

# Мета-анализ данных пострегистрационного мониторинга применения йодантипирина для экстренной профилактики клещевого энцефалита на эндемичных территориях России

А. С. Дорошенко<sup>1</sup>, Е. А. Поморцева<sup>1</sup>, К. В. Морозова<sup>2</sup>, В. А. Фокин<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ООО «Наука, Техника, Медицина», г. Томск

<sup>2</sup>Научно-образовательный центр доказательной медицины ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» (СибГМУ) Минздрава России, г. Томск

## Резюме

Цель настоящей работы — оценка и характеристика эпидемиологической эффективности препарата йодантипирин (ИА) для экстренной профилактики клещевого энцефалита (КЭ) у лиц, пострадавших от присасывания клещей. Методом мета-анализа проведено обобщение первичных данных официальной статистики Федеральных служб Роспотребнадзора и ФГУЗ Центров гигиены и эпидемиологии по итогам эпидсезонов КЭ на эндемичных территориях РФ за период 2007–2010 гг. Общий размер выборки составил 230 730 человек. Обобщенные результаты наблюдений указывают на статистически значимое снижение риска заболевания КЭ при применении йодантипирина в 2,2 раза, по сравнению с специфическим иммуноглобулином.

Ключевые слова: йодантипирин, мета-анализ, клещевой энцефалит, эпидемиологическая эффективность, официальная статистика.

## Summary

The goal of the present work is to evaluate and characterize the epidemiological efficacy of the drug Iodoantipyrine in cases of urgent tick-borne encephalitis prophylaxis in persons being affected after tick suction. Regarding results of epidemiological seasons on endemic territories of Russia during 2007–2011 years source data from Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare official statistics database and from Federal State Healthcare Institution centers of Hygiene and Epidemiology has been collected by means of meta-analysis.

The overall amount of the selection equals 230 730 people. Generalized results of the examination point out statistically valuable decrease (by 2.2 points) of the tick-borne encephalitis cases on people taking Iodoantipyrine compared with the specific Immunoglobulin.

Key words: Iodoantipyrine, meta-analysis, tick-borne encephalitis, epidemiological efficacy, official statistics.

Значительная часть территории Российской Федерации является эндемичной по клещевому энцефалиту (КЭ). Ежегодно, несмотря на предпринимаемые профилактические мероприятия, заболеваемость КЭ остается достаточно высокой. В настоящее время в системе профилактики заболевания важная роль принадлежит вакцинации населения и проведению экстренной профилактики лицам, пострадавшим от присасывания вирусосодержащих клещей и не вакцинированным ранее с помощью введения иммуноглобулина человека против клещевого энцефалита (ИГ). Дефицит и высокая стоимость специфического иммуноглобулина не дают возможности охвата экстренной профилактикой всех нуждающихся.

В сложившейся неблагоприятной эпидемиологической обстановке остаются актуальными поиск и расширение дополнительных мер, применяемых для профилактики клещевых нейроинфекций и направленных на снижение заболеваемости. В последние годы одним из перспективных направлений для экстренной

профилактики КЭ стало применение препаратов интерферонов (ИФН) и индукторов ИФН (ИИФН).

## Характеристика препарата йодантипирин

Из группы ИИФН наиболее широко для экстренной профилактики КЭ применяют йодантипирин, который зарегистрирован в Минздравсоцразвития России (РУ ЛС 002505 от 16.09.2011) в качестве лекарственного средства для лечения и профилактики клещевого энцефалита у взрослых, для использования в комплексной терапии геморрагической лихорадки с почечным синдромом (ГЛПС). В 2010 году йодантипирин был зарегистрирован и разрешен к медицинскому применению на территории Украины (РУ: UA/10948/01/01).

Йодантипирин, обладая интерферониндуцирующей, иммуномодулирующей (комплекс фармакологических свойств интерферона), противовирусной и противовоспалительной активностью, является эффективным средством коррекции иммунитета при различных

вирусных инфекциях и иммунодефицитных состояниях. Так как йодантипирин является химиопрепаратом, он может быть произведен в количестве, достаточном для оказания помощи лицам, не имеющим возможности получить с профилактической целью иммуноглобулин человека против клещевого энцефалита. Таблетированная форма и условия хранения препарата (при комнатной температуре) позволяют иметь его в аптечке в течение всего сезона и применять сразу после обнаружения присосавшегося клеща, что особенно актуально в медицинских учреждениях отдаленных районов, в условиях экспедиций и других сходных ситуациях.

С 2001 года йодантипирин получил широкое применение на эндемичных по КЭ территориях: в Республике Коми и Удмуртской Республике, в Красноярском и Алтайском краях, Читинской, Иркутской, Томской, Новосибирской, Омской, Челябинской, Самарской, Вологодской, Архангельской областях и ряде других, в г. Санкт-Петербург. За период применения препарата полу-

ченны обширные первичные данные пострегистрационного мониторинга использования йодантипирина на эндемичных территориях, которые требуют обобщенного анализа по оценке эффективности его применения.

**Цель исследования:** оценка и характеристика эпидемиологической эффективности препарата йодантипирин для экстренной профилактики КЭ у лиц, пострадавших от присасывания клещей, методом мета-анализа.

### Материалы и методы

В системе статистического анализа SAS обработке были подвергнуты данные официальной статистики федеральных служб Роспотребнадзора и центров гигиены и эпидемиологии.

### Методика мета-анализа

Количественный анализ результатов исследований — основное, что отличает мета-анализ от обычного описательного обзора. Это метод, который может быть использован для того, чтобы прийти к выводам о терапевтической эффективности препарата или планировать новые исследования по совокупности результатов отдельных исследований.

Мета-анализ — это стратегия, особенно подходящая в тех случаях, когда результаты индивидуальных исследований вступают в противоречие друг с другом, когда масштаб индивидуальных исследований слишком мал, а организация крупных исследований слишком дорога.

Объединяемые с помощью мета-анализа исследования должны строиться по следующей схеме (метод Woolf). Исследуются две группы: экспериментальная (лица, получившие йодантипирин) и контрольная (те, кто йодантипирин не получали). Базируясь на суммарных данных из каждого исследования о частоте развития осложнения, либо смертельном исходе в контроле и группе лечения, а также о численности этих групп, можно провести мета-анализ с использованием отношений шансов:

$$OR = \frac{ad}{bc}$$

Полученную величину следует прологарифмировать, так как метод Woolf определяет достоверность

и доверительный интервал не для самого отношения шансов, а для его натурального логарифма.

Далее идет определение дисперсии ( $V$ ) логарифма отношения шансов. Она равна сумме величин, обратных количеству наблюдений в каждой ячейке четырехпольной таблицы:

$$V = \frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}$$

Соответственно, нижняя граница 95% доверительного интервала для логарифма отношения шансов ( $\ln[OR]$ ) будет равна:

$$LCI = \ln(OR) - 1,96\sqrt{V}$$

а верхняя граница:

$$UCI = \ln(OR) + 1,96\sqrt{V}$$

Для того чтобы суммировать данные, необходимо в начале рассчитать вес каждого исследования. Он обычно равен величине обратной дисперсии. Затем нужно подсчитать суммарное значение произведения логарифмов отношения риска и веса соответствующего исследования, а также суммарный вес всех исследований ( $1/V_1 + 1/V_2 + \dots$ ). После этого определяется суммарное значение логарифма отношения шансов делением описанного выше произведения на сумму всех весов:

$$\ln(OR_c) = \frac{\sum \ln(OR_i) / V_i}{\sum 1/V_i}$$

Суммарная дисперсия данных определяется как величина, обратная суммарным весам исследований:

$$V_c = \sum (1/V_i)$$

Далее доверительный интервал определяется так же, как и для случая одного исследования, только вместо логарифма отношения риска используется суммарное значение логарифма отношения шансов, а вместо дисперсии — суммарная дисперсия.

### Результаты

Методом мета-анализа проведено обобщение первичных официальных данных мониторинга эпидемиологической ситуации по итогам эпидсезонов КЭ на эндемичных территориях Российской Федерации за период 2007–2010 годов. Анализировалось количество случаев заболевания среди

лиц, получавших в целях профилактики КЭ препараты ЙА или ИГ, а также не подвергнутых профилактическим мероприятиям на территориях Иркутской, Томской, Омской, Вологодской областей и г. Санкт-Петербург. Общий размер выборки составил 230 730 человек, из них получивших ЙА — 76 897, ИГ — 55 687, без профилактики — 98 146 человек. Анализ данных показывает, что профилактика как ИГ, так и ЙА приводит к статистически значимому снижению процента заболевших КЭ. Обобщенные результаты наблюдений указывают на снижение процента заболевших КЭ при применении ЙА, как средства профилактики, по сравнению с ИГ. Суммарное отношение шансов, рассчитанное с помощью метода Woolf, составило  $OR = 2,2$  (95% ДИ = 0,6–3,2), что указывает на статистически значимое снижение риска заболевания КЭ при использовании в качестве средства экстренной профилактики КЭ препарата йодантипирин в 2,2 раза с доверительной вероятностью 95%.

### Список литературы

1. Кукушкин, Ю. А. Обобщение результатов независимых экспериментальных исследований методом мет-анализа / Ю. А. Кукушкин, И. В. Бахтияров, А. В. Богомолов // Информационные технологии. — 2001. — № 6. — С. 48–53.
2. Плавинский С. А. Биостатистика: Планирование, обработка и представление результатов биомедицинских исследований при помощи системы SAS. — СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. — 560 с.
3. Замятина Е. В., Жукова Н. Г., Лукашова Л. В., Данчинова Г. А. (2), Злобин В. И., Дмитриев А. С., Абдулова Г. Р., Волшин Д. А., Антыкова Л. П., А. О. Шапарь // «Применение индуктора интерферона йодантипирина в профилактике и лечении некоторых вирусных инфекций» / Медицинская паразитология и паразитарные болезни, № 2, 2010 г.
4. Худoley В. Н., Саратиков А. С., Лепехин А. В. // «Неспецифическая профилактика клещевых нейроинфекций» / «Бюллетень Сибирской медицины» — научно-практический журнал 2008 г.
5. Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии» г. Санкт-Петербург. // Данные официальной статистики за 2002–2009 гг. / гл. врач Коржаев Ю. Н., зав. паразитологической лабораторией Антыкова Л. П.
6. Управление Роспотребнадзора по Вологодской области. // Данные официальной статистики за 2007–2008 гг. / Руководитель Роспотребнадзора по Вологодской области Кузнецова И. А.
7. Управление Роспотребнадзора по Иркутской области. // Данные официальной статистики за 2001–2008 гг. / Зам. руководителя Роспотребнадзора по Иркутской области Нурсаянова Л. П.