Профилактическая медицина
2025, т. 28, №4, с. 57–66
https://doi.org/10.17116/profmed20252804157

Russian Journal of Preventive Medicine
2025, vol. 28, no. 4, pp. 57–66
https://doi.org/10.17116/profmed20252804157

Постконтактная профилактика гриппа и ОРВИ. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования Меглюмина акридонацетата и фармакоэкономическое обоснование его применения

© Д.Н. АЛПЕНИДЗЕ[1], В.Б. ВАСИЛЮК[2], В.А. ДЕДКОВА[2], О.С. КЕТЛИНСКАЯ[3], А.Л. КОВАЛЕНКО[4], Е.А. МУЛДАГАЛИЕВА[5]

[1]СПб ГБУЗ «Городская поликлиника № 117», Санкт-Петербург, Россия;
[2]ООО «НИЦ Эко-безопасность», Санкт-Петербург, Россия;
[3]ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», Санкт-Петербург, Россия;
[4]ФГБУ «Научно-клинический центр токсикологии им. акад. С.Н. Голикова Федерального медико-биологического агентства», Санкт-Петербург, Россия;
[5]ГАУЗ «Энгельсская городская клиническая больница № 1», Энгельс, Россия

РЕЗЮМЕ

Проведено многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения Меглюмина акридонацетата (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг) для постконтактной профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) у взрослых. Исследование выполнено в 6 центрах России согласно разрешению Минздрава России на проведение клинического исследования № 418 от 8 августа 2023 г. Всего 578 субъектов мужского и женского пола в возрасте 18—65 лет рандомизированы в группу I (прием Меглюмина акридонацетата по 4 таблетки (600 мг) в сутки) либо в группу II (прием плацебо по 4 таблетки в сутки) по схеме в 1, 2, 4, 6, 8-й дни. Результаты позволили статистически значимо доказать, что прием Меглюмина акридонацетата обладает превосходством над плацебо. Значение отношения шансов не заболеть после тесного контакта с заболевшим первого порядка составило 3,651 (95% ДИ 1,753; 7,602). В рамках анализа «затраты — эффективность» установлено, что в группе I (Меглюмина акридонацетат) средние затраты на 1 пациента при учете затрат пациента были ниже на 8,5%, при учете затрат государства — ниже на 19,8% и при учете всех затрат (перспектива общества) — ниже на 15,9% по сравнению с группой II (плацебо). Таким образом, показана клиническая и фармакоэкономическая эффективность Меглюмина акридонацетата (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг) по сравнению с плацебо, а также выявлен благоприятный профиль безопасности исследуемого препарата при применении для постконтактной профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых.

Ключевые слова: *постконтактная профилактика, грипп, ОРВИ, Меглюмина акридонацетат, фармакоэкономика, клинические исследования.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Алпенидзе Д.Н. — https://orcid.org/0009-0000-3580-7400
Василюк В.Б. — https://orcid.org/0000-0003-2503-4402
Дедкова В.А. — https://orcid.org/0009-0007-8031-8949
Кетлинская О.С. — https://orcid.org/0009-0009-7495-4150
Коваленко А.Л. — https://orcid.org/0000-0003-3695-2671
Мулдагалиева Е.А. — https://orcid.org/0009-0002-6537-1198
Автор, ответственный за переписку: — Кетлинская О.С. — e-mail: o_ketlinskaya@polysan.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Алпенидзе Д.Н., Василюк В.Б., Дедкова В.А., Кетлинская О.С., Коваленко А.Л., Мулдагалиева Е.А. Постконтактная профилактика гриппа и ОРВИ. Результаты двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования Меглюмина акридонацетата и фармакоэкономическое обоснование его применения. *Профилактическая медицина*. 2025;28(4):57–66.
https://doi.org/10.17116/profmed20252804157

Post-exposure prophylaxis of influenza and ARVI. Results of a double-blind, placebo-controlled clinical trial of Meglumine acridone acetate and its pharmacoeconomic rationale

© D.N. ALPENIDZE[1], V.B. VASILYUK[2], V.A. DEDKOVA[2], O.S. KETLINSKAYA[3], A.L. KOVALENKO[4], E.A. MULDAGALIEVA[5]

[1]City Outpatient Clinic No. 117, St. Petersburg, Russia;
[2]«Eco-Safety» R&D Center, St. Petersburg, Russia;
[3]STPF «POLYSAN» Ltd, St. Petersburg, Russia;
[4]Scientific Clinical Center of Toxicology named after Academician S.N. Golikov of the Federal Medical-Biological Agency, St. Petersburg, Russia;
[5]Engels City Clinical Hospital No. 1, Engels, Russia

ABSTRACT
A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized, comparative study of the efficacy and safety of Meglumine acridone acetate (enteric-coated tablets, 150 mg) for post-exposure prophylaxis of influenza and other acute respiratory viral infections (ARVI) in adults was conducted. The study was performed in 6 centers in Russia according to the permission of the Ministry of Health of Russia to conduct clinical study No. 418 dated August 8, 2023. A total of 578 male and female subjects aged 18—65 years were randomized to group I (taking Meglumine acridone acetate 4 tablets (600 mg) daily) or group II (taking placebo 4 tablets daily) according to the scheme on days 1, 2, 4, 6, 8. The results showed statistically significant superiority of Meglumine acridone acetate over placebo. The odds ratio of not getting sick after close contact with a first-order patient was 3.651 (95% CI 1.753; 7.602). In the context of the cost-effectiveness analysis, it was found that in group I (Meglumine acridone acetate), the average costs per patient, taking into account patient's expenditures, were 8.5% lower, taking into account the government's expenditures, were 19.8% lower, and taking into account all costs (society perspective), they were 15.9% lower compared to group II (placebo). Thus, the clinical and pharmacoeconomic efficacy of Meglumine acridone acetate (enteric-coated tablets, 150 mg) compared with placebo was shown, and a favorable safety profile of the study drug was established when used for post-exposure prophylaxis of influenza and other ARVI in adults.

Keywords: *post-exposure prophylaxis, influenza, ARVI, Meglumine acridone acetate, pharmacoeconomics, clinical studies.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Alpenidze D.N. — https://orcid.org/0009-0000-3580-7400
Vasilyuk V.B. — https://orcid.org/0000-0003-2503-4402
Dedkova V.A. — https://orcid.org/0009-0007-8031-8949
Ketlinskaya O.S. — https://orcid.org/0009-0009-7495-4150
Kovalenko A.L. — https://orcid.org/0000-0003-3695-2671
Muldagalieva E.A. — https://orcid.org/0009-0002-6537-1198
Corresponding author: — Ketlinskaya O.S. — e-mail: o_ketlinskaya@polysan.ru

TO CITE THIS ARTICLE:
Alpenidze DN, Vasilyuk VB, Dedkova VA, Ketlinskaya OS, Kovalenko AL, Muldagalieva EA. Post-exposure prophylaxis of influenza and ARVI. Results of a double-blind, placebo-controlled clinical trial of Meglumine acridone acetate and its pharmacoeconomic rationale. *The Russian Journal of Preventive Medicine.* 2025;28(4):57–66. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/profmed20252804157

Введение

Острые респираторные заболевания (ОРЗ) занимают лидирующее место в структуре общей инфекционной заболеваемости и остаются одной из наиболее значимых медицинских и социально-экономических проблем [1]. Среди возбудителей ОРЗ выделяют вирусы группа острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ), включая грипп и COVID-19, а также грибы и бактерии, в том числе внутриклеточные микроорганизмы (микоплазмы и хламидии). В среднем заболеваемость ОРВИ в Российской Федерации с 2010 по 2018 г. составила 20 862 на 100 тыс. населения — до 90% от всей ежегодно регистрируемой инфекционной заболеваемости [1].

Вакцинация представляет собой наилучшую стратегию предотвращения госпитализации и осложнений, вызванных инфекциями дыхательных путей [2], однако общая заболеваемость ОРВИ остается высокой [3]. Грипп и ОРВИ остаются актуальной проблемой общественного здравоохранения из-за высокой изменчивости антигенной структуры вирусов гриппа, гетерогенности возбудителей острых респираторных инфекций, недостаточной частоты вакцинации взрослого населения, которая нередко ограничена только уязвимыми популяциями. Создание универсальной вакцины невозможно по ряду объективных причин. К тому же все чаще наблюдаются не острые, а персистентные формы инфекций, в ряде случаев сопровождающиеся развитием иммунодефицитных состояний [4—6].

В связи с этим для профилактики и терапии гриппа, ОРВИ и герпетических инфекций необходима разработка лекарственных препаратов, которые могли бы мобилизовать резервы систем неспецифического и специфического иммунитета и усилить их действие против возбудителей данных заболеваний [7]. В частности, эту задачу могут выполнить индукторы эндогенного интерферона (ИНФ), включающие систему ИНФ через индукцию синтеза в клетках эндогенных ИНФ [8, 9]. Противовирусная активность ИНФ обусловлена расщеплением вирусных нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), подавлением трансляции белков вируса, активацией NK-клеток (Natural killer cells — естественные киллеры) и цитотоксических Т-лимфоцитов, способствует лизису инфицированных клеток. К тому же ИНФ оказывают иммуномодулирующее действие [10, 11]. Преимуществами индукторов ИНФ являются отсутствие антигенной активности в отличие от экзогенных иммуномодуляторов; высокая селективность антивирусной активности и отсутствие влияния на формирование резистентных форм вирусов. Эндогенный синтез собственных ИНФ, как правило, происходит под влиянием контрольно-регуляторных механизмов сбалансированно и без перенасыщения [5, 12].

В 1976 г. M.J. Kramer и соавт. показали противовирусное действие соли 10-карбоксиметил-9-акридона (АУК) против ДНК- и РНК-содержащих вирусов у мышей [13]. Позже J.L. Taylor и соавт. подтвердили, что АУК индуцирует синтез ИНФ на уровне транскрипции матричной РНК (мРНК) генов ИНФ I типа [14].

Показано, что Меглюмина акридонацетат стимулирует экспрессию генов *TLR2*, *TLR3*, *TLR4*, *TLR7*, *TLR8*, *RIG1*, которые отвечают за синтез рецепторов врожденного иммунитета. Таким образом, подтверждено, что Меглюмина акридонацетат является регулятором генной экспрессии TLR/RLR-рецепторов врожденного иммунитета [15]. Меглюмина акридонацетат — это ионическая соль 10-карбоксиметил-9-акриданона и N-метилглюкамина [16]. Действующее вещество препарата применяется у взрослых и детей (с 4 лет) в комплексной терапии гриппа и ОРЗ, герпетической инфекции, а также у детей с 4 лет для профилактики гриппа и ОРЗ [17].

Цель исследования — подтвердить гипотезу превосходства препарата Меглюмина акридонацетат, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг (Циклоферон, ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», Россия) над плацебо для постконтактной профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых.

Материалы и методы

Проведено двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное сравнительное исследование в двух параллельных группах. Исследование выполнено в 6 центрах Российской Федерации согласно разрешению Минздрава России на проведение клинического исследования № 418 от 8 августа 2023 г. Клиническое исследование соответствует требованиям доказательной медицины, выполнено с соблюдением принципов надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice, GCP) и в соответствии с этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все субъекты исследования подписали форму информированного добровольного согласия на участие в исследовании.

Критерии включения: субъекты мужского и женского пола в возрасте от 18 до 65 лет, совместно проживавшие (в том числе в условиях коллективного проживания) с лицами с диагнозом гриппа и других ОРВИ, выявленными не более 3 дней назад, у которых отсутствовали признаки ОРВИ, гриппа или COVID-19 на момент включения.

Основные критерии невключения: повышенная чувствительность к Меглюмина акридонацетату и/или любому другому компоненту лекарственного препарата/плацебо, непереносимость лактозы, болезни органов пищеварения в стадии обострения, признаки ОРВИ, гриппа или COVID-19 на момент включения, положительный результат экспресс-теста на наличие SARS-CoV-2 на момент скрининга, врожденный или приобретенный иммунодефицит, а также проведение вакцинации для профилактики COVID-19 и/или гриппа в течение 6 месяцев до скрининга или планируемая вакцинация в ходе клинического исследования.

Критерии исключения: получение положительного результата молекулярно-биологического исследования мазка со слизистой оболочки носо- и ротоглотки на возбудители ОРВИ либо положительного результата анализа на ВИЧ 1-го и 2-го типов, взятых во время скрининга.

Пациенты рандомизированы в группу I для применения Меглюмина акридонацетата, таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг (Циклоферон, ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», Россия) по 4 таблетки (600 мг) в сутки в дни 1, 2, 4, 6, 8-й, либо группу II для применения плацебо по 4 таблетки в сутки в дни 1, 2, 4, 6, 8-й. Лечение осуществлялось амбулаторно. Период последующего наблюдения составил 14 дней после завершения приема препарата.

Критерии оценки эффективности:

1. Первичный критерий эффективности — доля субъектов с клинически манифестным и лабораторно подтвержденным гриппом и другими ОРВИ с 1-го по 14-й день исследования включительно.
2. Вторичные критерии эффективности — доля субъектов с клинически манифестным гриппом и другими ОРВИ с 1-го по 14-й день исследования включительно без лабораторного подтверждения; доля субъектов с клинически манифестным гриппом и другими ОРВИ с 15-го по 22-й день исследования включительно; доля субъектов с бессимптомными лабораторно подтвержденными гриппом и другими ОРВИ; доля госпитализаций; длительность заболевания; доля субъектов с гриппом и другими ОРВИ средней степени тяжести и выше (или среднетяжелого течения и выше); доля субъектов с гриппом и другими ОРВИ легкой степени тяжести (или легкого течения); доля субъектов с осложнениями; индекс EQ-5D у лиц исследуемых групп.В качестве параметров безопасности оценены общее количество нежелательных явлений (НЯ), стратифицированных по тяжести и частоте; частота нежелательных реакций; частота серьезных НЯ (СНЯ), связанных с применением исследуемого препарата/плацебо; доля субъектов, у которых зарегистрировано как минимум одно НЯ; доля субъектов, прервавших применение препарата из-за возникновения НЯ.

Распределение рандомизационных кодов и, соответственно, номеров выдаваемых препаратов носило случайный характер. Список рандомизационных кодов сгенерирован заранее отделом обработки данных назначенной спонсором контрактной исследовательской организации с использованием программы SAS, версия 9.4 или более поздняя. Рандомизация проводилась с помощью системы интерактивного ответа через интернет (IWRS) перед началом периода приема препарата.

Для минимизации субъективности исследование проводили с использованием плацебо, которое не отличалось по внешнему виду, форме, цвету и полностью имитировало исследуемый продукт.

Статистический анализ

Для расчета размера выборки использованы опубликованные результаты исследований постконтактной профилактики гриппа и других ОРВИ с использованием различных зарегистрированных противовирусных лекарственных препаратов [18—21].

Согласно объединенным данным, доля не заболевших субъектов в группе профилактики составила 0,973, в группе плацебо — 0,90. В руководстве Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по оценке эффективности вакцин для профилактики гриппа приводится граница превосходства 30% [21]. С учетом неспецифического профилактического действия Меглюмина акридонацетата ожидается меньшая профилактическая эффективность этого лекарственного препарата в сравнении с применением вакцин, в связи с этим выбрана граница превосходства 1,15, что в логарифмической шкале составляет 14%. В ходе расчета размера и определено, что потребуется включение в группу 246 человек (492 человек в исследование) для подтверждения исследовательской гипотезы; с учетом предполагаемого выбывания 15% субъектов после рандомизации и до 10% при скрининге для включения необходимого количества субъектов предусмотрен скрининг до 646 человек.

Популяция ITT (Intent-to-Treat) включала всех субъектов, рандомизированных для получения исследуемого препарата, независимо от того, получал ли субъект исследуемый препарат фактически. Популяция PP (Per Protocol) включала

субъектов, которые завершили исследование в соответствии с протоколом исследования. а также субъектов, выбывших из исследования после окончания периода оценки первичного критерия эффективности (то есть после 14-го дня) или после регистрации развития гриппа и других ОРВИ. Первичной популяцией для анализа считалась популяция PP.

Для статистического анализа первичной конечной точки эффективности выбрана модель логистической регрессии, результаты статистического анализа первичной конечной точки эффективности и граница превосходства представлены в логарифмической шкале. Эффективность профилактики Меглюмином акридонацетата следовало считать доказанной, если превосходство в группе применения препарата при оценке по первичному критерию эффективности составляет >1,15 (0,1398 в логарифмической шкале) по сравнению с группой плацебо. В качестве статистического критерия для первичной конечной точки вычислен двухсторонний 95% интервал (ДИ) для отношения шансов (ОШ) в исследуемых группах; ОШ рассчитано методом Crude log interval.

В исследовании предполагалась стратификация по статусу получения этиотропной терапии заболевшим первого порядка. Скорректированное значение ОШ рассчитано методом Мантеля—Хенцеля.

Для вторичных конечных точек тестировали формальные гипотезы равенства с помощью тестов хи-квадрат (χ^2) Пирсона и обобщенной линейной модели с принятым уровнем значимости $p<0,05$.

Фармакоэкономический анализ

В рамках данного клинического исследования выполнено фармакоэкономическое подисследование с проведением анализа «затраты—эффективность» для сравнительной оценки результатов и затрат в группах I (Меглюмина акридонацетат) и II (плацебо).

Фармакоэкономическое (клинико-экономическое) подисследование проведено в соответствии с методическими рекомендациями ФГБУ «ЦЭККМП» [22, 23], Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 57525—2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования» [24] и Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 56044—2014 «Оценка медицинских технологий. Общие положения» [25].

Структура затрат относительно перспективы пациента состояла из прямых медицинских затрат — на диагностику гриппа и других ОРВИ и лечение, в том числе на приобретение лекарственных препаратов, назначенных врачом при лечении в амбулаторных условиях; и непрямых затрат — недополученный доход в связи с временной утратой трудоспособности.

Структура затрат относительно перспективы государственной системы здравоохранения состояла также из прямых затрат — на диагностику гриппа и других ОРВИ и лечение, в том числе на лечение в амбулаторных условиях, на оказание скорой медицинской помощи и лечение в условиях стационара. Прямые немедицинские затраты составили затраты на выплату пособий по временной утрате трудоспособности, а непрямые — недополученный валовый внутренний продукт (ВВП) в связи с временной утратой трудоспособности.

Стоимость медицинских услуг оценена по тарифам в системе ОМС согласно Постановлению Правительства Российской Федерации от 29.12.2022 № 2497 «О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов» [26] и Письму Минздрава России от 26.01.2023 № 31-2/И/2-1075 «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» [27], а также тарифам, установленным Генеральным тарифным соглашением в г. Санкт-Петербурге на 2023 год [28]. В случае отсутствия тарифа на определенную медицинскую услугу информацией об источнике цен служили прейскуранты государственных медицинских организаций, а в случае отсутствия в них информации — прейскуранты частых медицинских организаций из общедоступных источников.

Стоимость лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов (ЖНВЛП), рассчитана исходя из зарегистрированной предельной отпускной цены [29] с учетом оптовых и розничных торговых надбавок, препаратов, не включенных в перечень ЖНВЛП, — по данным государственных закупок [30]. В случае отсутствия информации в вышеупомянутых источниках использованы данные справочной службы о наличии лекарств [31]. Кроме того, учтена стоимость лекарственных препаратов, назначенных для лечения гриппа и других ОРВИ, по данным дневников субъектов.

Размер пособия по временной нетрудоспособности определен в соответствии с Федеральным законом «Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством» от 29.12.2006 № 255-ФЗ [32].

Расчет недополученного дохода основан на данных Федеральной службы государственной статистики [33, 34] и Администрации Санкт-Петербурга [35].

Расчет недополученного ВВП выполнен на основании размера средней заработной платы в день по данным Федеральной службы государственной статистики [34].

Показатель QALY (годы жизни с поправкой на качество) рассчитывали с помощью опросника по здоровью EQ-5Q-3L.

В соответствии с Национальным стандартом Российской Федерации ГОСТ Р 57525—2017 «Клинико-экономические исследования. Общие требования» в обеих группах использовались одинаковые фармакоэкономические показатели.

Результаты

Всего 579 субъектов прошли скрининг, по результатам которого 578 субъектов рандомизированы: 289 — в группу I для получения препарата Меглюмина акридонацетат, таблеток, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг (Циклоферон, ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», Россия) и 289 — в группу II для получения плацебо. Завершили исследование по протоколу 253 человека группы I и 245 человек группы II.

Из результатов сравнительной оценки демографических и антропометрических характеристик субъектов вид-

К статье *Д.Н. Алпенидзе и соавт.* «Постконтактная профилактика гриппа и ОРВИ: результаты двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования Меглюмина акридонацетата и фармакоэкономическое обоснование его применения»

To the article *D.N. Alpenidze, et al.*«Post-exposure prophylaxis of influenza and ARVI: Results of a double-blind, placebo-controlled clinical trial of Meglumine acridone acetate and its pharmacoeconomic rationale»

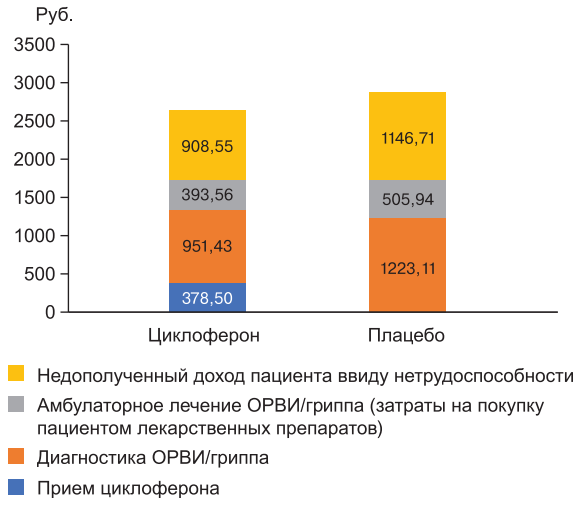


***Рис. 1.* Средние затраты на 1 пациента (при расчетах с перспективы пациента).**
Здесь и на **рис. 2, 3**: ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция.

***Fig. 1.* Average cost per patient (calculated from the patient's perspective).**
Here and in **Fig. 2, 3**: ARVI — acute respiratory viral infection.

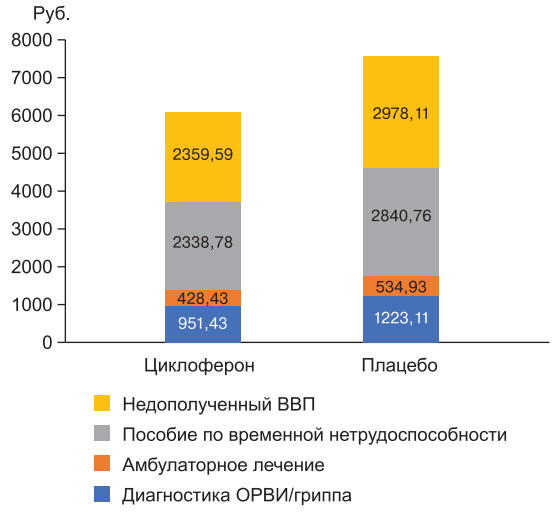


***Рис. 2.* Средние затраты на 1 пациента (при расчетах с перспективы государства).**
Здесь и на **рис. 3**: ВВП — валовый внутренний продукт.

***Fig. 2.* Average cost per patient (calculated from the government's perspective).**
Here and in **Fig. 3**: GDP — gross domestic product.

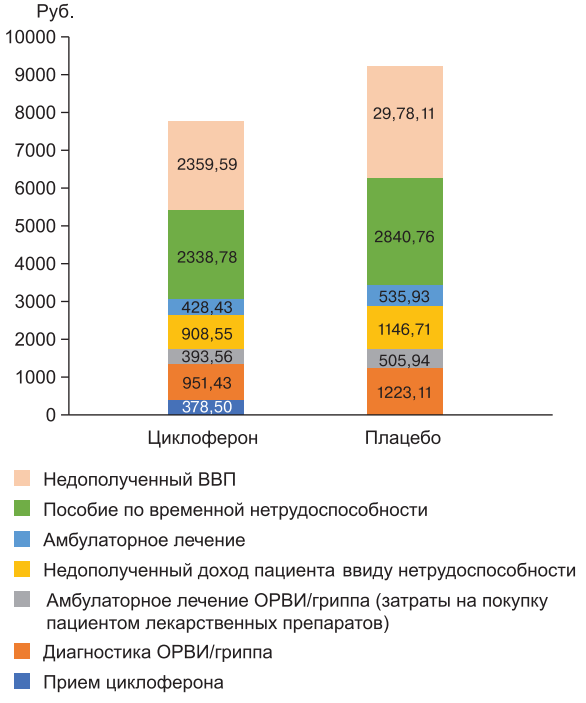


***Рис. 3.* Средние затраты на 1 пациента (при расчетах с перспективы общества в целом).**

***Fig. 3.* Average cost per patient (calculated from the perspective of whole society).**

Таблица 1. **Сравнительная оценка демографических и антропометрических данных (популяция PP)**
Table 1. **Comparative evaluation of demographic and anthropometric data (PP population)**

Параметр	Группа (препарат)			*p*
	I (Меглюмина акридонацетат), *n*=253	II (плацебо), *n*=245	Всего, *n*=498	
Пол, *n* (%):				
женский	162 (64,0)	148 (60,4)	310 (62,2)	0,458**
мужской	91 (36,0)	97 (39,6)	188 (37,8)	—
Раса, *n* (%):				
европеоидная	252 (99,6)	243 (99,2)	495 (99,4)	0,978***
монголоидная	1 (0,4)	2 (0,8)	3 (0,6)	—
Возраст, лет:				
среднее (СО)	36,9 (11,3)	38,9 (12,7)	37,9 (12,0)	0,0616*
Me (Q_1; Q_3)	36,0 (28,0, 44,0)	37,0 (28,0, 49,0)	36,0 (28,0, 46,8)	—
минимум	18,0	18,0	18,0	—
максимум	65,0	65,0	65,0	—
Индекс массы тела, кг/м^2:				
валидные	253	245	498	0,127*
среднее (СО)	23,9 (2,97)	24,3 (2,97)	24,1 (2,97)	—
Me (Q_1; Q_3)	23,4 (21,8, 25,8)	24,1 (22,5, 26,0)	23,8 (22,1, 26,0)	—
минимум	16,0	18,6	16,0	—
максимум	34,6	39,3	39,3	—

Примечание. PP — Per Protocol; СО — стандартное отклонение; Me (Q_1; Q_3) — медиана (25-й процентиль, 75-й процентиль); * — односторонний дисперсионный анализ; ** — критерий независимости Пирсона (χ^2-test); *** — точный критерий Фишера (Fisher exact *p*).
Note. PP — per protocol; SD — standard deviation; Me (Q_1; Q_3) — median (25th percentile, 75th percentile); * — one-sided analysis of variance; ** — Pearson's independence test (χ^2-test); *** — Fisher exact *p*.

но, что статистически значимых различий показателей между группами не было **(табл. 1)**.

Анализ эффективности

Первичная конечная точка эффективности. Результаты статистического анализа первичной конечной точки эффективности в сравниваемых группах приведены в **табл. 2**.

Нескорректированное значение ОШ (crude odds ratio) и его ДИ составили 3,651 (1,753; 7,602), в логарифмической шкале — 1,295 (0,561; 2,028). Анализ данных показал, что нижняя граница 95% ДИ нескорректированного ОШ для группы I (Меглюмина акридонацетат) и группы II (плацебо) составила 1,753 (в логарифмической шкале 0,561), что превышало величину клинически значимых различий 1,15 (в логарифмической шкале 0,1398).

Всего о получении этиотропной терапии гриппа и других ОРВИ заболевшими первого порядка сообщили 97 субъектов исследования (45 лиц группы I и 52 — группы II), из них развитие клинически и лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ с 1-го по 14-й дни исследования включительно наблюдалось у 5 (5,2%) субъектов. При этом из 401 субъекта исследования, который не сообщил об этиотропной терапии гриппа и других ОРВИ у заболевших первого порядка, заболевание развилось у 37 (9,2%) субъектов.

Скорректированное значение ОШ (оценка общего ОШ Мантеля—Хенцеля) и его ДИ составили 3,621 (1,737; 7,547), в логарифмической шкале — 1,287 (0,552; 2,021). Нижняя граница ДИ скорректированного значения ОШ была больше критической разницы в 1,15 раза (0,1398 в логарифмической шкале).

По результатам анализа данных, стратифицированных по применению этиотропной терапии заболевшими первого порядка, принимается нулевая гипотеза об отсутствии различий ОШ между стратами (ОШ в стратах однородны), то есть страта не влияет на шансы не заболеть в группах. Шансы не заболеть в группах исследуемого препарата и плацебо при этом статистически значимо различаются (значение критерия условной независимости 12,194; $p<0,001$).

Таким образом, применение этиотропной терапии гриппа и других ОРВИ заболевшими первого порядка снижает риск развития клинически и лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ у субъектов исследования с 1-го по 14-й дни исследования включительно независимо от группы терапии (5,2% по сравнению с 9,2%).

В рамках анализа чувствительности оценка первичной конечной точки эффективности проведена в популяции ITT. Скорректированное значение ОШ и его ДИ в популяции ITT составили 3,608 (1,733; 7,512), в логарифмической шкале — 1,283 (0,550; 2,017), что также превышало величину клинически значимых различий 1,15 раза (в логарифмической шкале 0,1398).

Представленные результаты позволили принять альтернативную гипотезу: применение исследуемого Меглюмина акридонацетата (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг, ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», Россия) обладает превосходством над плацебо для постконтактной профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых.

Вторичные конечные точки эффективности. При анализе вторичных конечных точек эффективности не обнаружены статистически значимые различия между исследуемыми препаратами по доле субъектов с клинически манифестным гриппом и другими ОРВИ с 1-го по 14-го день исследования без лабораторного подтверждения (χ^2 Пир-

Таблица 2. **Результаты статистического анализа по первичной конечной точке эффективности в исследуемых группах (популяция PP)**
Table 2. **Results of statistical analysis by primary efficacy endpoint in study groups (PP population)**

Группа (препарат)	Количество субъектов		Граница превосходства	ОШ для Симптомы ОРВИ и положительный результат ПЦР (Заболел/Здоров)		
	с клинически и лабораторно подтвержденным гриппом и другими ОРВИ	без клинически и лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ		ОШ	НГ 95% ДИ	ВГ 95% ДИ
I (Меглюмина акридонацетат)	10	243	1,15*	3,651	1,753	7,602
II (плацебо)	32	213				

Примечание. PP — Per Protocol; ОРВИ — острая респираторная вирусная инфекция; ПЦР — полимеразная цепная реакция; НГ — нижняя граница; ВГ — верхняя граница; * — 0,1398 в логарифмической шкале.
Note. PP — per protocol; ARVI — acute respiratory viral infection; PCR — polymerase chain reaction; LL — lower limit; UL — upper limit; * — 0.1398 in logarithmic scale.

сона 2,015; p=0,162), по доле субъектов с клинически манифестным гриппом и другими ОРВИ с 15-го по 22-й день исследования без лабораторного подтверждения (χ^2 Пирсона 0,129; p=0,769), по доле субъектов с бессимптомным течением лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ (χ^2 Пирсона 2,207; p=0,181), по доле субъектов с легким течением лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ (χ^2 Пирсона 2,212; p=0,160), по доле субъектов с осложнениями гриппа и других ОРВИ в группах (χ^2 Пирсона 0,993, p=0,37).

Не обнаружены статистически значимые различия в изменении индекса здоровья, рассчитанного на основе данных опросника EQ-5D-3L во время визитов относительно исходного уровня между разными временными точками (F=0,388, p=0,533), в том числе при учете эффекта группы (F=1,474, p=0,225).

При этом в популяции PP общее количество выявленных заражений вирусами гриппа и ОРВИ, подтвержденных методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), статистически значимо различалось: 24 (9,5%) в группе I (Меглюмина акридонацетат) и 39 (15,9%) в группе II (плацебо) (χ^2 Пирсона 4,66, p=0,031).

Клинико-экономическое исследование проведено с позиции пациента, государственной системы здравоохранения и всех возможных затрат (общества в целом).

Затраты на лабораторную диагностику гриппа и других ОРВИ составили 4 912,50 руб. на 1 пациента.

Затраты системы здравоохранения на лечение в амбулаторных условиях: стоимость одного амбулаторного посещения врача-терапевта или врача общей практики составила 985,40 руб.

Затраты пациента на приобретение лекарственных препаратов при лечении ОРВИ и гриппа в амбулаторных условиях в соответствии со стандартом составили 2032,06 руб. на 1 случай лечения. Цена рассчитана с учетом средней оптовой (10%), розничной (10%), торговых надбавок и налога на добавленную стоимость (10%).

Затраты государственной системы здравоохранения на оказание скорой медицинской помощи составили 3 288,90 руб. исходя из среднего норматива на 1 вызов скорой медицинской помощи.

Затраты государственной системы здравоохранения на лечение в условиях стационара в соответствии с Программой государственных гарантий при оказании медицинской помощи в условиях круглосуточного стационара в 2023 г. составили 26 101,94 руб., в условиях дневного стационара — 15 257,15 руб., коэффициент дифференциации принят равным таковому для Санкт-Петербурга — 1,236.

При расчете размера пособия по временной нетрудоспособности исходили из того, что все пациенты, у которых развилось ОРВИ или грипп были временно нетрудоспособными на весь период заболевания. Минимальный и максимальный размеры пособия по временной нетрудоспособности рассчитаны исходя из минимального и максимального среднедневного заработка, который составляет 541,40 руб. (исходя из минимального размера оплаты труда — 16 242 руб.) и 2 736,98 руб. (исходя из предельных величин базы начисления страховых взносов — 966 000 руб. и 1 032 000 руб. в 2021 и 2022 гг. соответственно. При лечении в амбулаторных условиях в соответствии со стандартом длительность заболевания составила 7 дней, таким образом минимальный и максимальный размеры пособия по временной нетрудоспособности при амбулаторном лечении составили 3 789,80 руб. и 19 158,86 руб. соответственно.

К недополученному доходу пациента относили разницу между доходом и выплатой пособия по временной нетрудоспособности. Общая сумма недополученного дохода всех работающих в Санкт-Петербурге граждан за 1 день составила 2 492 657 573 руб./день, что при численности работающих 3 025,5 тыс. чел. в среднем составляет 823,88 руб./чел/день. Таким образом, ввиду временной утраты трудоспособности 1 пациент в среднем в день недополучает доход в размере 823,88 руб.

При расчете недополученного ВВП была использована методика расчета на основании размера заработной платы в день. По данным Федеральной службы государственной статистики средняя заработная плата в месяц в 2022 году составила 64 191 руб./мес., что соответствует 2 139,70 руб./день. Сумма недополученного ВВП за весь период нетрудоспособности с учетом длительности периода заболевания в зависимости от вида осложнения рассчитана как произведение средней заработной планы в день (2 139,70 руб./день) и длительности периода нетрудоспособности.

Результаты расчета затрат с перспективы пациента. На **рис. 1 на цв. вклейке** представлены средние затраты на 1 пациента. Средние затраты на 1 пациента группы I (Меглюмина акридонацетат) были ниже на 8,5% по сравнению с группой II (плацебо). Наибольшая разница в затратах характерна для затрат на диагностику гриппа и других ОРВИ, а также объясняется различиями в недополученном доходе пациента.

Результаты расчета затрат с перспективы государства. Средние затраты на 1 пациенты группы I (Меглюмина акридонацетат) были ниже на 19,8% по сравнению с группой II (плацебо). Наибольшая разница в затратах характерна для затрат на выплату пособия по временной нетрудоспособности, а также объясняется различиями в недополученном ВВП **(рис. 2 на цв. вклейке)**.

Результаты расчета всех затрат (перспектива общества в целом). Средние затраты на 1 пациента при учете всех составляющих затрат (перспектива общества в целом) приведены на **рис. 3 на цв. вклейке**.

Средние затраты на 1 пациента группы I (Меглюмина акридонацетат) были ниже на 15,9% по сравнению с группой II (плацебо). Наибольшая разница в затратах характерна для затрат на выплату пособия по временной нетрудоспособности, затрат на диагностику ОРВИ/гриппа, а также объясняется различиями в недополученном ВВП.

Анализ безопасности

Анализ параметров безопасности проводился в популяции для оценки безопасности, включающей 564 субъектов, которые соответствовали критериям ITT и получили любое количество исследуемого препарата.

Всего в ходе исследования зарегистрировано 281 НЯ у 191 (33,9%) субъекта: у 90 (31,98%) субъектов группы I (Меглюмина акридонацетат) и у 101 (35,8%) субъекта группы II (плацебо). У пациентов группы I (Меглюмина акридонацетат) зарегистрировано 118 (41,99%) из 281 НЯ, группы II (плацебо) — 163 (58,0%) из 281. Частота возникновения НЯ на 1 пациента группы I (Меглюмина акридонацетат) составила 0,42, группы II (плацебо) — 0,58.

Данные об участниках с НЯ и о случаях НЯ сгруппированы по системно-органному классу (SOC) и предпочтительному термину (PT) словаря MedDRA. По результатам теста независимости Пирсона не обнаружена статистически значимая связь между видом препарата и количеством любых НЯ (χ^2=0,958; p=0,374).

Ни один субъект не прекратил участие в исследовании из-за возникновения НЯ, по показателям переносимости между исследуемым препаратом и плацебо статистически значимых различий не было.

Обсуждение

В условиях многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного сравнительного исследования показана эффективность исследуемого препарата по сравнению с плацебо для постконтактной профилактики гриппа и других ОРВИ у взрослых. Применение у заболевшего первого порядка этиотропной терапии гриппа и других ОРВИ снижает риск развития клинически и лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ у субъектов исследования обеих групп. Результаты анализа в популяции PP, которая была первичной для оценки эффективности, полностью подтверждены результатами дополнительного анализа в популяции ITT.

Количество включенных субъектов оказалось достаточным для демонстрации преимущества исследуемого препарата по первичной конечной точке. Объем выборки, рассчитанный для первичной конечной точки, оказался недостаточным для демонстрации различий по вторичным точкам. Важно, что наиболее адекватно и точно определить эффективность препарата для профилактики гриппа и других ОРВИ позволяет именно первичная конечная точка, поскольку в таком случае анализируются не все ОРВИ-подобные состояния, этиология которых может быть и не вирусной, а именно случаи заболевания, на развитие которых нацелено действие исследуемого препарата. Однако, несмотря на отсутствие статистически значимых различий между группами, обнаружены тенденции, свидетельствующие о превосходстве Меглюмина акридонацетата над плацебо по следующим вторичным конечным точкам: доля субъектов с бессимптомным течением лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ, с гриппом и другими ОРВИ легкой степени тяжести (или легкого течения), с осложнениями и по показателю Изменение индекса здоровья. Кроме того, при дополнительном анализе выявлено снижение доли ПЦР-положительных тестов в группе I (Меглюмина акридонацетат), что косвенно может свидетельствовать о снижении вирусной нагрузки у инфицированных субъектов исследования и теоретически может способствовать снижению риска дальнейшей передачи заболевания в ходе эпидемического процесса.

При применении Меглюмина акридонацетата количество субъектов с бессимптомным течением лабораторно подтвержденного гриппа и других ОРВИ было больше, чем при применении плацебо (17 человек в группе I (Меглюмина акридонацетат) и 7 в группе II (плацебо) в популяции PP, 14 и 7 в популяции ITT). Это может свидетельствовать о том, что исследуемый препарат предотвращает развитие заболевания до клинически манифестной формы, улучшая качество жизни субъектов. Бессимптомные носители, по-видимому, не оказывают существенного вклада в передачу заболевания [1, 4, 6, 36—38]. Поэтому увеличение количества бессимптомных форм при уменьшении количества заболевших с наличием симптомов также свидетельствует о возможной роли препарата исследования в предотвращении передачи ОРВИ.

Следует также отметить, что в исследованиях профилактики респираторных заболеваний для достижения вторичных клинических точек исследования, как правило, требуется большое количество участников, поскольку анализируются сравнительно редкие события (по данным литературы, доля не заболевших в группе плацебо — от 0,87 до 0,93, то есть заболевает сравнительно небольшое количество субъектов [20, 21, 39]. Если бы количество субъектов в группах было больше, при сохранении выявленной в исследовании тенденции могла бы быть показана статистически значимая разница между группами по количеству субъектов с клинически манифестным гриппом или другими ОРВИ и с бессимптомным лабораторно подтвержденным заболеванием. Тем не менее, это потребовало бы значительного увеличения размера выборки. При планировании это представлялось неприемлемым по этическим соображениям в связи с вероятностью изменения баланса пользы и риска для участников и значительного удлинения сроков проведения исследования, которое в этом случае занимало бы более одного эпидемического периода, то есть составило бы несколько лет.

По результатам фармакоэкономического подисследования для сравнительной оценки результатов и затрат

в группах применения Меглюмина акридонацетата (препарат Циклоферон, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг, ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», Россия) и плацебо получены выводы, свидетельствующие об экономическом преимуществе профилактического применения исследуемого препарата:

1. При учете затрат пациента средние затраты на 1 пациента группы I (Меглюмина акридонацетат) были ниже на 8,5% по сравнению с группой II (плацебо).
2. При учете затрат государства средние затраты на 1 пациента группы I (Меглюмина акридонацетат) были ниже на 19,8% по сравнению с группой II (плацебо).
3. При учете всех затрат (перспектива общества) средние затраты на 1 пациента группы I (Меглюмина акридонацетат) были ниже на 15,9% по сравнению с группой II (плацебо).
4. Применение препарата Циклоферон характеризуется меньшими затратами ввиду меньшего количества пациентов, заболевших ОРВИ/гриппом, и ассоциированных с их диагностикой и лечением затратами.

В проведенном исследовании не ставилась задача сравнения эффективности постконтактной профилактики препаратом ИНФ с эффективностью препаратов с прямым противовирусным действием. Известно, что эффективность противовирусных препаратов (занамивир, осельтамивир, ланинамивир, балоксавир) в постконтактной профилактике может быть выше, чем при применении препаратов с неспецифическим действием, особенно у лиц с высоким риском тяжелого заболевания. Тем не менее применение неспецифической профилактики не требует предварительной диагностики этиологии заболевания у заболевшего первого порядка, что представляет собой определенное преимущество с точки зрения организации медицинской помощи и в условиях ограниченных возможностей лабораторной диагностики.

Заключение

В проведенном клиническом исследовании показана эффективность препарата Меглюмина акридонацетат (таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 150 мг, ООО «НТФФ "ПОЛИСАН"», Россия) по сравнению с плацебо, а также выявлен благоприятный профиль безопасности исследуемого препарата при применении для постконтактной профилактики гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций у взрослых. Регистрация нового показания у препарата Меглюмина акридонацетат позволит повысить доступность эффективной профилактики гриппа и ОРВИ у взрослых.

Номер исследования. *Код исследования CCF-III-TAB-2023. Идентификационный номер на сайте ClinicalTrials.gov ID NCT06183229.*

Study No. *Study code CCF-III-TAB-2023. ClinicalTrials.gov ID NCT06183229.*

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования — Кетлинская О.С., Коваленко А.Л.; сбор и обработка материала — Алпенидзе Д.Н., Василюк В.Б., Дедкова В.А., Мулдагалиева Е.А.; статистический анализ данных — Василюк В.Б.; написание текста — Кетлинская О.С.; научное редактирование — Коваленко А.Л.

Authors contribution: study design and concept — Ketlinskaya O.S.; Kovalenko A.L.; data collection and processing — Alpenidze D.N., Vasilyuk V.B., Dedkova V.A.; Muldagalieva E.A.; statistical analysis — Vasilyuk V.B.; text writing — Ketlinskaya O.S.; scientific editing — Kovalenko A.L.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Папичева М.А., Якушина И.И. Эпидемиологический анализ частоты острых респираторных заболеваний и болезней системы кровообращения с использованием медицинских информационных технологий. *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021;20(3):45-52.
Papicheva MA, Yakushina II. Epidemiological Analysis of the Frequency of Acute Respiratory Diseases and Diseases of the Circulatory System Using Medical Information Technologies. *Jepidemiologija i vakcinoprofilaktika*. 2021;20(3):45-52. (In Russ.).
https://doi.org/10.31631/2073-3046-2021-20-3-45-52
2. Torres A, Cilloniz C, Aldea M, et al. Adult vaccinations against respiratory infections. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*. 2025:1-13.
https://doi.org/10.1080/14787210.2025.2457464
3. GBD 2021 Lower Respiratory Infections and Antimicrobial Resistance Collaborators. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet. Infectious Diseases*. 2024;24(9):974-1002.
https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00176-2
4. da Costa VG, Saivish MV, Santos DER, et al. Comparative epidemiology between the 2009 H1N1 influenza and COVID-19 pandemics. *Journal of Infection and Public Health*. 2020;13(12):1797-804.
https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.09.023
5. Мазина Н.К., Шешунов И.В., Мазин П.В. и др. Клиническая эффективность иммуномодулятора Циклоферона (таблетки) при вирусных инфекциях органов дыхания: результаты систематического обзора и метаанализа. *Терапевтический архив*. 2017;11:84-92.
Mazina NK, SHeshunov IV, Mazin PV, et al. Clinical efficacy of the immunomodulator Cycloferon (tablets) in viral respiratory infections: results of a systematic review and meta-analysis. *Terapevticheskij arkhiv*. 2017;11: 84-92 (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/terarkh2017891184-92
6. Честных Е.В., Курицына И.Ю., Михайлова С.И. и др. Рецидивирующая герпесвирусная инфекция: диагностика и лечение (обзор литературы). *The scientific heritage*. 2021;68:16-20.
Chestnykh EV, Kuritsyna IYU, Mikhajlova SI, et al. Recurrent herpesvirus infection: diagnosis and treatment (literature review). *The scientific heritage*. 2021;68:16-20. (In Russ.).
7. Berber A, Del-Río-Navarro BE, Reyes-Noriega N, et al. Immunostimulants for preventing respiratory tract infection in children: A systematic review and meta-analysis. *World Allergy Organization Journal*. 2022;15(9):100684.
https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100684
8. Савенкова М.С. ЦИКЛОФЕРОН в клинической практике (обзор литературы). *Практика педиатра. Инфекционные болезни*. 2020;(3):6-11.
Savenkova MS. CYCLOFERON in clinical practice (literature review) *Praktika pediatra. Infektsionnye bolezni*. 2020;3:6-11. (In Russ.).

9. Ekins S, Lane T, Madrid P. Tilorone: a Broad-Spectrum Antiviral Invented in the USA and Commercialized in Russia and beyond. *Pharmaceutical Research*. 2020;37(4):71. https://doi.org/10.1007/s11095-020-02799-8

10. Crosse KM, Monson EA, Helbig KJ. Interferon-Stimulated Genes as Enhancers of Antiviral Innate Immune Signaling. *Journal of Innate Immunity*. 2018;10:85-93. https://doi.org/10.1159/000484258

11. Schoggins JW. Interferon-Stimulated Genes: What Do They All Do? *Annual Review of Virology*. 2019;6:567-584. https://doi.org/10.1146/annurev-virology-092818-015756

12. Мазина Н.К., Мазин П.В., Редькина Д.В. Влияние циклоферона на эффективность фармакотерапии инфекционных заболеваний широкого спектра у детей и взрослых. Систематический обзор и метаанализ. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;63(11-12):31-40.
Mazina NK, Mazin PV, Red'kina DV. Effect of Cycloferon on the Efficiency of Pharmacotherapy of Broad-Spectrum Infectious Diseases in Children and Adults. Systematic Review and Meta-Analysis *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2018;63(11-12):31-40. (In Russ.).

13. Kramer MJ, Cleeland R, Grunberg E. Antiviral Activity of 10-Carboxymethyl-9-Acridanone. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1976;9(2):233-238. https://doi.org/10.1128/AAC.9.2.233

14. Taylor JL, Schoenherr ChK, Grossberg SE. High-Yield Interferon Induction by 10-Carboxymethyl-9-Acridanone in Mice and Hamsters. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1980;18(1):20-26. https://doi.org/10.1128/AAC.18.1.20

15. Наровлянский А.Н., Полосков В.В., Мезенцева М.В. и др. Транскрипционная активность генов TLR/RLRрецепторов в макрофаг-подобных клетках при действии препаратов на основе акридонуксусной кислоты. *Медицинская иммунология*. 2024;26(4):663-670.
Narovlyanskij AN, Poloskov VV, Mezentseva MV, et al. Transcriptional activity of TLR/RLR receptor genes in macrophage-like cells under the action of acridoneacetic acid-based drugs. *Meditsinskaya immunologiya*. 2024;26(4):663-670. (In Russ.). https://doi.org/10.15789/1563-0625-TAO-16722

16. Plotnikova MA, Klotchenko SA, Kiselev AA, et al. Meglumine acridone acetate, the ionic salt of CMA and N-methylglucamine, induces apoptosis in human PBMCs via the mitochondrial pathway. *Scientific Reports*. 2019;9(1):18240. https://doi.org/10.1038/s41598-019-54208-9

17. *Листок-вкладыш ЦИКЛОФЕРОН, 150 мг, таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой*. Ссылка активна на 22.03.25.
Listok-vklady'sh CIKLOFERON, 150 mg, tabletki, pokry'ty'e kishechnorastvorimoj obolochkoj. Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://grls.rosminzdrav.ru/InstrImg/2025/03/19/1515006/f5b5bd91-95a4-4fee-a951-f0523f000d89.pdf

18. Ikematsu H, Hayden FG, Kawaguchi K, et al. Baloxavir Marboxil for Prophylaxis against Influenza in Household Contacts. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(4):309-320. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1915341

19. Kaiser L, Henry D, Flack NP, et al. Short-term treatment with zanamivir to prevent influenza: results of a placebo-controlled study. *Clinical Infectious Diseases*. 2000;30(3):587-589. https://doi.org/10.1086/313696

20. Kashiwagi S, Kudoh S, Watanabe A, et al. Efficacy and safety of the selective oral neuraminidase inhibitor oseltamivir for prophylaxis against influenza--placebo-controlled double-blind multicenter phase III trial. *Kansenshogaku zasshi. The Journal of the Japanese Association for Infectious Diseases*. 2000;74(12):1062-1076. https://doi.org/10.11150/kansenshogakuzasshi1970.74.1062

21. WHO. Evaluation of influenza vaccine effectiveness. A guide to the design and interpretation of observational studies. 2017.pdf. Accessed March 22, 2025. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/255203/9789241512121-eng.pdf

22. Омельяновский В.В., Авксентьева М.В., Сура М.В. и др. Методические рекомендации по оценке влияния на бюджет в рамках реализации программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи (новая редакция). М.: ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России; 2018. Ссылка активна на 22.03.25.
Omel'yanovskij VV, Avksent'eva MV, Sura MV, et al. Metodicheskie rekomendacii po ocenke vliyaniya na byudzhet v ramkax realizacii programmy` gosudarstvenny`x garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshhi (novaya redakciya). M.: FGBU «CzE`KKMP» Minzdrava Rossii; 2018. Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://istina.msu.ru/publications/book/662375056/

23. М*етодические рекомендации по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата (новая редакция)*. Утверждены приказом ФГБУ «ЦЭККМП» Минздрава России от 29.12.2018. № 242-од. М.: Наука; 2019. Ссылка активна на 22.03.25.
Metodicheskie rekomendacii po provedeniyu sravnitel'noj kliniko-e'konomicheskoj ocenki lekarstvennogo preparata (novaya redakciya). Utverzhdeny` prikazom FGBU «CzE`KKMP» Minzdrava Rossii ot 29.12.2018. № 242-od. M.: Nauka; 2019. Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_BIBL_A_012066335/

24. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 57525-2017 *«Клинико-экономические исследования. Общие требования»* (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 6 июля 2017 г. №655-ст). Ссылка активна на 22.03.25.
Nacional`ny`j standart Rossijskoj Federacii GOST R 57525-2017 *«Kliniko-e'konomicheskie issledovaniya. Obshhie trebovaniya»* (utv. i vveden v dejstvie prikazom Federal`nogo agentstva po texnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 6 iyulya 2017 g. №655-st). Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://docs.cntd.ru/document/1200146142

25. Национальный стандарт Российской Федерации ГОСТ Р 56044-2014 *«Оценка медицинских технологий. Общие требования»* (утв. и введен в действие приказом Федерального агентства по техническому регулированию и метрологии от 11 июня 2014 г. №568-ст). Ссылка активна на 22.03.25.
Nacional`ny`j standart Rossijskoj Federacii GOST R 56044-2014 *«Ocenka medicinskix texnologij. Obshhie trebovaniya»* (utv. i vveden v dejstvie prikazom Federal`nogo agentstva po texnicheskomu regulirovaniyu i metrologii ot 11 iyunya 2014 g. №568-st). Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://pandia.ru/text/78/553/83845.php

26. Постановление Правительства Российской Федерации от 29.12.2022 №2497 *«О Программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2023 год и на плановый период 2024 и 2025 годов»*. Ссылка активна на 22.03.25.
Postanovlenie Pravitel`stva Rossijskoj Federacii ot 29.12.2022 №2497 *«O Programme gosudarstvenny`x garantij besplatnogo okazaniya grazhdanam medicinskoj pomoshhi na 2023 god i na planovy`j period 2024 i 2025 godov»*. Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://static.government.ru/media/files/FQATIOfojXIUYX8cwI2X7ugkeKRrRGjb.pdf

27. Письмо Минздрава России от 26.01.2023 №31-2/И/2-1075 *«О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования» (вместе с «Методическими рекомендациями по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования»*, утв. Минздравом России №31-2/И/2-1075, ФФОМС №00-10-26-2-06/749 26.01.2023).
Pis`mo Minzdrava Rossii ot 26.01.2023 №31-2/I/2-1075 *«O metodicheskix rekomendaciyax po sposobam oplaty` medicinskoj pomoshhi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo straxovaniya» (vmeste s «Metodicheskimi rekomendaciyami po sposobam oplaty` medicinskoj pomoshhi za schet sredstv obyazatel'nogo medicinskogo straxovaniya»*, utv. Minzdravom Rossii №31-2/I/2-1075, FFOMS №00-10-26-2-06/749 26.01.2023). (In Russ.).

28. Генеральное тарифное соглашение, г. Санкт-Петербург, 2023. Ссылка активна на 22.03.25.
General`noe tarifnoe soglashenie, g. Sankt-Peterburg, 2023. Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://spboms.ru/sites/default/files/terrpro/gts_na_2023_god_8.zip

29. *Государственный реестр предельных отпускных цен на лекарственные средства*. Ссылка активна на 22.03.25.
Gosudarstvenny`j reestr predel'ny`x otpuskny`x cen na lekarstvenny`e sredstva. Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://grls.rosminzdrav.ru/PriceLims.aspx

30. *Единая информационная система в сфере закупок*. Ссылка активна на 22.03.25.
Edinaya informacionnaya sistema v sfere zakupok. Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://zakupki.gov.ru/epz/main/public/home.html.

31. *Справочная о наличии лекарств в аптеках Москвы*. Ссылка активна на 22.03.25.
Spravochnaya o nalichii lekarstv v aptekax Moskvy`. Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://medlux.su/

32. Федеральный закон от 29.12.2006 № 255-ФЗ *«Об обязательном социальном страховании на случай временной нетрудоспособности и в связи с материнством»*. Ссылка активна на 22.03.25.
Federal`ny`j zakon ot 29.12.2006 № 255-FZ *«Ob obyazatel'nom social'nom straxovanii na sluchaj vremennoj netrudosposobnosti i v svyazi s materinstvom»*. Accessed March 22, 2025. (In Russ.). https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_64871/

33. *Федеральная служба государственной статистики. Сведения о распределении численности работников по размерам заработной платы.* Ссылка активна на 22.03.25.
Federal'naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. Svedeniya o raspredelenii chislennosti rabotnikov po razmeram zarabotnoj platy'. Accessed March 22, 2025. (In Russ.).
https://rosstat.gov.ru/compendium/document/13268

34. Федеральная служба государственной статистики. *Среднемесячная номинальная начисленная заработная плата работников в целом по экономике Российской Федерации в 1991-2023 гг.* Ссылка активна на 22.03.25.
Federal`naya sluzhba gosudarstvennoj statistiki. *Srednemesyachnaya nominal'naya nachislennaya zarabotnaya plata rabotnikov v celom po e'konomike Rossijskoj Federacii v 1991-2023 gg.*
Accessed March 22, 2025. (In Russ.).
https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/tab1_zpl_02-2023.xlsx

35. Администрация Санкт-Петербурга. *Информация о положении на рынке труда и в сфере занятости населения Санкт-Петербурга в январе-июле 2022 года.* Ссылка активна на 22.03.25.
Administraciya Sankt-Peterburga. *Informaciya o polozhenii na ry'nke truda i v sfere zanyatosti naseleniya Sankt-Peterburga v yanvare-iyule 2022 goda*. Accessed March 22, 2025. (In Russ.).
https://www.gov.spb.ru/static/writable/ckeditor/uploads/2022/08/12/28/.pdf

36. Patrozou E, Mermel LA. Does influenza transmission occur from asymptomatic infection or prior to symptom onset? *Public Health Reports*. 1974; 2009;124(2):193-196.
https://doi.org/10.1177/003335490912400205

37. Cohen C, Kleynhans J, Moyes J, et al. Asymptomatic transmission and high community burden of seasonal influenza in an urban and a rural community in South Africa, 2017-18 (PHIRST): a population cohort study. *Lancet. Global health*. 2021;9(6):e863-74.
https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00141-8

38. Геппе Н.А., Горелов А.В., Шамшева О.В. и др. Профилактика острых респираторных вирусных инфекций, включая грипп, у детей в период подъема сезонной заболеваемости: результаты международного двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2020;65(3):109-120.
Geppe NA, Gorelov AV, Shamsheva OV, et al. Prevention of acute respiratory viral infections and influenza in children during the peaks of seasonal morbidity: the results of the international double-blind placebo-controlled randomized clinical trial. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2020;65(3): 109-120. (In Russ.).
https://doi.org/10.21508/1027-4065-2020-65-3-109-120

39. Zhao Y, Gao Y, Guyatt G, et al. Antivirals for post-exposure prophylaxis of influenza: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2024; 404(10454):764-772.
https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01357-6

Поступила 06.02.2025
Received 06.02.2025
Принята к печати 24.03.2025
Accepted 24.03.2025