

**Dr. Máté János** orvos-alezredes, az orvostudományok kandidátusa

**Dr. Simon Miklós** orvos-alezredes, az orvostudományok kandidátusa

## **A VIREGYT (I-amantadin) profilaktikus hatékonyságának vizsgálata A-2 típusú influenzajárványban**

Az influenzás megbetegedések száma az egyes években nagy eltéréseket mutat. Járványmentes években gyakran nem észleljük előfordulását, nagy epidemiák sokszor 60—70<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-os morbiditást okoznak. Az ilyen nagyfokú érintettség komoly zavarokat okoz a normális élet- és munkafolyamatokban. Közegészségügyi, szociális és gazdasági szempontok egyaránt indokolják az influenza hatásos profilaktikus eljárásainak kutatását.

A specifikus védelem világszerte ismert módszere az oltások alkalmazása. Másik eljárás olyan anyagok előállítására, amelyek valamilyen módon befolyásolják a patogén folyamatokat és megakadályozzák a klinikai kép kialakulását. Ilyen szer az Egyesült Gyógyszer- és Tápszergyár által készített, VIREGYT elnevezésű, orálisan ható vegyület.

A külföldi irodalmi adatok arra utaltak, hogy a VIREGYT-tel azonos összetételű készítmény — amantadin hydrochlorid, gyári néven SYMMETREL — tartós szedésével az influenza A<sub>2</sub>-típusú törzsek okozta megbetegedések számát csökkenteni lehet és a gyógyszer a megbetegedések súlyosságát is enyhíti. Vizsgálatokat végeztünk a VIREGYT profilaktikus hatékonyságának felmérésére természetes körülmények között előforduló influenzás fertőzéseknél. A széleskörű alkalmazást egy szűkebb elővizsgálat előzte meg, mely a tartós gyógyszeresedés mellékhatásait tisztázta pszichiátriai, neurológiai és laboratóriumi módszerekkel. Megállapítottuk, hogy a profilaktikus célokra ajánlott dózisban — 200 mg/pro die — tartósan szedett VIREGYT lényeges mellékhatást nem okozott és így tömeges felhasználásának ellenjavallata nincs.

### **A vizsgálati módszerek**

1. A VIREGYT hatékonyságának epidemiológiai vizsgálatát 2000—2000 önkéntesen terveztük úgy, hogy a random-csoportok egy része hatóanyagot tartalmazó készítményt, másik része hasonló kiszerelésű placebót kapjon. Kísérletre 7 alakulatot jelöltünk ki, hogy akkor is kellő létszám álljon rendelkezésre, ha történetesen némelyik alakulatot elkerüli a járvány.

2. A gyógyszereszedést akkor kezdtük meg, amikor az alakulatnál az influenzás megbetegedések halmozódni kezdtek és számítani lehetett a megbetegedések járványszerű terjedésére. A jelentések beérkezése után helyszíni kiszállással győződünk meg arról, hogy a bejelentett eseteket influenzának tartjuk-e. A gyógyszer felhasználását a klinikai és járványügyi összkép alapján kezdtük el. Ezzel egyidőben több betegről torokmosó folyadékot vettünk virusizolálás céljára és vért az influenza-ellenanyag alaptiterének meghatározására.

3. A kísérletet hét alakulatnál végeztük. Irodalmi adatok és a gyógyszer toxicitására végzett előkísérletek alapján a VIREGYT adagja 200 mg/die volt és ezt két kapszulában, naponta egy alkalommal adtuk, egyidőben a teljesen hasonló kiserelésű placebóval. A kísérletben résztvevők nem tudtak arról, hogy hatóanyag nélküli — placebós — kapszulák is vannak.

A VIREGYT-et és placebót szedő csoportokat úgy alakítottuk ki, hogy azok az alakulaton belül külön-külön kisebb szolgálati (50—100 fős) csoportból álljanak, de épületeken belül naggyjából azonos elosztásban.

A VIREGYT adagolásának megkezdésével egyidőben minden egyes alakulatnál a gyógyszert, illetve placebót szedő csoportokból 25—25 egészséges személytől vért vettünk és ugyanezektől a személyektől újabb vért a vizsgálatok lezárásakor — kb. 3—4 hét múlva. A vérminták az influenza-szerológiai vizsgálatok elvégzéséhez kellettek. A szerológiai vizsgálatok révén arról kívántunk meggyőződni, hogy a hatóanyagot, illetve placebót szedő csoportokban milyen arányú a szerológiai igazolható influenza-átfertőzés és ez milyen mértékben tükröződik a klinikai manifesztációban.

4. A profilaktikus gyógyszereszedés ideje valamennyi alakulatnál legalább két hét volt, egy alakulatnál 3 hét. Ez megfelel a Council on Drugs 1967. évi, a Symmetrelre vonatkozó ajánlásainak, mely szerint a profilaktikus gyógyszereszedés ideje átlagosan két hét. A vizsgálatokba bevont személyek döntő többségükben a 18—21 éves egészséges férfi korosztályból kerültek ki és csak elenyészően csekély — pontosan meg nem határozható számban — ennél lényegesen idősebb férfiegyének.

5. A VIREGYT-et és placebót szedő csoportokban előforduló megbetegedések pontos regisztrálása módot nyújtott a morbiditás alakulásának tanulmányozására. A megbetegedések számának regisztrálására részben az alakulatoknál rendszeresített kórlapok szolgáltak, részben pedig a szubklinikus, fektetést nem igénylő esetekben az alakulatok ambuláns naplói. Az ambuláns naplóból nyert adatokat elsősorban a morbiditás alakulásának értékeléséhez vettük figyelembe. A tünetek, szövödmények értékelése a kórlapok alapján történt.

6. A VIREGYT-nek a morbiditást befolyásoló hatásán kívül vizsgáltuk a profilaktikusan szedett készítménynek az influenza-megbetegedés klinikai lefolyására gyakorolt hatását is.

Ennek elbírálására a kórlapokban olyan tüneteket rögzítettünk, amelyek véleményünk szerint megközelítőleg objektívek. Ezek a következők voltak:

- láz
- ápolási idő
- fej-, végtag-fájdalmak
- toxikus tünetek (hányás, hasmenés)
- szövödmények

A klinikai tünetek feldolgozásához felhasználtuk a kísérleti idő előtti és utáni néhány napon jelentkező betegek kórlapjait is, összevonva a placebót szedő megbetegedettek kórlapjaival.

## EREDMÉNYEK

### Az 1969. évi magyarországi influenza-járvány néhány sajátossága

A VIREGYT profilaktikus hatását az 1969. évi magyarországi influenza-járványban vizsgáltuk.

Ismeretes, hogy az influenza vírus A—2 szubtípusa 1957 áprilisában jelent meg Kína határain kívül és fél év alatt pandémiát okozott, amely csak

a betegség sokkal enyhébb voltában tért el az 1918—19. évi pandémiától. Az is ismeretes, hogy az A—2 vírus az emberiség számára újszerű sajátsága miatt okozhatott pandémiát. A pandémia után az A—2 vírus is változni kezdett, de jelentősebb antigénszerkezeti változások csak 1964-ben és 67-ben következtek be. Ennek tulajdonítható, hogy 1965 és 68-ban az új variánsok eléggé kiterjedt járványokat okoztak. Ezek az antigénváltozások azonban sokkal kisebbek voltak, mint az, amely az A—2 vírust Kínában érte 1968 tavaszán. Az első jelentés egy lényegesebb antigénváltozást mutató influenza A—2 törzs megjelenéséről 1968. július 27-ről Hong-Kongból származott. A Hong-Kong-i heves járvány (fél millió embert érintett néhány hét alatt) felvetette annak a lehetőségét, hogy az 1957. évihez hasonló pandémia van kialakulóban.

Azok a vizsgálatok azonban, melyek arra utaltak, hogy ha nem is nagy gyakorisággal, de a járvány előtti savókban mégis található haemagglutináció-gátló ellenanyag, valószínűvé tették, hogy a járvány terjedése lassú lesz. A tények ezt a feltevést igazolták. Bár a járvány a világ nagy részére kiterjedt, terjedése lényegesen különbözött az 1957. évi pandémiától. Terjedése sokkal lassúbb, elhúzódó volt.

Magyarországon az első vírusizolálás 1969. február 8-án vett vizsgálati anyagból történt és ezt a hónap közepén több újabb vírusizolálás követte budapesti betegek vizsgálati anyagából. A tömeges vírusizolálások március hó elején kezdődtek. A járvány a budapesti táppénzes statisztika alakulása szerint szokatlanul elhúzódó volt, a táppénzen levők számaránya 12 héten át mutatott emelkedést, holott Budapesten egy-egy influenza-járvány 4—6 hét alatt szokott lezajlani. A járvány az országban lassan fejlődött ki. Budapesten április elején kezdett csökkenni a megbetegedések száma, egyes megyékben és városokban azonban a csökkenés későbbre maradt.

A földrajzi megoszlást — tekintettel arra, hogy az új betegek bejelentése ez évben nem volt kötelező — nehéz pontosan megítélni. Az OKI szakembereinek véleménye szerint a legkevésbé érintett részek azok voltak, amelyek az előző évben a legerősebben szenvedtek influenza-járványban, tehát Pécs, Baranya megye és a Baranyával szomszédos megyék. Az előző évben kevésbé érintett tisztántúli megyékben és Nógrád megyében jóval magasabb volt az influenza-morbiditás.

Ami a Hong-Kong-i influenza klinikai tüneteit illeti, eltérő kórképekkel lehetett találkozni. Voltak olyan kollektívák, ahol egészen enyhe, a náthára emlékeztető tünetek domináltak, más helyeken viszont komoly elesettség és magas láz volt a jellemző.

Reprezentatív számítások szerint az előző magyarországi influenza-járványban a szövődmények átlagos aránya 1<sup>0</sup>/<sub>100</sub> volt, háromnegyed része pneumonia. 1969-ben a szövődmények átlagos aránya 2,2<sup>0</sup>/<sub>100</sub> volt.

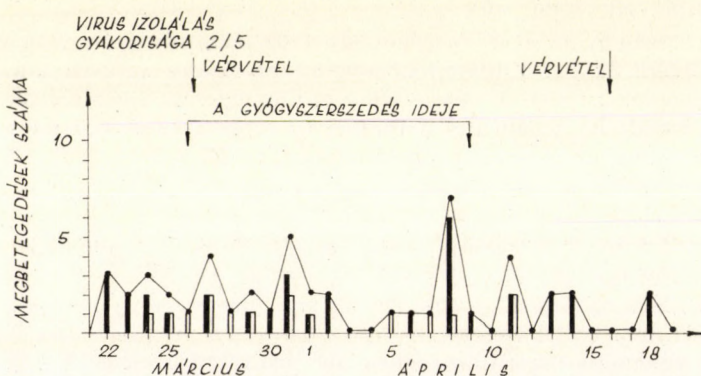
Míg a régebbi járványokban a gyermekek morbiditása nagyobb volt, mint a felnőtteké, a rendelkezésre álló részleges adatok szerint az 1969 évi járványban viszont a gyermekek morbiditása nem különbözött a felnőttekétől. Feltűnő, hogy a csecsemőkori halálozás elmaradt az előző éveketől, a felnőttkori halálozás viszont előretolódott.

## Kísérletek a VIREGYT profilaktikus alkalmazására az 1969. évi influenza-járványban

A hadseregben — az általunk vizsgált alakulatoknál — az A—2 Hong-Kong/68 influenzavírus okozta járványok március 17—23 között kezdődtek el és 3—4 hétig tartottak. Kivételt képez a VII. számmal jelölt alakulat, ahol az első betegek márc. 6—7-én jelentkeztek és a járvány több mint 4 hétig tartott. A kísérletben szereplő I—VII. számozással jelölt alakulat járványgörbéit a mellékelt grafikonok szemléltetik.

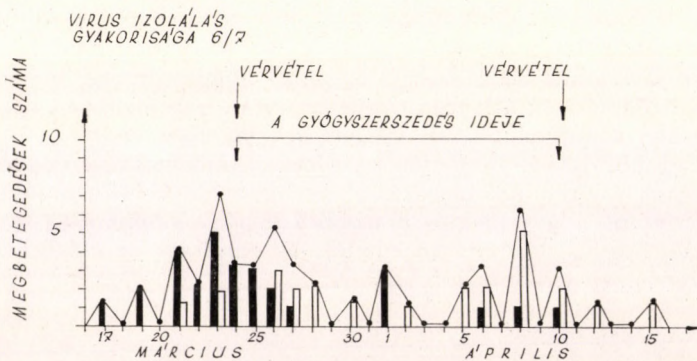
A naptári előfordulás nagyjából megegyezett a polgári járványgörbe adataival, a járványok időtartama azonban valamivel rövidebb volt, mint a polgári életben. Ez elsősorban a katonai kollektívák nagyobb zártságával és így a kontaktus nagyobb intenzitásával magyarázható.

### INFLUENZA MEGBETEGEDÉSEK AZ I. SZ. ALAKULATNÁL.



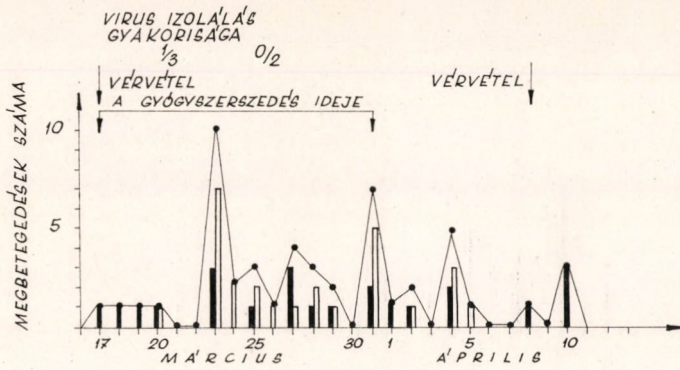
1. ábra

### INFLUENZA MEGBETEGEDÉSEK A II. SZ. ALAKULATNÁL



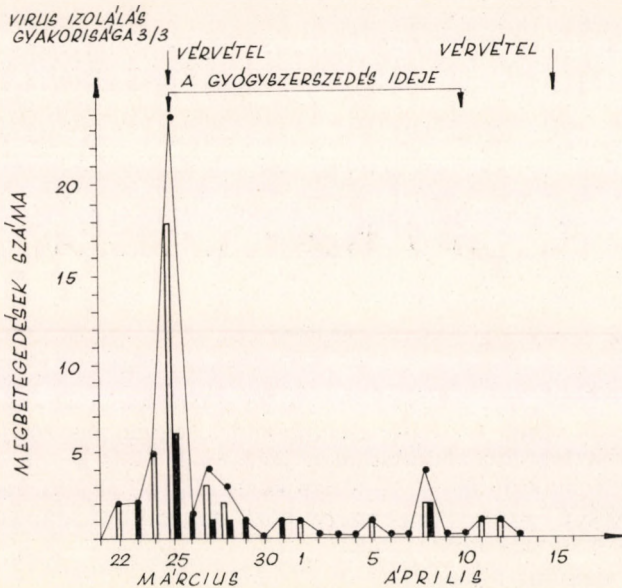
2. ábra

INFLUENZA MEGBETEGEDÉSEK A III. SZ. ALAKULATNÁL.



3. ábra

INFLUENZA MEGBETEGEDÉSEK A IV. SZ. ALAKULATNÁL.

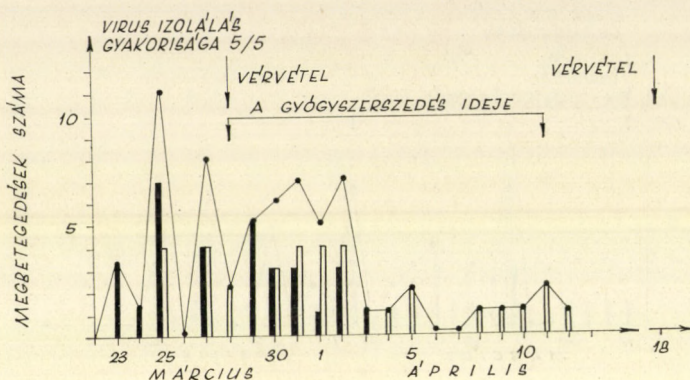


4. ábra

A mellékelt grafikonokon feltüntettük a vírusizolálási kísérletek időpontját és a vizsgált, illetve pozitívnak talált minták számát is.

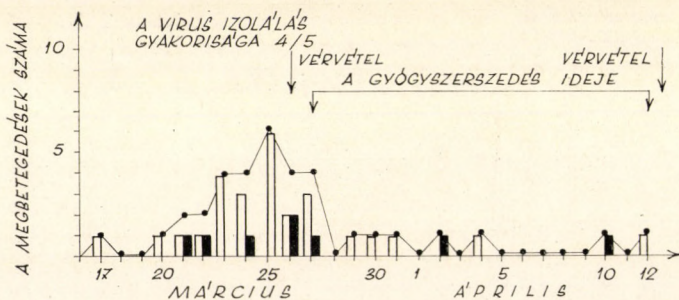
A kísérletek kezdetekor vett minták pozitív vírusizolálási leletei minden egyes alakulatra vonatkozóan igazolták, hogy valóban influenza-járványról volt szó, és a profilaktikus VIREGYT-szedés indikációja fennállott. A grafikonokból az idei Hong-Kong-i influenza-járvány néhány sajátossága jól leolvasható.

INFLUENZA MEGBETEGEDÉSEK AZ V. SZ. ALAKULATNÁL.



5. ábra

INFLUENZA MEGBETEGEDÉSEK A VI. SZ. ALAKULATNÁL.



6. ábra

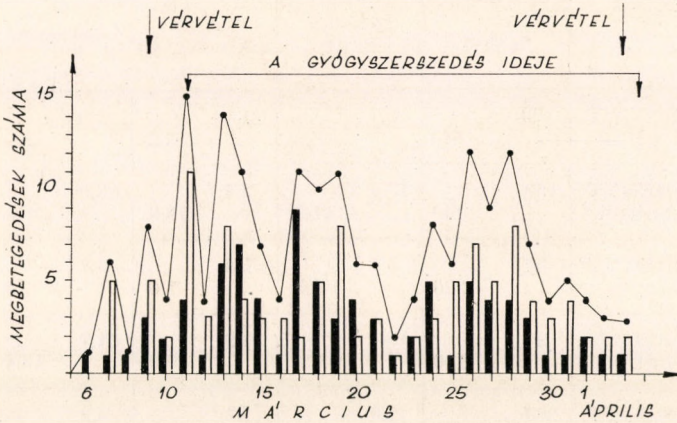
Először is feltűnően magas — egyezően az országos adatokkal — a vírusizolálási gyakoriság. Ez a Hong-Kong-i törzs egyik jellemzője. Másodszor kitűnik, hogy a legtöbb alakulatnál a járványok csak lassan alakultak ki. Emiatt az egyes alakulatoknál 1—9 nap közti idő telt el a járvány megindulása és a VIREGYT-szedés megkezdése közt. Az említett időpontok az egyes alakulatoknál a következők voltak:

- I. alakulat 5 nap
- II. alakulat 8 nap
- III. alakulat 1 nap
- IV. alakulat 4 nap
- V. alakulat 5 nap
- VI. alakulat 9 nap
- VII. alakulat 6 nap

A járvány kezdete és a VIREGYT szedésének megkezdése közti néhány napos különbség elkerülhetetlen volt és a vizsgálatokba be nem vont alakulatok többségénél a megbetegedések tovább nem is halmazódtak. Emiatt a

## INFLUENZA MEGBETEGEDÉSEK A VII. SZ. ALAKULATNÁL

VIRUS IZOLÁLÁS  
GYAKORISÁGA 5/5



7. ábra

üres oszlop = VIREGYT-et szedő csoport  
 tömör oszlop = placebót szedő csoport  
 folyamatos vonal = összmegbetegedés alakulása  
 vírusizolálás gyakoriságánál a tört számlálója = pozitív lelet  
 vírusizolálás gyakoriságánál a tört nevezője = vizsgált minták száma

VIREGYT-szedés epidemiológiai indikációját csak akkor állapíthattuk meg, mikor az adott alakulatnál a megbetegedések már halmozódni kezdtek.

A grafikonokból és a később ismertető morbiditási adatokból egyértelműen kitűnik, hogy masszív járvány csak a II. és IV. alakulatnál volt. Az alacsony morbiditás az oka, annak, hogy az összes megbetegedések elég jelentékeny %-a a VIREGYT-szedés megkezdése előtti periódusra esik. Az I—VII. alakulatra összevetve a megbetegedések 34,1%-a jutott a VIREGYT-szedés megkezdése előtti időre.

Az ismertett adatok utalnak azokra a nehézségekre, melyek egy ilyen vírus elleni profilaktikus gyógyszer epidemiológiai hatékonyságának felmérése során előfordulnak, egyúttal az adatok analízisekor fokozott óvatosságra intenek.

Említettük, hogy a VIREGYT szedésének megkezdésekor levett torokmosó folyadékokból minden egyes alakulatnál sikerült influenza-vírust izolálni. A járvány során további vírusizolálási kísérletek csak a III. és VII. alakulatnál történtek, ezek azonban negatív eredménnyel jártak.

### **Morbiditási viszonyok a VIREGYT-tel kezelt és a kontroll csoportokban**

Kísérletünk egyik célkitűzése volt annak megállapítása, hogy a járvány során profilaktikusan szedett VIREGYT csökkenti-e az influenza-morbiditást.

Az influenza-járvány morbiditási adatai a vizsgált alakulatoknál

Alakulat	Kezelés	Vizsgáltak létszáma	Morbiditás %				
			kísérlet alatt	kísérlet előtt — után	összesen	alakulatokon belül összesen	
I.	VIREGYT Kontroll	300	2,7	1,3	4,0	6,3	
		300	5,5	3,2	8,7		
II.	VIREGYT Kontroll	150	13,6	2,4	16,0	20,8	
		100	11,1	16,9	28,0		
III.	VIREGYT Kontroll	300	7,4	1,3	8,7	8,2	
		200	6,5	1,0	7,5		
IV.	VIREGYT Kontroll	90	13,8	23,9	37,7	25,5	
		110	6,0	9,4	15,4		
V.	VIREGYT Kontroll	500	4,0	2,2	6,2	6,1	
		530	2,0	4,0	6,0		
VI.	VIREGYT Kontroll	440	2,0	4,8	6,8	4,5	
		410	0,5	1,5	2,0		
VII.	VIREGYT Kontroll	750	11,8	3,1	14,9	15,1	
		560	13,3	2,1	15,4		
Összesen	VIREGYT Kontroll	2530	7,1	3,5	10,6	10,1	
		2210	6,0	3,6	9,6		

A kérdés megválaszolására feldolgozott adatokat az 1. sz. táblázat tartalmazza. A morbiditási adatok kiszámításához a fektetett (kórlappal rendelkező) és ambuláns kezelt betegek adatait használtuk fel.

A vizsgált alakulatok az influenza-morbiditás tekintetében elég jelentős eltéréseket mutattak. Az egész járványra és az egész alakulatra vonatkoztatott összmorbiditás — VIREGYT-et és placebót szedő csoportokat összevonva — 4,5%-tól (VI. alakulat), 25,5%-ig (IV. alakulat) terjed. Ugyancsak jelentős szórás észlelhető a kísérleti periódusra számított, VIREGYT-et és placebót szedő csoportok — külön-külön számolt morbiditásában is. Van olyan alakulat, ahol a VIREGYT látszólag csökkentette a morbiditást (pl. I. alakulat), másoknál nem befolyásolta, de vannak olyan alakulatok is, ahol a hatóanyagot szedő csoportban volt magasabb a megbetegedések száma.

Éppen ezért a morbiditási viszonyok alakulatonként nem értékelhetők, csupán a hét vizsgált alakulat összevontan. Az összesített adatok alapján megállapítható, hogy a 2210 személyből álló kontroll csoportban az influenza-járvány morbiditása 9,6% volt, és e csoportban 2133 placebót szedő személynél a kísérleti periódus alatti morbiditás 6%. A 2530 személyből álló és a járvány során VIREGYT-et szedő csoportban az influenza-járvány morbiditása 10,6% volt és a csoportban 2450 VIREGYT-et szedő személynél a kísérleti periódus alatti influenza-morbiditás 7,1%. A két csoport morbiditásában



gyakorlatilag nincs különbség. A kísérleti periódus VIREGYT-es csoportjának valamivel nagyobb morbiditása (7,1<sup>0</sup>/<sub>0</sub> szemben a 6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-kal) valószínűleg azzal függ össze, hogy a VIREGYT-es csoportban az egész járványban (kezelés előtt, alatt és után) valamivel nagyobb volt a morbiditás (10,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub> a 9,6<sup>0</sup>/<sub>0</sub>-kal szemben).

Összegezve: adatainkból megállapítható, hogy a profilaktikusan szedett VIREGYT az influenza-morbiditást nem befolyásolta, a megbetegedések számát nem csökkentette.

A kísérlet során a vírusizolálási és szerológiai vizsgálatokból az alábbi következtetéseket lehetett levonni:

A vizsgálati időszakban a Hong-Kong vírus valamennyi római számú csoportban jelent volt. Ezt igazolta, hogy valamennyi csoport betegeből sikerült a vírust izolálni és a begyűjtött páros savómintákban titeremelkedés volt kimutatható. A szerológiai vizsgálatok szerint az I., II., IV., és V. csoportokban jelentős volt a vírussal történt átfertőződés. E négy csoportban összesítetten 173 vizsgált savópárból 106-ban volt titeremelkedés, 67-ben nem, és 20 vírusizolálási kísérletből 17 volt eredményes.

Ezzel szemben a III., VI. és VII. csoportokban a Hong-Kong-vírusfertőzés csak kis mértékben terjedt el és feltételezhető, hogy a megbetegedések egy részéért nem a Hong-Kong-vírus volt felelős. A III. VI., VII. csoportokban összevontan 124 vizsgált savópárból 17-ben volt titeremelkedés, míg 107 savópárban az ellenanyag-titer változatlan maradt. Ugyanezekben a csoportokban 29 vírusizolálási kísérletből 10 volt sikeres.

Elemeztük a VIREGYT-et és Placebót szedő csoportokon belül a szerológiai választ is. Erre a célra az inapparens fertőzésen átesett személyek savópárját használtuk. A VIREGYT-csoportból 50, a Placebo-csoportból pedig 53 savópár rekonvalescens titerét hasonlítottuk össze. A VIREGYT-et szedő csoport rekonvalescens savóiban a HAG-titer geometriai átlaga 1:68 volt, a Placebo-csoporté 1:98. A geometriai átlag alapján a VIREGYT-csoportban a titerek valamivel alacsonyabbak, mint a Placebo-csoportban. A különbség *t*-próba alapján (*t* = 2,00, *P* alig kisebb, mint 5<sup>0</sup>/<sub>0</sub>) éppen, hogy szignifikáns.

Ez az eredmény arra mutat, hogy a VIREGYT *in vivo* is gátlólag hatott a víruszaporodásra.

### **A profilaktikusan szedett VIREGYT hatása az influenza-megbetegedés lefolyására**

Bár adataink szerint a VIREGYT az influenza-morbiditást nem befolyásolta, ettől függetlenül hatással lehetett a megbetegedések súlyosságára azáltal, hogy a megbetegedett gyógyszerelt személyben kisebb mérvű volt a víruszaporodás.

A kísérleti periódus alatt a két csoportban — VIREGYT és placebo — gyakorlatilag egyforma arányban fordultak elő enyhe, ambuláns esetek. A VIREGYT-es csoportban minden fektetett betegre 1,5 ambuláns, a placebo-csoportban 1,4 ambuláns eset jutott. Ez az adat nem mond semmit.

Feldolgoztuk az összes rendelkezésre álló kórlapot. A kísérlet előtti és utáni betegek és a kísérlet alatt placebót szedő betegek kórlapjainak száma

232. Ezeket a kórlapokat a kísérlet alatt VIREGYT-et szedő és megbetegedett 69 személy kórlapjaival vetettük egybe.

Az értékelhető tünetek közül először a lázmagasságot hasonlítottuk össze (2. sz. táblázat).

Az adatok kifejezetten eltérést mutatnak a két csoport közt az esetek lázmagasság szerinti megoszlásában. Alacsony, 38 °C alatti lázas beteg a VIREGYT-es csoportban 0%-osan kétszer annyi volt, mint a kontroll csoportban. Ez a különbség  $\chi^2$ -próbával igen erősen szignifikáns ( $P < 0,1\%$ ).

2. sz. táblázat.

A betegek lázmagasság szerinti megoszlása a VIREGYT-et szedő és kontroll csoportokban

Lázmagasság	Vizsgálati időszak					
	alatt				előtt — után	
	VIREGYT		Kontroll		Kontroll	
	szám	%	szám	%	szám	%
37.1—38 °C	28	40,6	5	9,4	38	21,2
38.1—39 °C	29	42,0	27	50,9	100	55,9
39.1— °C	12	17,4	21	39,7	41	22,9

Mivel a VII. alakulat adta az eseteknek kb. felét, az analízist elvégeztük külön a VII. alakulatra, illetve az I—VI. alakulatokat összevonva is. Az eltérések a kezelték és kontrollok között így is szignifikánsak.

A 38,1—39 °C közti betegek 0%-osan már a kontroll csoportban vannak többen és ez a helyzet a magas lázas (39 °C felett) betegekkel is. Az adatok tehát egyértelműen mellett szólnak, hogy bár a VIREGYT nem akadályozta meg az influenzás megbetegedést, de a betegség lefolyását módosította, súlyosságát csökkentette.

A kontrollok maximális lázának eloszlása a vizsgálati idő előtt és után kisebb eltérést mutatott a VIREGYT-et szedő csoporthoz viszonyítva.

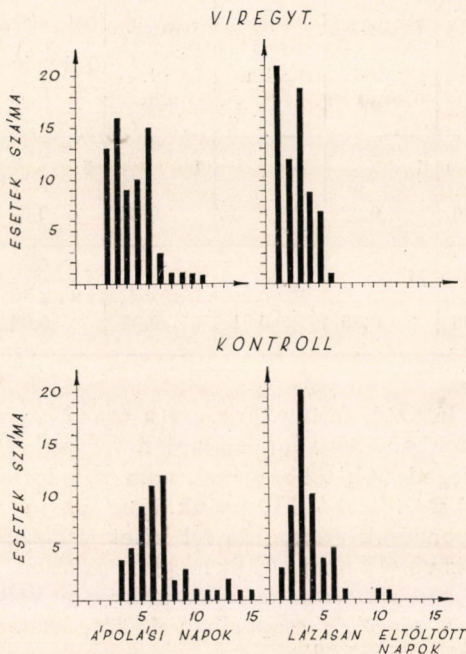
A lázmagasságon kívül az ápolási és a lázas napok számának összehasonlítása is bizonyíthat a VIREGYT megbetegedést enyhítő, mitigáló hatása mellett. A lázas napok száma mindkét csoportban értékelhető, mert valamennyi beteg gyakorlatilag azonos tüneti kezelést kapott. Az ápolási és a lázas napok megoszlását csak a kísérleti periódus beteganyagára vetítettük ki (8. sz. ábra).

Már a számszerű megoszlás is jól mutatja, hogy a rövid, 1—2 napos lázas megbetegedések a VIREGYT-es csoportban vannak túlsúlyban, az 5 napon túli lázas esetek viszont a kontroll csoportban. A lázasan töltött napok átlaga a VIREGYT-es csoportban 2,6 nap, a placebót szedő csoportban 3,6 nap, a szórás 2,4. A különbség igen erősen szignifikáns ( $P < 0,1\%$ ). Ezek az

adatok megerősítik a lázmagassággal kapcsolatban mondottakat, nevezetesen, hogy a VIREGYT-es csoportban több az enyhébb lázas eset és a lázas periódusok tartama is rövidebb.

A profilaktikusan szedett VIREGYT megbetegedést enyhítő hatását az ápolási napok összevetése is tükrözi. A kontroll csoport 6,7-es átlagos ápolási napjával szemben a VIREGYT-es csoporté csak 5,3, a szórás 2,3. A különbség t-próbával igen erősen szignifikáns ( $P < 0,1\%$ ).

AZ ÁPOLÁSI NAPOK ÉS A LÁZASAN TÖLTÖTT NAPOK MEGOSZLÁSA  
A VIREGYT-ET SZEDŐ ÉS KONTROLL CSOPORTOKBAN A  
KÍSÉRLETI IDŐSZAKBAN.



8. ábra

A fej-, végtag-fájdalmak, mint az influenzára jellemző tünetek regisztrálása nem nyújtott értékelhető adatokat. A kórlapok ezirányú vizsgálata azt bizonyította, hogy a bejegyzések nagymértékben függtek a vizsgáló orvos célzott kérdéseitől. Ott, ahol az orvos megkérdezte a betegeket, hogy éreznek-e fej-, vagy izomfájdalmakat, azok többsége igennel válaszolt. Ahol ilyen kérdések nem hangzottak el, ezeket a tüneteket nem rögzítették. Ezért a VIREGYT fej-, végtag-fájdalmak kialakulását befolyásoló hatását — az adatok megbízhatatlansága miatt — nem értékeltük.

Hogy a profilaktikusan szedett VIREGYT valóban kedvezően befolyásolja az influenzás megbetegedést, legjobban a szövödmények összevetésével demonstrálható (3. sz. táblázat).

Ebben a táblázatban a járvány során megbetegedett és VIREGYT-et nem kapott betegek — 232 kórlap —, és a VIREGYT-et szedő csoport betegeinek — 69 kórlap — adatait dolgoztuk fel.

Mivel összesen 5 esetben fordult elő, hogy 1 betegnek 1-nél több komplikációja volt, az analízist csak komplikációt mutató személyeken végeztük el. (3. sz. táblázat.)

3. sz. táblázat

A szövődmények előfordulása a VIREGYT-et szedő és kontroll csoportokban a járvány ideje alatt

	Bronchitis	Bronchopneumonia	Otitis media	Sinusi-tis front.-max.	Hányás	Hasmenés	Tonsillitis
absz. VIREGYT	0	1	0	1	5	0	12
rel.	0	0,02	0	0,02	0,08	0	—
absz. Kontroll	20	11	2	3	12	4	10
rel.	0,09	0,05	0,01	0,01	0,05	0,02	—

A táblázatból is látható, feltűnően nagy a tonsillitisek száma, főleg a VIREGYT-es csoportokban. Az adatok alapján fel kell tételeznünk, hogy a tonsillitisben megbetegedettek többségének nem volt influenzája, így ezeket az eseteket a további számításból kihagytuk. Igaz ugyan, hogy ezzel valamivel csökkent az influenzások száma, de fel lehet tételeznünk, hogy a többi komplikációk között is voltak nem virális megbetegedések. Azaz a két torzítás ellentétes irányú. A komplikációt mutatók aránya a VIREGYT-es csoportban 5/59, azaz 0,08; a placebo csoportban 49/220, azaz 0,22. A különbség  $\chi^2$ -próbával szignifikáns ( $P < 5^0/0$ ).

Az egyes komplikációkat nézve, feltűnő, hogy a felső légúti komplikációk terén milyen nagy a különbség. Amíg a kezelt csoportban egyetlen egy ilyen casus volt (bronchopneumonia), addig a kontrollban 20 bronchitis acuta és 11 bronchopneumonia volt. Azaz amíg a kezeltknél az 59-ből egyetlen eset, a 220 kontrollból 31, vagyis 0,14 gyakorisággal fordult elő felsőlégúti szövődmény. Ez a különbség a Fischer-féle exact próbával erősen szignifikáns ( $P < 1^0/0$ ).

### Az eredmények megbeszélése

Az influenza elleni profilaktikumként használható VIREGYT gyógyszerkészítmény epidemiológiai hatékonyságát vizsgáltuk az 1969. évi A—2 Hong-Kong/68 influenza-törzs okozta járványban.

Közvetlenül a járványok kitörése után hét alakulatnál kezdtük meg a VIREGYT szedetését, úgyhogy (megfelelően „randomizált” csoportokban) az adott alakulat egyik fele VIREGYT-et (200 mg/pro die), másik fele placebót kapott. A VIREGYT-et összesen 2440 fő szedte legalább két hétig, egy alakulatnál három hétig. A placebót szedő kontroll csoport létszáma 2133 volt. A klinikai tünetek értékelésébe bevontuk még további 167 fő adatait is, akik a gyógyszereszedés megkezdése előtt betegedtek meg.

A begyűjtött vizsgálati anyagokból (torokmosó folyadékok, vérminták) vírusizolálási és szerológiai vizsgálatokat végeztünk. Eredményeink igazolták, hogy a vizsgálati időszakban a Hong-Kong-vírus valamennyi római számú kísérleti csoportban jelen volt és hogy az átvészeltségre vonatkozó szerológiai adatok a vizsgálati időszakban az I., II., IV., V. és VI. csoportban előfordult influenza-szerű megbetegedések nagy többségét a Hong-Kong-vírus okozta.

Ami a III. csoportot illeti, itt a szerológiai vizsgálatok szerint a betegségeknek egy részét okozhatta a Hong-Kong-vírus és a VII. csoportban is valószínűleg az a helyzet. Ezt a szerológiai vizsgálatok alapján megállapított feltételezést némiképp alátámasztja az a klinikai megfigyelésünk is, hogy a járványok során a legtöbb tonsillitis follicularis esetet éppen e két alakulatnál figyeltük meg. Számszerűen: a III. alakulat 6 fő, VII. alakulat 13 fő. A többi alakulat közül csupán a II-nél 1 fő, a IV-nél 2 fő betegedett meg tonsillitis follicularisban.

Lehetséges, hogy a III. és VII. alakulatnál az influenza mellett bakteriális kórokozó is felelős volt a megbetegedések egy részéért. Mivel a baktériumokra a VIREGYT nem hat, ezekre a bakteriális betegségekre sem lehet hatással.

Az influenza-járvány során 2440 fő szedte a VIREGYT-et 200/mg/pro die dózisban legalább két hétig és a gyógyszer toxikus mellékhatásáról egyetlen egy esetben sem kaptunk jelentést.

Járványtani megfigyelésünk szerint a VIREGYT nem befolyásolta az influenza morbiditását és ez a megállapításunk akkor is fennáll, ha két egyeségnél — III. és VII. — egyéb kórokozó cirkulációját is feltételezzük, melyre a VIREGYT eleve nem hathatott. Feltételezhető, hogy az eredménytelenség oka a Hong-Kong-i influenza-törzs VIREGYT-tel szembeni kisebb érzékenysége.

Bár a VIREGYT a morbiditást nem befolyásolta, a betegség súlyosságát enyhítette. A megbetegedettek kórlapjaiból nyert adatok azt bizonyították, hogy a VIREGYT-et szedett betegek közt az alacsonyabb lázzal, rövidebb lázas periódussal járó esetek domináltak, míg a kontroll csoportban sokkal több volt a magasabb lázzal, hosszabb lázas periódussal járó megbetegedés. A gyógyszernek a betegséget enyhítő hatását az ápolási napok átlagának összevetésével is demonstrálni lehet, ha alakulaton belül végezzük az összehasonlítást.

Legpregnansabb eredményt a szövödmények adatainak feldolgozása adta. Statisztikailag szignifikánsan igazolódott, hogy a VIREGYT megakadályozta a szövödmények létrejöttét. Ez az egy megfigyelés is igazolja a VIREGYT jelentőségét.

Figyelembe kell venni, hogy a hadsereg vizsgált csoportjait a 18—21 éves korosztály legegészségesebb része alkotta. Ezeknél a betegeknél az influenzás komplikációk nem jelentettek súlyos veszélyt, mindössze az ápolás

megnyújtását és a terápia változtatását eredményezték. A csecsemőknél vagy az idős beteg embereken a szövődmények kialakulásának megakadályozása azonban vitális jelentőséggel bír.

A VIREGYT további alkalmazásában ez a vonatkozása látszik döntőnek.

## ÖSSZEFOGLALÁS

Az 1969. évi A—2 Hong-Kong/68 influenza-törzs okozta járványban hét alakulatnál egyik fele napi 200 mg VIREGYT-et szedett (összesen 2440 fő), másik fele hasonló kiszerezésű placebót (összesen 2133 fő). A profilaktikus gyógyszereszedés legkevesebb 14 napig, legtovább 21 napig tartott.

A járványtani megfigyelés szerint a VIREGYT szedése nem befolyásolta az influenza-morbiditást, de hatással volt a megbetegedések lefolyására.

A VIREGYT-profilaxisban részesült, de megbetegedett személyek lázmagassága 40,6%-ban 38 °C alatt, 59,4%-ban pedig 38 °C felett volt. Ezzel szemben a kontroll csoportnál a kísérleti periódus alatt a lázmagasságot 9,4%-ban 38 °C alatt, 90,6 %-ban pedig 38 °C felett észleltük. A VIREGYT szedése tehát a megbetegedések súlyosságát jelentősen enyhítette.

Ugyanezt bizonyítja az ápolási és lázasan töltött napok számának összehasonlítása is. A kontroll csoport 6,7-es átlagos ápolási napjával szemben a VIREGYT-es csoporté csak 5,3. A lázasan töltött napok átlaga a kontroll csoportnál 3,6 nap, szemben a hatóanyag csoport 2,6 napjával.

A matematikai analízist dr. Juvancz Iréneusz végezte, amiért ezúton is hálás köszönetünket fejezzük ki.

*Я. Мате, подполковник м/сл—М. Шимон, подполковник м/сл:*

### ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИРЕГИТА (1-АМАНТАДИН) В ЭПИДЕМИИ ГРИППА А<sub>2</sub>

В 1969-ом году, во время вспышки гриппа, вызванного штаммом вируса А<sub>2</sub> «Гон-конг/68», были проведены исследования у 7 гарнизонов для выяснения профилактической эффективности Вирегита. Личный состав каждого гарнизона был разделен на две группы: опытная группа (всего 2440) получила 200 мг Вирегита в день, а контрольная группа (всего 2133) получила плацебо в сходной форме. Профилактическое применение лекарства продолжалось минимально до 14, а максимально до 21 дней.

Эпидемиологическое наблюдение свидетельствовало о том, что применение Вирегита не влияло на заболеваемость гриппом, но изменяло течение болезни.

Температура получивших Вирегит с профилактической целью, но заболевших лиц была ниже 38 °C в 40,6%-ах случаев, и выше 38 °C в 59,4%-ах случаев. В то же время в контрольной группе наблюдалась температура ниже 38 °C только в 9,4% случаев, а в 90,6%-ах температура была выше 38 °C. Следовательно, применение Вирегита значительно облегчало течение заболевания.

В пользу этого говорит также сравнение числа лихорадочных дней и сроков лечения в опытной и в контрольной группах. Общий срок лечения в контрольной группе был 6,7 дня, а в группе, получившей Вирегит — 5,3 дня. Среднее число лихорадочных дней в контрольной группе составило 3,6 дня против 2,6 дня в опытной.

Dr. J. Máté, Oberstltn. d. Med. D., Kandidat d. Med. Wissenschaften, Dr. M. Simon, Oberstltn. d. Med. D., Kandidat d. Med. Wissenschaften:

#### UNTERSUCHUNG DER PROPHYLAKTISCHEN WIRKSAMKEIT DES VIREGYT (1-AMANTADIN) BEI DER A<sub>2</sub>-INFLUENZA-EPIDEMIE

Im Jahre 1969, während der Influenza-Epidemie, die vom A<sub>2</sub> Hong-Kong/68 Stamm verursacht wurde, verabreichte man an Angehörigen militärischer Einheiten das einheimische Präparat VIREGYT, das 1-Amantadin enthält (insgesamt an 2440 Personen), während die andere Hälfte der Einheit (2133 Personen) eine Placebo ähnlicher Packung erhielt. Die prophylaktische Einnahme dauerte wenigstens 14, längstens 21 Tage. Laut der epidemiologischen Beobachtungen beeinflusste die VIREGYT-Administration die Morbidität der Influenza nicht, doch sie übte einen Einfluss auf den Verlauf der Erkrankungen aus. Die Temperatur der Personen, die eine VIREGYT-Prophylaxe erhalten hatten, blieb in 40,6% der Fälle unter 38° C, in 59,4% jedoch stieg über 38°. Hingegen beobachtete man während der Versuchsperiode bei der Kontrollgruppe eine Temperatur in 9,4% der Fälle unter 38°, in 90,6% jedoch über 38°. Somit hat die VIREGYT-Medikation die Schwere der Erkrankungen bedeutend gemildert. Dasselbe wird auch vom Vergleich der Anzahl der Behandlungstage und der Fiebertage bestätigt. Während die durchschnittliche Zahl der Behandlungstage bei der Kontrollgruppe 6,7 Tage betrug, war bei mit VIREGYT behandelten Gruppe nur noch 5,3 Tage. Bei der Kontrollgruppe machte die Durchschnittszahl der Fiebertage 3,6, doch bei behandelten Gruppe 2,6 Tage aus.

# SEBÉSZORVOSOK

## FIGYELMÉBE!



- A Medicor atraumatikus sebészeti varrótű olyan egyszerűhasználatos eszköz
- — amelynél a fonállal való egyesítés gyárilag történik,
- — a tű és a fonal gyakorlatilag azonos keresztmetszetű,
- — rendkívül finom hegygel készíthető,
- — könnyen nyitható, megbízhatóan steril csomagolású,
- — azonnal felhasználható.

A Medicor Művek atraumatikus sebészeti varrótűje az alkalmazott varróanyagokkal együtt megfelel a modern sebészet követelményeinek.

GYÁRTJA A MEDICOR MŰVEK

