

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ПРЕПАРАТА НЕОВИР ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОСТРЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ГРИППОМ В ПРОИЗВОДСТВЕННОМ КОЛЛЕКТИВЕ

К.А. Захаров¹, К.Г. Сурков¹, В.Б. Василюк², А.Г. Синенченко¹,
Г.А. Волков¹, А.А. Сухорук³, Е.В. Эсауленко³

¹ ОАО «Фармсинтез», Санкт-Петербург

² ООО «Научно-исследовательский центр Эко-Безопасность», Санкт-Петербург

³ ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава РФ, Санкт-Петербург

Представлены результаты исследования по оценке профилактической эффективности и фармакоэкономического анализа применения препарата оксидигидроакридинилацетат натрия (Неовир) при острых респираторных заболеваниях (ОРЗ) и гриппе на крупном производственном предприятии. В исследование по типу «случай-контроль» были включены 156 человек (основная группа), заболевших ОРЗ или гриппом в первом квартале 2015 г., и 300 человек контрольной группы, не заболевших в оцениваемый период и отобранных случайно в соответствии с предварительно разработанной процедурой. В контрольной группе с профилактической целью Неовир получили 30 человек, а в основной – 6. Риск заболеть ОРЗ или гриппом в течение 28 дней после однократного профилактического применения Неовира был в 2,778 раза меньше, чем в случае, если препарат не применялся. Фармакоэкономический анализ показал, что профилактическое применение Неовира на предприятии с численным составом около 2000 человек позволило бы сэкономить 2543,9 тыс. рублей в течение 3 месяцев. Полученные результаты свидетельствуют о высокой профилактической эффективности препарата Неовир и экономической обоснованности его применения в качестве неспецифического профилактического средства ОРЗ и гриппа.

Ключевые слова: острые респираторные заболевания, факторы риска, фармакоэкономика, Неовир

The article presents the results of evaluation of the preventive efficacy and pharmacoeconomic analysis of use of the drug oxodihydroacridinylacetate sodium (Neovir) in acute respiratory infections (ARI) and influenza in a large industrial enterprise. The case-control study included 156 people (main group) experienced ARI or influenza in the first quarter of 2015 and 300 people (control group) without cases of ARI or influenza during study period and randomly selected according to pre-established procedures. Neovir was prescribed to 30 people of control group, and to 6 people of main group. The risk of acute respiratory disease or influenza within 28 days after a single prophylactic use Neovir was 2,778 times less compared with no use of drug. Pharmacoeconomic analysis showed that prophylactic use of Neovir in company with personnel number of 2,000 people would save 2543.9 thousand rubles for 3 months. The results indicate a high preventive efficacy of Neovir and economic feasibility of its use as a prophylactic agent of nonspecific acute respiratory infections and influenza.

Key words: acute respiratory infections, risk factors, pharmacoeconomics, Neovir

Введение

В настоящее время в общей регистрируемой структуре инфекционной заболеваемости не вызывает сомнения лидирующая роль острых респираторных заболеваний (ОРЗ), на долю которых приходится 90% [1]. Заболеваемость ОРЗ не имеет тенденций к снижению и остается постоянно высокой на протяжении десятилетий. Согласно официальной статистике, суммарный показатель заболеваемости ОРЗ и гриппом в Российской Федерации (РФ) за последние десять лет составляет от 20 000 до 25 000 случаев на 100 тыс. населения [2, 3]. Этиология ОРЗ разнообразна: начиная с 1933 г. по настоящее время идентифицировано

более 200 различных представителей РНК- и ДНК-содержащих вирусов, а также других инфекционных агентов [4–7]. Эта группа инфекций наносит огромный ущерб здоровью населения и экономике различных стран. Наиболее пораженными по ОРЗ и гриппу группами в период подъема заболеваемости являются организованные коллективы, в т.ч. сотрудники крупных промышленных предприятий [7, 8].

С 2014 г. работа по профилактике ОРЗ и гриппа осуществляется в соответствии с новыми санитарно-эпидемиологическими правилами «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» [9]. Для проведения

неспецифической профилактики ОРЗ и гриппа используются лекарственные препараты, разрешенные к применению и зарегистрированные на территории РФ в установленном порядке. Использование иммунокорригирующих препаратов курсами разной продолжительности возможно как в начале эпидемического подъема заболеваемости или в эпидемическом очаге (экстренная профилактика), так и в предэпидемический период (сезонная профилактика).

Спектр фармакологических средств, рекомендуемых врачами и применяемых пациентами для профилактики ОРЗ, включая грипп, огромен. Сегодня накоплен клинический опыт,

Таблица 1. Демографическая характеристика исследуемых групп

Параметры		Основная группа (n=156)	Контрольная группа (n=300)
Пол, n (%)	мужчины	136 (87,2)	264 (88,0)
	женщины	20 (12,8)	36 (12,0)
Возраст, лет	средний возраст±SD	29,0±5,0	29,9±6,2
	минимальный	21,0	19,0
	максимальный	47,0	63,0

подтвержденный доказательной базой, по применению многих из них, и в первую очередь – индукторов интерферона (ИФН), обладающих широким спектром противовирусной активности и иммуномодулирующими свойствами. Индукторы ИФН в отличие от экзогенных препаратов рекомбинантных ИФН не приводят к образованию в организме пациента антител к ИФН, слабо аллергенны, а самое главное – вызывают пролонгированную продукцию эндогенного ИФН в физиологических дозах, достаточных для достижения терапевтического и профилактического эффектов [10, 11]. Кроме того, индукторы ИФН стимулируют нейтрофилы периферической крови, увеличивая их противовоспалительный потенциал и возможность генерации активных форм кислорода, чем повышают бактерицидные свойства крови, что особенно важно при широко распространенных смешанных (вирусно-бактериальных) инфекциях. Необходимо подчеркнуть, что индукторы ИФН обладают не только антивирусным, но и иммунокорригирующим эффектом, что позволяет отнести их к препаратам универсально-широкого спектра действия [12].

К препаратам вышеуказанной группы относится отечественный лекарственный препарат оксидигидроакридинилацетат натрия (Неовир, ОАО «Фармсинтез», Россия), действующим веществом которого является оксидигидроакридинилацетат натрия. Данный препарат является низкомолекулярным синтетическим иммуномодулятором, способным индуцировать эндогенный ИФН. Препарат обладает противовирусной, иммуномодулирующей, противоопухолевой, антипротозойной и антибактериальной активностью. Неовир рекомендован в качестве лекарственного средства для профилактики и терапии инфекционных заболеваний различной этиологии, включая ОРЗ и грипп.

Несмотря на то, что препарат Неовир зарегистрирован в РФ и активно используется в реальной клинической практике, необходимо получение дополнительных данных, доказывающих его профилактическую эффективность в отношении заболеваемости ОРЗ и гриппом при однократном внутримышечном введении. Кроме того, целесообразно проведение фармакоэкономического анализа применения препарата Неовир в качестве профилактического средства в условиях крупных организованных коллективов, что ранее не делалось.

Цель исследования – оценка эффективности профилактического применения препарата Неовир у сотрудников крупного промышленного предприятия в мегаполисе, а также анализ фармакоэкономических показателей данного способа профилактики.

Материал и методы

Исследование, проведенное в первом квартале 2015 г., представляло собой анализ профилактической эффективности однократного применения препарата Неовир по типу «случай-контроль» среди лиц, занятых на производстве. Общая численность персонала предприятия составила 2347 человек. В исследование не включались лица, ранее получившие специфическую или неспецифическую профилактику ОРЗ и гриппа (вакцинация против гриппа, применение других иммуностропных препаратов и т.д.). Общее число лиц, находившихся на момент начала исследования на диспансерном наблюдении и соответствующих критериям включения, составило 2150 человек, из которых 184 человека получили Неовир в качестве профилактического средства в изучаемый период времени.

В ходе наблюдения нами были сформированы две исследуемые группы – основная и контрольная. В основную группу (156 человек) вошли все сотруд-

ники предприятия, заболевшие ОРЗ или гриппом («случаи») в период с 1-го по 28-й день после введения Неовира или с 1 по 28 февраля 2015 г. для субъектов, его не получавших.

В контрольную группу (300 человек), согласно схеме случайного распределения, вошли лица, не заболевшие ОРЗ или гриппом («контроль») в период с 1 по 28 февраля 2015 г. включительно, вне зависимости от того, получали они Неовир или нет.

Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 1).

Все наблюдаемые пациенты были оценены на предмет наличия сопутствующей патологии и сопутствующих заболеваний; исследуемые группы также были сопоставимы.

В ходе исследования производилась оценка заболеваемости ОРЗ и гриппом в исследуемых группах. Также обе исследуемые группы были проанализированы на предмет наличия фактора риска – отсутствия профилактического применения препарата Неовир в дозе 250 мг однократно в период времени с января по февраль 2015 г. включительно.

Статистический анализ включал построение таблицы сопряженности показателей заболеваемости с фактором риска, затем были рассчитаны: шанс найти фактор риска в основной группе, шанс найти фактор риска в контрольной группе, отношение шансов (ОШ), стандартная ошибка отношения шансов (SE), нижняя граница 95% доверительного интервала (ДИ), верхняя граница 95% ДИ. Дополнительно был использован χ^2 -критерий Пирсона (в т.ч. с поправкой Йейтса) для оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска [13].

В рамках исследования также оценивался фармакоэкономический эффект применения препарата Неовир с профилактической целью, для чего был

применен анализ затрат и результатов (CBA – cost-benefit analysis).

Все этапы исследования соответствуют законодательству РФ, международным этическим нормам и нормативным документам исследовательских организаций, а также одобрены независимым Комитетом по этике «ФармНадзор».

Результаты исследования и обсуждение

В настоящее время определено, что из общего числа случаев временной нетрудоспособности по всем нозологическим формам на ОРЗ, включая грипп, приходится 12–14%, а наносимый ими экономический ущерб составляет около 90% всего ущерба от инфекционных болезней [14, 15].

Высокий уровень заболеваемости ОРЗ у взрослого населения особенно актуален для организованных коллективов, в первую очередь для работников промышленных предприятий мегаполиса [1, 8]. По нашим данным, в первом квартале 2015 г. общее число заболевших ОРЗ и гриппом сотрудников предприятия составило 6,6%. Заболевшие (n=156) составили основную группу. Выявлено, что у шести человек данной группы в профилактических целях применялся препарат Неовир.

Контрольную группу составили 300 случайно отобранных лиц из системы «МедСейф», не заболевших ОРЗ и гриппом. В данной группе препарат Неовир получили 30 человек. В целом встречаемость фактора риска либо его отсутствие в контрольной группе соответствует его приблизительным показателям среди всех сотрудников предприятия, что отражает адекватность отбора контрольной группы.

Распределение лиц основной и контрольной групп в зависимости от фактора риска представлено в *табл. 2*.

Шанс найти фактор риска в основной группе составил 25,000, шанс

найти фактор риска в контрольной группе – 9,000, ОШ – 2,778, SE – 0,459, нижняя граница 95% ДИ – 1,131, верхняя граница 95% ДИ – 6,825. Как следует из этих результатов, шанс заболеть ОРЗ и гриппом в течение 28 дней после профилактического применения Неовира оказался в 2,778 раза меньше, чем при отсутствии такового. Нижняя граница 95% ДИ для данного показателя превышает единицу, тем самым подтверждая наличие статистической значимости данного различия.

Из данных литературы следует, что использование иммуномодуляторов наиболее обосновано и перспективно для профилактики полиэтиологических заболеваний, таких как ОРЗ, против которых еще не разработаны эффективные средства специфической профилактики [9–12]. Наши данные об эффективности применения иммуномодуляторов в целях профилактики ОРЗ у разных категорий пациентов, в т.ч. работников промышленных предприятий, соответствуют результатам, полученным другими авторами [16–18]. К примеру, анализ проведенных исследований свидетельствует об эффективности умифеновира у работников промышленных предприятий: при применении препарата отмечено снижение заболеваемости ОРЗ и гриппом в 2,2–3,0 раза [8].

Дополнительно был рассчитан χ^2 -критерий Пирсона для четырехпольной таблицы сопряженности с целью оценки значимости различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска, который оказался равен 5,345. В связи с тем, что в одном из полей численное значение было меньше 10 (6 человек в основной группе при отсутствии фактора риска), критерий Пирсона был пересчитан с учетом поправки Йейтса, и его показатель составил 4,532 при $p < 0,05$. Поскольку значение χ^2 -критерия превышает критическое значение при числе степеней свободы 1 (4,532 > 3,841), зависимость

частоты случаев заболеваемости ОРЗ и гриппом от наличия фактора риска, отсутствия профилактического применения препарата Неовир, статистически значима ($p < 0,05$).

Принятие решений об использовании того или иного иммуномодулятора с целью совершенствования профилактики и лечения ОРЗ и гриппа является сложным процессом, т.к. он должен включать в себя не только оценку потенциальных рисков, но и выгоды на фоне ограниченных ресурсов. Согласно современным подходам, решение основывается на анализе эффективности, безопасности и экономической оценке проводимых мероприятий. В литературе все чаще встречаются работы, обосновывающие необходимость использования фармакопрепарата для профилактики или терапии ОРЗ данными, полученными в ходе фармакоэкономического или фармакоэпидемиологического анализа [19].

В рамках нашего исследования произведена оценка фармакоэкономического эффекта применения препарата Неовир с профилактической целью. Для этого был использован метод «анализ затрат и результатов» (CBA – cost benefit analysis). Расчет был сделан только для одного квартала зимнего периода с целью получения более точных данных, т.к. в ходе исследования были получены показатели заболеваемости на предприятии только в зимний период.

Численный состав предприятия на момент оценки заболеваемости составил 2347 человек.

Стоимость профилактических мероприятий на одно лицо, состоящая из стоимости препарата и стоимости работы медперсонала и здравпункта в месяц, составила 500,00 руб.

Показатели заболеваемости ОРЗ и гриппом были получены делением числа заболевших в течение месяца и не получавших Неовир (150 чело-

Таблица 2. Распределение лиц основной и контрольной групп в зависимости от фактора риска

Группа	Фактор риска есть (Неовир не применялся)	Фактора риска нет (Неовир применялся)	Всего
Основная группа (заболевшие), n	150	6	156
Контрольная группа (не заболевшие), n	270	30	300
Всего, n	420	36	456

Таблица 3. Фармакоэкономические параметры

№	Параметры	Значение
1	Стоимость профилактических мероприятий в течение 3 месяцев	3520,5 тыс. руб.
2	Потери предприятия в связи с временной нетрудоспособностью сотрудников до применения неспецифической профилактики Неовиром заболеваемости ОРЗ и гриппом	9475,1 тыс. руб.
3	Потери предприятия в связи с временной нетрудоспособностью сотрудников после применения неспецифической профилактики Неовиром заболеваемости ОРЗ и гриппом	3410,8 тыс. руб.
4	Разница потерь предприятия в связи с временной нетрудоспособностью сотрудников с учетом профилактической эффективности препарата Неовир	6064,4 тыс. руб.
5	Эффективность профилактики в течение 3 месяцев	2543,9 тыс. руб.

век) на число людей, находившихся на момент начала исследования на диспансерном наблюдении и не получавших специфическую и неспецифическую профилактику ОРЗ и гриппа, в т.ч. и Неовиром (1966 человек). Таким образом, заболеваемость ОРЗ и гриппом составила 0,076 в месяц.

В отношении затрат предприятия в связи с временной нетрудоспособностью сотрудников были использованы следующие допущения и предположения. Средняя заработная плата на предприятии составляла 47 тыс. руб., а средний стаж работы от 6 месяцев до 5 лет, таким образом, временная нетрудоспособность оплачивалась в размере 60% от среднедневного оклада. Число рабочих дней в месяце составило 22 дня, а средняя продолжительность нетрудоспособности – 6,6 дня. Исходя из указанных выше допущений, а также действующих в РФ ставок налога на доходы физических лиц и социального страхования, средняя заработная

плата сотрудников с учетом этих факторов составила 2136 руб. в день, а расходы предприятия по выплате нетрудоспособности на одного сотрудника составили 582,6 руб. в день. Таким образом, сумма затрат предприятия на один день нетрудоспособности составила 2718,6 руб. в день. Основные фармакоэкономические параметры представлены в табл. 3.

Исходя из полученных результатов, профилактическое применение препарата Неовир в зимний период на предприятии с численным составом около 2000 человек позволило бы сэкономить 2543,9 тыс. руб. в течение 3 месяцев.

Заключение

Полученные в результате исследования данные по заболеваемости ОРЗ и гриппом среди сотрудников различных отделов и цехов крупной производственной компании, получавших и не получавших препарат Неовир в качестве неспецифического профи-

лактического средства ОРЗ и гриппа, свидетельствуют о высокой профилактической эффективности препарата.

Показано, что риск заболеть ОРЗ или гриппом в течение 28 дней после однократного профилактического применения Неовира в 2,778 раза меньше, чем в случае, если препарат не применяется (ОШ=2,778, 95% ДИ 1,131–6,825). Значение χ^2 -критерия с поправкой Йейтса составило 4,532, что превышает критическое значение для этого критерия, и зависимость частоты случаев заболеваемости ОРЗ и гриппом от наличия либо отсутствия факта профилактического применения препарата Неовир является статистически значимой (p<0,05).

В ходе фармакоэкономического анализа продемонстрирована экономическая обоснованность применения препарата Неовир в качестве средства неспецифической профилактики заболеваемости ОРЗ и гриппом на предприятиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Львов Н.И., Лихопенко В.П. Острые респираторные заболевания. В кн. Руководство по инфекционным болезням. 4-е изд., доп. и перераб. СПб., 2011. Кн. 2, ч. III. С. 7–122.
2. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2011 году: государственный доклад. М., 2012. 323 с.
3. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 14.08.2014 № 47 «О мероприятиях по профилактике гриппа и острых респираторных вирусных инфекций в эпидсезоне 2014–2015 годов» (Зарегистрировано в Минюсте России 01.10.2014 № 34211). <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=157570>
4. Jartti L., Langen H., Söderlund-Venermo M., Vuorinen T., Ruuskanen O., Jartti T. New respiratory viruses and the elderly. *Open Respir. Med. J.* 2011;5:61–9.
5. Li H., Wei Q., Tan A., Wang L. Epidemiological analysis of respiratory viral etiology for influenza-like illness during 2010 in Zhuhai China. *Virology J.* 2013;10:143.
6. Dunn J.J., Miller M.B. Merging respiratory viruses other than influenza. *Clin. Lab Med.* 2014;34(2):409–30.
7. Львов Н.И., Писарева М.М., Мальцев О.В., Бузницкая Ж.В., Афанасьева В.С., Михайлова М.А., Го А., Янина М.А., Резниченко Н.А., Груднин М.П., Жданов К.В., Лобзин Ю.В. Особенности этиологической структуры ОРВИ в отдельных возрастных и профессиональных группах населения Санкт-Петербурга в эпидемический сезон 2013–2014 гг. *Журн. инфектологии.* 2014; 6(3):62–71.
8. Селькова Е.П., Семенов Т.А., Бондарев В.А., Готвянская Т.П., Гайдаренко А.Д., Евсеева Л.Ф., Полежаева Н.А., Медведева Н.П., Кондратьева Т.А. Специфическая и неспецифическая профилактика гриппа и ОРВИ в условиях крупного промышленного предприятия. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика.* 2009;2:46–9.
9. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 18.11.2013 N 63 «Об утверждении санитарно-эпидемиологических правил СП 3.1.2.3117-13» «Профилактика гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций» (вместе с «СП 3.1.2.3117-13...») (Зарегистрировано в Минюсте России 04.04.2014 N 31831) <http://base.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc;base=LAW;n=161638>

10. Кареткина Г.Н. Применение индукторов интерферона для лечения и профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Лечащий врач*. 2009;10:36–40.
11. Селькова Е.П., Волчецкий А.Л., Лапицкая А.С. Индукторы интерферонов в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа. *Врач*. 2013;4:48–54.
12. Ершов Ф.И., Киселёв О.И. Интерфероны и их индукторы (от молекул до лекарств). М., 2005. 368 с.
13. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика: учеб. пособие. СПб., 2006. 432 с.
14. Покровский В.И., Онищенко Г.Г., Черкасский Б.Л. Инфекционные болезни в конце XX века и санитарно-эпидемиологическое благополучие в России в XXI веке. *Журн. микробиол.* 2002;3:16–23.
15. Ельшина Г.А., Тиньков А.Н., Борщук Е.А. Эпидемиологическая и экономическая эффективность вакцинации против гриппа взрослого работоспособного населения вакциной Инфлювак. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2007;2(33):47–53.
16. Малкоч А.В., Анастасевич Л.А., Боткина А.С. Острые респираторные заболевания и возможности иммуномодулирующей терапии. *Лечащий врач*. 2008;8:58–62.
17. Ершов Ф.И., Шульдьяков А.А., Романцов М.Г. Совершенствование профилактики и лечения острых респираторных вирусных инфекций. *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2013;3(9):492–95.
18. Селькова Е.П., Лапицкая А.С. Эпидемиологическая ситуация по ОРВИ и гриппу в эпидсезон 2012–2013 гг. Опыт применения натуропатических препаратов для профилактики и лечения ОРВИ и гриппа. *РМЖ*. 2013;21(25):1241–48.
19. Малеев В.В., Селькова Е.П., Простяков И.В., Осипова Е.А. Фармакоэпидемиологическое исследование течения гриппа и других ОРВИ в сезоне 2010/11 гг. *Инфекционные болезни*. 2012;3:15–23.

Информация об авторах:

К.А. Захаров — с.н.с., ОАО «Фармсинтез», Санкт-Петербург; тел. 8 (812) 329-80-80; e-mail: kzakharov@pharmsynthez.com

К.Г. Сурков — начальник научного отдела, ОАО «Фармсинтез», Санкт-Петербург; тел. 8 (812) 329-80-80; e-mail: ksurkov@pharmsynthez.com

В.Б. Василюк — д.м.н., доцент, генеральный директор, ООО «Научно-исследовательский центр Эко-Безопасность», Санкт-Петербург; тел. 8 (812) 329-80-80; e-mail: vasilyuk_yb@ecosafety.ru

А.Г. Синенченко — к.м.н., н.с., ОАО «Фармсинтез», Санкт-Петербург; тел. 8 (812) 329-80-80; e-mail: asinenchenko@pharmsynthez.com

Г.А. Волков — советник генерального директора, ОАО «Фармсинтез», Санкт-Петербург; тел. 8 (812) 329-80-80; e-mail: volkovga@gmail.com

А.А. Сухорук — к.м.н., ассистент кафедры инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; тел. 8 (812) 274-90-65; e-mail: amaranta1981@mail.ru

Е.В. Эсауленко — д.м.н., проф., зав. кафедрой инфекционных болезней взрослых и эпидемиологии ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург; тел. 8 (812) 274-90-65; e-mail: eve-gpmi@mail.ru