

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

Дорошенко А.С.¹, Кропоткина Е.А.¹, Морозова К.В.², Фокин В.А.².

¹ ООО «Наука, Техника, Медицина», Томск.

² НОЦ доказательной медицины ГОУ ВПО СибГМУ Росздрава, Томск.

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 остается актуальным 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 РФ (РУ ЛС - 002505 от 24.02.2010 г.) 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 г. йодантипирин был зарегистрирован и разрешён 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 и ряде других областей, в г. Санкт-Петербург. За период применения препарата получены 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 ФГУЗ 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 так же 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 ячейки 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 так же 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:

$$\ln(OR_c) = \frac{\sum_i \frac{\ln(OR_i)}{V_i}}{\sum_i \frac{1}{V_i}}.$$

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

$$V_c = \sum \left(\frac{1}{V_i} \right).$$

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 данных мониторинга эпидемиологической ситуации по итогам эпидсезонов КЭ на эндемичных территориях РФ за период 2007-2009 гг. 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 города Санкт-Петербург. Общий размер выборки составил 174 302 человека, из них получивших ЙА - 57 452 чел, ИГ - 35 596 чел., без профилактики - 81 254 чел. 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 $OR=2,03$ (95% ДИ=1,39–2,97), что указывает на статистически значимое снижение риска заболевания КЭ при использовании в качестве средства экстренной профилактики КЭ препарата йодантипирин с доверительной вероятностью 95%.

Используемая литература:

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.Л. 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., Валишин 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, 2010г.
4. Худoley В.Н., Саратиков А.С., Лепехин А.В.// «Неспецифическая профилактика клещевых нейроинфекций»/«Бюллетень Сибирской медицины» - научно- практический журнал 2008г.
5. Федеральное государственное учреждение здравоохранения «Центр гигиены и эпидемиологии» г. Санкт-Петербург.// Данные официальной статистики за 2002-2009гг/ гл.врач Коржаев Ю.Н., зав.паразитологической лабораторией Антыкова Л.П.
6. Управление Роспотребнадзора по Вологодской области.//Данные официальной статистики за 2007-2008гг/ Руководитель Роспотребнадзора по Вологодской области Кузнецова И.А.
7. Управление Роспотребнадзора по Иркутской области.//Данные официальной статистики за 2001-2008гг./ Зам.руководителя Роспотребнадзора по Иркутской области Нурсаянова Л.П.