaktické podávání inhibitorů neuraminidázy bez efektu na ARI (1,28; 0,45-3,66 pro Oseltamivir v denní dávce 75 mg, pro inhalovaný Zanamivir v dávce 10 g/den byl efekt jen 1,51; 0,77-2,95). Vyšší dávky neměly lepší efekt. U nemocných chřipkou byl účinek denní orální dávky 75 mg Oseltamiviru 61 % (15-82), při dávce 150 g/den byl 73 % (33-89). Inhalovaný Zanamivir v dávce 10 mg/den měl 62 % (15-83) účinnost. Zdá se, že ani inhibitory neuraminidázy nemají efekt na asymptomatickou infekci chřipkovým virem. Oseltamivir vyvolával naseu (RP 1,79; 1,10-2,93), častější zvláště po vyšší dávce (RP 2,29; 1,34-3,92). Při postexpoziční profylaxi dosáhl ochranný účinek Oseltamiviru u rodinných příslušníků 58,5 % (15,6-79,6) a u přímých kontaktů s nemocným činila ochrana 68 % (34,9-84,2) až 89 % (67-97). Ve srovnání s placebem podání Zanamiviru pacientovi v prvních 48 hodinách nemoci vedlo ke zkrácení příznaků chřipky o 1,33 dne (1,29-1,37), nebo o 1,30 dne (1,13-1,50) po Oseltamiviru. Oba preparáty významně snižovaly titr viru v nosním sekretu (rozdíl vážených průměrů titrů byl -0,62; (od -0,82 po -0,41). Oseltamivir v dávce 150mg/den významně chránil před plicními komplikacemi chřipky (RP 0,32; 0,18-0,57). Nenašli věrohodné údaje o efektu Oseltamiviru na ptačí chřipku.

Závěr. Mělo by být upuštěno od podávání Amantadinu a Rimantadinu. Inhibitory neuraminidázy by pro malou účinnost neměly být užívány ke kontrole každoročních epidemií chřipky. Jejich podávání by mělo být, spolu s dalšími zdravotnickými opatřeními, vyhrazeno jen pro těžké epidemie nebo pro pandemii.

Úvod

Amantadin a rimantadin jako látky blokuující ionový kanál M2, ale i nová, mnohem dražší antivirotika (inhibitory neuraminidázy), k nimž patří nebulizovaný zanamivir (RELENZA, Glaxo Wellcome) a orálně podávaný oseltamivir (TAMIFLU, Gilead Science, Kanada a Hoffman La Roche, Basel) účinkují na chřipkové viry. V roce 2005 SZO doporučila členským státům užívat tato antivirotika v mezipandemickém období chřipky, protože „široké využití antivirotik a vakcín v pandemii bude záviset na objasnění jejich účinné aplikace v mezipandemickém období. Vznávající potřeba těchto preparátů povede k rozšíření výrobní kapacity a ke zmírnění nemoci i úmrtnosti při každoročních epidemiích chřipky“. Evropská agentura léčiv tvrdí, že inhibitory neuraminidázy, zejména oseltamivir jsou doplňkem očkování a v době pandemie by měly být použity k léčbě prvých nemocných a k profylaxi chřipky u vybraných profesí, zejména policistů, hasičů a zdravotníků. Žádný z dosavadních přehledů však systematicky neuvádí účinnost antivirotik a žádný se nezabývá jejich možnou úlohou při pandemii chřipky, provázené častým přenosem velkých množství viru. Za těchto okolností je důležité při profylaxi posoudit vztah mezi velikostí dávky antivirotika a výskytem nežádoucích reakcí, účinnost antivirotika na skrytou i zjevnou infekci chřipkovými viry a zjistit vliv antivirotika na vylučování viru tělesnými tekutinami. Také cena ovlivní výběr preparátu k použití při epidemické či pandemické situaci.

Cílem této práce je vyhodnotit komparativní studie účinnosti chřipkových antivirotik u zdravých dospělých osob na laboratorně potvrzené, skryté či zjevné formy nákazy chřipkovými viry, nebo na ARI, a stanovit bezpečnost jejich podávání.

Metodika – vypuštěna

Výsledky – zkráceno

Terapie a profylaxe pomocí Amantadinu a Rimantadinu

Analýza výsledků profylaxe (Tab.1) ukázala, že Amantadin předešel 61 % případům onemocnění chřipkou A a 25 % případům ARI. Oba výsledky jsou statisticky významné. Bez rozdílu u očkovaných či neočkovaných neměla profylaxe efekt na asymptomatickou infekci. Účinnost Amantadinu při profylaxi onemocnění neočkovaných osob byla významně lepší (25 %; 10-38) než při profylaxi placebem, neuplatnila se však u onemocnění očkovaných osob (0,42 %; 0,07-2,52). Zažívací potíže (hlavně nausea), nespavost, halucinace a odmítnutí další profylaxe pro nežádoucí zdravotní reakce, byly významně častější u osob užívajících Amantadin, než placebo (Tab. 2). Kde to bylo možné, byly odděleně hodnoceny výsledky u očkovaných a u neočkovaných osob.

Rimantadin se neuplatnil v profylaxi chřipky, ani ARI (Tab. 1). Avšak v modelové situaci vykázal ochranu neočkovaných osob před chřipkou i ARI a jeho účinek byl téměř shodný s Amantadinem. Osoby užívající Rimantadin měly ve srovnání s kontrolní skupinou, užívající placebo, častější nežádoucí potíže. Neměly však více reakcí ze strany CNS a také podíl osob, které přerušily studii, byl podobný jako u kontroly (Tab. 2). Nebyl nalezen rozdíl mezi účinností Amantadinu a Rimantadinu, ale interval spolehlivosti tohoto nálezu byl poměrně široký. Nežádoucí reakce ze strany CNS a podíl osob, které studii přerušily, byl významně větší u příjemců Amantadinu, než u příjemců Rimantadinu.

Tabulka 1. Účinnost profylaxe a terapie chřipky Amantadinem a Rimantadinem

	Hledisko	Počet osob	Výsledek (95% int. spoleh.)
Profylaxe			
Amantadin vs placebo p.o.	ARI	17 496	Účinnost 25% (13-36) *
	Onemocnění chřipkou	4 645	61% (35-76) *
	Inaparetní chřipka	963	RR 0,85 (0,40-1,80)
	Vylučování viru	79	Účinnost 32% (13-47) *
Rimantadin vs placebo p.o.	ARI	688	RR 0,65 (0,35-1,20)
	Onemocnění chřipkou	688	RR 0,28 (0,08-1,08)
	Inaparentní chřipka	265	RR 1,39 (0,45-4,27)
Amantadin vs Rimantadin p.o.	ARI	455	RR 0,88 (0,57-1,35)
	Onemocnění chřipkou	455	RR 0,89 (0,48-1,65)
Terapie			
Amantadin vs placebo p.o.	Trvání horečky (dny)	542	VPR -0,99 (-1,26 až -0,71)*
	Délka hospitalizace (dny)	36	VPR -0,90 (-2,20 až 0,40)
	Horečka po 48 hod. léčby	85	Účinnost 79% (34-93) *
	Vylučování viru po 5 dnech	170	RR 0,95 (0,72-1,27)
Rimantadin vs placebo p.o.	Trvání horečky (dny)	82	VPR -1,24 (-1,71 až -0,76)*
	Horečka po 48 hod. léčby	122	Účinnost 84% (47-95) *
	Vylučování viru po 5 dnech	152	RR 0,67 (0,22-2,07)
Amantadin vs Rimantadin p.o.	Trvání horečky (dny)	40	VPR 0,20 (-0,56 až 0,96)
	Horečka po 48 hod. léčby	73	RR 0,99 (0,23-4,37)
Amant.p.o. vs standart.terapie	Trvání horečky (dny)	78	VPR 0,25 (-0,37 až 0,87)
	Vylučování viru po 5 dnech	47	RR 0,71 (0,44-1,13)
Orální či inhalovaný Amantadin vs placebo nebo aspirin	Vylučování viru po 5 dnech	237	RR 0,93 (0,71-1,21)

Vysvětlivky: * statisticky významný rozdíl při $p < 0.05$; RR = relativní riziko ; VPR = vážený průměr rozdílů ; vs = versus ; p.o. = per os ; (v závorkách je uveden 95% interval spolehlivosti)

Po pět dnů orálně či inhalačně podávaný Amantadin neovlivnil vylučování virů chřipky A. Standardní terapie aspirinem, léky proti horečce, zánětu, nebo antibiotiky, zkracovala trvání horečky stejně jako Amantadin, nebránila vylučování virů a proto je pouze symptomatickou léčbou. Nebyl sledován vliv podávání preparátů na průběh epidemie v různém prostředí (věznice, továrny, školy, kasárny). Jejich podávání začalo až po průkazu cirkulace viru chřipky A v daném prostředí, léčba byla zahájena během prvních 48 hodin nemoci. Studie také nesledovaly vznik resistance na podávaný preparát. Pouze v jedné bylo zjištěno, že 10-27 % pacientů léčených Amantadinem vylučovalo po 4-5 dnech terapie virus s resistencí na něj.

Tabulka 2. Nežádoucí reakce po podávání Amantadinu a Rimantadinu

	Nežádoucí reakce	Počet osob	Výsledek (95% IS)
Profylaxe			
Amantadin vs placebo p.o.	zažívací	3336	RR 2,56 (1,37-4,79)*
	zvýšená aktivita CNS	5002	RR 2,54 (1,50-4,31)*
	nižší aktivita CNS	3797	RR 1,73 (0,86-3,45)
	kožní změny	918	RR 1,55 (0,39-6,20)
	všechny reakce	4274	RR 1,70 (0,99-2,93)
	přerušení příjmu preparátu pro nežádoucí reakce	2276	RR 2,54 (1,60-4,06)*
Rimantadin vs placebo p.o.	zažívací	257	RR 4,39 (1,43-13,5)*
	zvýšená aktivita CNS	652	RR 1,58 (0,78-3,19)
	nižší aktivita CNS	243	RR 1,31 (0,23-7,50)
	všechny reakce	558	RR 1,96 (1,19-3,22)*
	přerušení příjmu preparátu pro nežádoucí reakce	625	RR 1,10 (0,48-2,51)
Amantadin vs Rimantadin p.o.	zažívací	130	RR 1,28 (0,51-3,16)
	zvýšená aktivita CNS	232	RR 3,11 (1,67-5,78)*
	všechny reakce	339	RR 1,60 (0,28-9,26)
	přerušení příjmu preparátů pro nežádoucí reakce	631	RR 2,49 (1,26-4,93)*
Terapie			
Amantadin vs placebo p.o.	zažívací	494	RR 1,34 (0,32-5,61)
	zvýšená aktivita CNS	465	RR 0,77 (0,23-2,53)
	nižší aktivita CNS	491	RR 0,65 (0,31-1,38)
	kožní změny	465	RR 1,40 (0,14-13,8)
Rimantadin vs placebo p.o.	zvýšená aktivita CNS	14	RR 1,00 (0,10-10,2)
	nižší aktivita CNS	31	RR 0,20 (0,01-5,24)
Amantadin vs Rimantadin p.o.	nižší aktivita CNS	33	RR 22,58 (1,1-452,2)*

Vysvětlivky: RR = relativní riziko ; zvýšená aktivita CNS = halucinace, nespavost, neklid ;
nižší aktivita CNS = deprese, únava ; *= signifikantní rozdíl p<0,05

Terapie a profylaxe pomocí inhibitorů neuraminidázy

Při srovnání s placebem nemají inhibitory neuraminidázy (dále jen IN) vliv na profylaxi ARI. Při dávkách 75 mg a 150 mg denně je Oseltamivir (dále jen OS) účinný v profylaxi onemocnění chřipkou. Účinný se zdá též inhalovaný Zanamivir (dále jen ZA) v dávce 10 mg na den. Současné intranasální podání ZA významně nezvyšuje profylaktický účinek, ale toto bylo zjištěno v jediné studii. Denní dávka 75 mg OS poskytuje 54 % (95% IS 32-69) ochranu před zjevnou i skrytou infekcí chřipky. Opět v jediné studii se ukázalo, že zvýšení denní dávky OS na 150 mg asi nezvyšuje ochranu, která činila 52 % (IS 20-79).

Podobně i ZA měl 43 % ochranný účinek (99-50) a podle jediné studie přidavek intranasální dávky tento účinek nezvyšoval (RR 0,77 ; 0,38-1,56). Žádný z IN neměl signifikantní účinek na asymptomatickou chřipku (tabulka 3). OS vyvolává nauseu, zvláště při vyšší profylaktické dávce (tabulka 4).

Hayden et al sdělili, že poexpoziční profylaxe IN byla u členů rodiny nemocného účinná v 58,5 % (15,6-79,6) a u jednotlivých kontaktů v 68 % (34,9-84,2). Protože v době studie cirkulovaly viry chřipky (ze 298 sledovaných osob 184 onemocnělo chřipkou, u 66 % z nich prokázali virus chřipky A/H1N1, u zbytku virus chřipky B), byl protekční efekt vysoký 62,7 % (26-81). Welliver et al hlásili 89 % (67-97) protekční efekt u kontaktů s nemocným chřipkou a 84 % (45-95) u nemocných. Po 5 a 7 dnech profylaxe v dávce 75 mg jednou nebo dvakrát denně nebyla v žádné studii zjištěna rezistence na podávaný IN.

V devíti studiích by sledována doba, kdy došlo u nemocných (bez ohledu na průkaz chřipky) ke zmírnění potíží. Ve zvoleném čase došlo na rozdíl od kontrolní skupiny u 24 % pacientů léčených ZA či OS ke zmírnění potíží. Zlepšení zdravotního stavu pacientů s prokázanou chřipkou nastalo při léčbě významně dříve (Tabulka 3). Ve čtyřech studiích sledovali dobu nutnou k návratu plné aktivity. U léčených ZA byla tato doba vždy významně kratší, což neplatilo pro všechny léčené OS.

Pět studií se zabývalo vlivem IN na titry viru vylučovaného nosním sekretem po 24 či 48 hodinách terapie. ZA i OS významně snižovaly vylučování chřipkového viru. Tento efekt se zvyšoval s prodlužováním terapie. Bez ohledu na dávku však vylučování viru nikdy zcela neustalo.

Dávka 150 mg OS na den účinně bránila u nemocných chřipkou vzniku komplikací dolních cest dýchacích, zvláště zánětu průdušek a plic. Tento efekt však chyběl u pacientů s ARI. U cíleně léčených pacientů oba preparáty IN účinně předcházely všem typům komplikací. I když toto pozorování je založeno na údajích z jediné studie, tato se uskutečnila u dostatečně velké populační skupiny (n = 2991).

V kontrolovaných studiích byl sledován výskyt nežádoucích reakcí po profylaktickém, nebo terapeutickém podávání IN. Po profylaxi OS byla významně častější nausea, jak po dávce 150 mg, tak 75 mg. Na rozdíl od profylaktického podávání terapeutická aplikace IN nebyla provázena žádnými nežádoucími reakcemi. Tento výsledek je však zatížen možnou chybou, protože je obtížné odlišit nežádoucí reakci od projevu onemocnění chřipkou a protože je založen na menším počtu pozorování.

Spotřeba antibiotik a běžných protichřipkových léků nebyla podáváním IN ovlivněna.

Diskuse

Výsledky studií s Amantadinem a Rimantadinem nepodporují jejich užití proti chřipce. Zdá se také, že inhibitory neuraminidázy by neměly být rutinně podávány při sezónních chřipkových onemocněních a při pandemii by měly být podány vždy jen současně s ostatními protiepidemickými opatřeními.

Stejně jako u jiných systematických přehledů jsou v práci uvedená zjištění a jejich interpretace omezeny počtem a kvalitou dostupných dat o specifickém účinku preparátů na chřipku samotnou, či na ARI. Tato analýza hodnotí dvě skupiny antivirotik, z nichž druhá se objevila po 30 letech od první. Za tuto dobu došlo ke zdokonalení metodiky realizace studií a sledování nálezů, stejně jako k obohacení poznatků o chřipce a o její závažnosti pro lidstvo. Přes tyto změny zahrnuje tato analýza pouze kontrolované studie s náhodným výběrem.

Výsledky analýzy ukazují, že Amantadin a Rimantadin působí u chřipky A hlavně symptomaticky, protože nechrání před nákazou a neovlivňují vylučování viru (nakažlivost). Navíc, možnost vzniku závažných nežádoucích reakcí a rychlý nástup rezistence viru na ně spíše znevýhodňují jejich podávání při chřipkových epidemiích i pandemii, zvláště pokud jsou užity odděleně od dalších protiepidemických opatření.

Inhibitory neuraminidázy chránily před onemocněním chřipkou tak, že potlačovaly příznaky nemoci, nebo zkracovaly jejich trvání. Ačkoliv mají při sezónních epidemiích prokazatelnou schopnost zabránit přenosu v rodinách, zdá se, že nechrání před asymptomatickou infekcí a pouze snižují, ale nezabrání vylučování viru sezónní chřipky v nosním sekretu. Není jasné jakým mechanismem IN ovlivňují při epidemii výskyt komplikací v podobě zánětu průdušek, nebo plic, když nezabrání infekci. Profylaktické podávání IN při těžké epidemii nebo pandemii chřipky může zvýšit ohrožení tím, že zabrání sérokonverzi a přispěje k selekci virových mutant resistantních na IN. Autoři neschvalují užívání IN při sezónní chřipce, neboť prokazatelně nepůsobí na ARI. Potíže podobné chřipce staví ošetřujícího lékaře před problémy, souvisejícími s tím, že nemá možnost rychle zjistit, zda onemocnění vyvolává virus chřipky A nebo B, či respiračně synciciální virus (RSV), parainfluenzové viry a jiní možní původci ARI. Potřebuje aktuální informace o cirkulaci chřipkového viru v dané lokalitě během epidemie, či pandemie. Odstranění těchto problémů by zvýšilo pravděpodobnost, že vyšetřovaný pacient má skutečně chřipku a že nasazení IN by mohlo být účelné.

Až dosud jsou zprávy jen o efektu OS při ptačí chřipce. Tento preparát byl užít proti třem subtypům viru ptačí chřipky, u nichž byl zjištěn přenos z ptáka na člověka, nebo přenos mezi lidmi. Jsou to subtypy A(H5N1), A(H7N7) a A(H7N3). Chybí spolehlivé údaje o přenosnosti ptačího kmene viru chřipky A(H5N1). Podle jedné zprávy o případech přenosu ptačí chřipky na lidi v jihovýchodní Asii se zdá, že vylučování viru začíná před známkami onemocnění a ustává po 48 hodinách po začátku nemoci. Zprávy SZO uvádí, že u případů chřipky H5N1 může být vylučování viru a doba nakažlivosti nemocného delší. Za jisté je možné mít to, že virová nálož je až desetkrát větší než při onemocnění obvyklou sezónní chřipkou. Při epidemiích v jihovýchodní Asii nevedlo podávání OS ke zjiitelnému snížení úmrtnosti. To však může být důsledek pozdního zahájení terapie a vysoké virové nálože na počátku nemoci. Resistance na OS byla zjištěna až u 16% (sedmi ze 43) léčených dětí (podobný nález byl v Japonsku) a u dvou z osmi Vietnamců ve věku 8-35 let. Obecným jevem, který podporuje selekci resistantních virů, je chybění imunitní paměti na subtyp viru vyvolávajícího infekci.

K velké epidemii ptačí chřipky A(H7N7), s prokázaným přenosem viru z ptáků na lidi a mezi lidmi, došlo v červnu 2003 v Holandsku. Ze 453 osob, které hlásily chřipce podobné potíže, zánět spojivek a jiné, byl od 85 pacientů izolován virus A(H7N7) z jejich slz, nebo z nosohltanového výtěru, i z obou typů materiálu. Mimo jiná opatření začali profylakticky podávat OS v dávce 75 mg. Podle seznamu nemocných dostalo profylaktickou dávku OS asi 90 osob. Infekce virem ptačí chřipky byla prokázána u jedné ze 38 (3 %) osob užívajících OS, na rozdíl od pěti (10 %) z 52 osob, které uvedly, že profylaxi nebraly. Rozdíl není významný ($p=0,38$) asi pro malý počet pozorování a pro pozdní zahájení profylaxe. K podobné epidemii A(H7N3) došlo roku 2003 v kanadské Britské Kolumbii. Dvanáct osob (22% ze všech) užívalo profylakticky OS na počátku nemoci a 11 (20%) bylo léčeno OS. Maximální doba užívání OS byla kolem 12 týdnů. Dalších 22 pacientů se suspektním onemocněním, kteří se přihlásili za více než 48 hodin po začátku nemoci, odmítlo terapii. Všichni se zcela uzdravili. Efekt OS nebyl cíleně sledován, proto je nemožné z této situace vyvodit hodnověrné závěry.

Závěrem lze říci, že nebyly nalezeny přesvědčivé důkazy o účinku inhibitorů neuraminidázy na ptačí chřipku a samozřejmě ani o jejich efektu na pandemické kmeny viru chřipky. Protože virová nálož a virulence pandemických virů je podstatně větší než u obvyklých epidemických kmenů viru chřipky, nemělo by se uvažovat o používání IN při těžkých chřipkových epidemiích nebo při pandemii bez současného provádění dalších protiepidemických opatření (bariérová opatření, izolace a karanténa, osobní hygiena). Nedoložená schopnost IN předejít nákaze a zamezit vylučování viru nosem

vede k pochybnosti o jejich vlivu na přerušení přenosu viru. Mohou se však uplatnit při tlumení projevů nemoci a komplikací. Bohužel, zmírnění potíží a přehnané představy o vlastnostech antivirotik mohou nepříznivě ovlivnit chování osob je užívajících a tím přispět k šíření viru. Nadměrné spoléhání na to, že před chřipkou je možné se chránit nějakými léky, může bránit vývoji a zavedení intervenční strategie, založené na širších protiepidemických opatřeních.

68 citací, kopie u překladatele

Tab. 3. Statisticky prokázaný efekt ($p < 0,05$) inhibitorů neuraminidázy (zkráceno)

	Hledisko	Počet osob	Výsledek (95% IS)	
<u>Profylaxe</u>				
75mg OS vs placebo	Onemocnění chřipkou	1087	Efekt 61% (IS 15-82)	
150 mg OS vs placebo	Onemocnění chřipkou	780	Efekt 73% (33-89)	
10 mg ZA* vs placebo	Onemocnění chřipkou	1299	Efekt 62% (15-83)	
ZA** vs placebo	Onemocnění chřipkou	194	Efekt 78% (42-92)	
Oba IN vs placebo	Onemocnění chřipkou	3549	Efekt 59% (35-75)	
<u>Terapie</u>				
75-150mg OS vs placebo	Zkrácení nemoci ARI	1797	PR 1,20 (1,06-1,35)	
	Zkrácení prokázané chřipky	1374	PR 1,30 (1,13-1,50)	
	Návrat normální aktivity po ARI	627	PR 1,23 (1,02-1,48)	
	„ „ „ po chřipce	374	PR 1,34 (1,07-1,67)	
	Komplikace chřipky (bronchit.)	1644	RR 0,40 (0,21-0,76)	
	„ „ (pneumonie)	1644	RR 0,15 (0,03-0,69)	
	Všechny komplikace chřipky	1644	RR 0,22 (0,02-2,16)	
	Všechny komplikace ARI	2358	RR 0,39 (0,28-0,55)	
	Koncentrace viru v nose po 24 h	561	VPR -0,73 (-1až -0,5)	
	ZA* vs placebo	Zkrácení nemoci ARI	3188	PR 1,24 (1,13-1,36)
		Zkrácení prokázané chřipky	2117	PR 1,33 (1,29-1,37)
		Návrat normální aktivity po ARI	1827	PR 1,28 (1,13-1,45)
		Všechny komplikace ARI	356	RR 0,50 (0,32-0,76)
		Koncentrace viru v nose po 24 h.	441	VPR -0,40 (-0,8až -0,06)
Oba IN vs placebo	Zkrácení nemoci ARI	4985	PR 1,22 (1,14-1,31)	
	Zkrácení prokázané chřipky	3491	PR 1,32 (1,26-1,38)	
	Návrat normální aktivity po ARI	2454	PR 1,26 (1,14-1,40)	
	„ „ po chřipce	1234	PR 1,22 (1,07-1,39)	
	Všechny komplikace chřipky	1921	RR 0,43 (0,21-0,90)	
	Všechny komplikace ARI	2714	RR 0,43 (0,33-0,56)	
	Koncentrace viru v nose po 24 h.	1002	VPR -0,62 (-0,82 až -0,41)	

Vysvětlivky: *= inhalační aplikace ; **= 10mg inhalačně + 32mg intranasálně

Efekt= procento snížení proti kontrolní skupině ; VPR = vážený průměr rozdílů ;

PR = relativní pravděpodobnost ; RR = relativní riziko

Poznámky překladatele

Během víc jak dvacetileté práce na výzkumném úkolu Státního badatelského plánu P 12-535-811-10 „Epidemiologie a prevence virových respiračních nákaz“, jsme v SMK získali hlavně v 80. letech 20.století řadu vlastních zkušeností s tehdy u nás dostupnými antiviroty. Byl to Impulsin, Amantadin VÚFB a sovětský Rimantadin. Přesné údaje obsahují závěrečné zprávy o plnění tohoto úkolu vždy za uplynulou pětiletku, které byly oponovány skupinami expertů IHE Praha (např. Syrůček, Tůmová, Červenka aj.) a předkládány hlavnímu hygienikovi, resp. ministerstvu zdravotnictví. Impulsin nám dováželi v 50 kg pytlích z Bratislavských závodů na zpracování ropy. Byl to „výrobní odpad“ (dodávky zadarmo !), se složením odpovídajícím stavbě buněčné stěny. Výhoda byla v absolutní bezpečnosti orálního podávání, nevýhodou byla „nijaká chuť“.

Uskutečnili jsme několik velkých studií (celkem cca 15.000 osob), zejména mezi horníky karvínských dolů, při nichž kontrolou byla nemocnost ARI-chřipkou u horníků sousedních dolů, kteří Impulsin nedostávali. Snížení pracovní neschopnosti a úrazovosti tak nadchlo závodního lékaře (MUDr. Smola), že preparát byl stálou součástí polévek, nebo omáček. Po změně úpravy ropy však přestaly dodávky Impulsinu. Naše snahy o jejich obnovení, podporované IHE i MZd, však nic nepořídily. Pražský Výzkumný ústav farmacie (VÚFB) nás požádal o kontrolovanou terénní studii k ověření vhodnosti a účinnosti u nás vyráběné šarže Amantadinu. Naše zjištění se zcela shodovala s nálezy ve výše uvedeném článku. Navíc bych jen dodal, že náš preparát vykazoval proti kontrolní skupině významně častější nežádoucí reakce. Nejzávažnější byla ospalost a nesoustředěnost, což u horníků a hutníků hrozilo častými pracovními úrazy. U studentů a u obyvatel Domovů důchodců, byly potíže stejné, i když někteří si naopak pochvalovali, jak se jim zlepšilo spaní. Od výroby Amantadinu v republice se upustilo také proto, že Sověti začali ve velkém vyrábět a nabízet vlastní antivirotikum – Remantadin. Na pokyn hlavní hygieničky nám podnik MEDEXPORT dodal k ověření několik tisíc balení po 20 tabletách, obsahujících 0,05 g preparátu. V několika velkých terénních studiích, v Domovech důchodců a LDN, ale i u zdravotníků a v kolektivech učňů, jsme v následujících letech prokázali mnohem nižší výskyt nežádoucích reakcí než po Amantadinu VÚFB a dobrou profylaktickou účinnost na laboratorně potvrzenou chřipku (80-85 %). Terapeutický efekt jsme však pro mizernou spolupráci zdravotníků nemohli hodnotit. Nevýhodou byla potřeba dlouhodobého příjmu (po celou dobu cirkulace chřipky v daném kolektivu-lokalitě) profylaktické dávky 2 tablet, později jen jedné tablety Remantadinu. Při časnějším ukončení, nebo již po týdenním přerušení příjmu preparátu, docházelo k onemocnění.

Obávám se, že nejsou-li v archivu ÚEM Praha uloženy originály závěrečných zpráv ke zmíněnému výzkumnému úkolu, pak jiné přesvědčivé doklady o našich pracích prakticky neexistují. Všechny dílčí podklady a kopie, které byly uloženy v archivu KHS Ostrava, zničila rozlitá Ostravice při potopě na Severní Moravě. Jen díky tomu, že zprávu o činnosti epidemiologů v Almanachu KHS Ostrava ke 45 letům činnosti hygienické služby v SMK jsem zpracovával ještě před touto katastrofou, mohu se odvolat aspoň na tam uvedené stručné informace.

Byl jsem také požádán, abych uvedl svůj názor na případné používání chřipkových antivirotik u nás. K tomu se však vrátím až v dalším SMS, č. 13.