

# Эффективность и безопасность вакцинации лиц старше 60 лет против гриппа

Чебыкина Татьяна Валерьевна

Романенко В.В., Осипова И.В., Лиознов Д.А., Марцевич С.Ю., Анкудинова А.В.,  
Кузьмичева Е.В.

Екатеринбург, 19 апреля, 2017

# Результаты клинического исследования доказали

Вакцинация лиц старше 60 лет является наиболее эффективным и безопасным способом профилактики гриппа и его осложнений у пожилого населения

НАСЛУША

ГРИПП И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯ У ПОЖИЛОГО

# Актуальность проведения вакцинации против гриппа

В отличие от многих острых респираторных вирусных заболеваний грипп имеет более тяжелое течение, нередко приводящее к осложнениям, госпитализации, летальным исходам особенно среди лиц пожилого возраста, с хронической патологией

Всемирной Ассамблеей Здравоохранения (ВНА) пожилые люди старше 65 лет отнесены к группе риска по гриппу и развитию тяжелых вторичных осложнений

В Свердловской области ежегодно от пневмонии, как наиболее частого осложнения гриппа, умирает более тысячи человек. Чаще всего летальные исходы регистрируются в возрастной группе 60 лет и старше. Ежегодный экономический ущерб от гриппа и ОРВИ составляет по области более 6,6 млрд. рублей (около 86% от экономических потерь, наносимых инфекционными болезнями)

Вакцинопрофилактика является наиболее эффективным средством профилактики. В Свердловской области благодаря иммунизации против гриппа ежегодно удается предотвращать более 255,6 тысяч случаев заболевания гриппом и ОРВИ, экономическая эффективность составляет более 2,3 млрд. рублей.

Роспотребнадзор, доклад А.А. Мельниковой, октябрь, 2013 г., Информационное письмо. Ситуация по гриппу в мире и в России в сезон 2015-16гг. СПб.: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт гриппа» МЗ РФ, 2016

Гендон Ю.З. Обзор. Высокая эффективность и безопасность вирусных вакцин и бездоказательная критика // Вопросы вирусологии. - 2013. Т.58. - №6. - С. 5-13

Бурцева Е. И., Львов Д. К., Щелканов М. Ю. Особенности социркуляции вирусов гриппа в постпандемический период 2010–2011 гг. по итогам деятельности Центра экологии и эпидемиологии гриппа ФГБУ НИИ вирусологии им. Д. И. Иванова Минздрава России // Вопросы вирусологии. 2012. Т. 57. №1. С. 20-28.

3. Киселёв, О.И. и др. Грипп у взрослых. Клинические рекомендации. / Научно-методическое издание. - 2014.-125 с.

Grace D. Influenza Activity — United States, 2014–15 Season and Composition of the 2015–16 Influenza Vaccine. / Grace D. Appiah, MD1; Lenee Blanton, MPH1; Tiffany D'Mello, MPH1; Krista Kniss, MPH1; Sophie Smith, MPH1; Desiree Mustaquim, MPH1; Craig Steffens, MPH1; Rosaline Dhara, MPH1; Jessica Cohen, MPH1; Sandra S. Chaves, MD1; Joseph Bresee, MD1; Teresa Wallis, MS1; Xiyan Xu, MD1; Anwar Isa Abd Elal1; Larisa Gubareva, PhD1; David E. Wentworth, PhD1; Jacqueline Katz, PhD1; Daniel Jernigan, MD1; Lynnette Brammer, MPH1 (Author affiliations at end of text) // Weekly. June 5, 2015 / 64(21); p.583-590

# Клиническое исследование вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной Гриппол® плюс при сочетанном применении с иммуномодулятором Полиоксидоний у лиц 60 лет и старше

**Цель** – оценить эффективность и переносимость вакцины Гриппол® плюс при сочетанном применении с иммуномодулятором Полиоксидоний® у пожилых лиц от 60 лет и старше



# Клиническое исследование вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной Гриппол® плюс при сочетанном применении с иммуномодулятором Полиоксидоний у лиц 60 лет и старше

## Задачи исследования:

- оценить две схемы вакцинации Гриппол® плюс при сочетанном (предварительном) приеме препарата Полиоксидоний® или плацебо по переносимости и реактогенности; иммуногенной активности.
- оценить   клинико-эпидемиологическую эффективность вакцинации Гриппол® плюс лиц от 60 лет и старше в сравнении с непривитыми.

# Результаты исследования



Безопасность

высокая  
безопасность  
побочных  
реакций  
Гриппол®  
иммунизации  
старше 60 лет

Иммуногенность

Формирование  
адекватного  
иммунного  
ответа

Достоверно значимых различий по частоте развития общих и местных реакций, а также по показателям иммунологической активности в группе привитых вакциной Гриппол® плюс с приемом плацебо в сравнении с группой привитых вакциной Гриппол® плюс с приемом плацебо и с группой привитых вакциной Гриппол® плюс с приемом репарата Полиоксидоний или плацебо не выявлено.

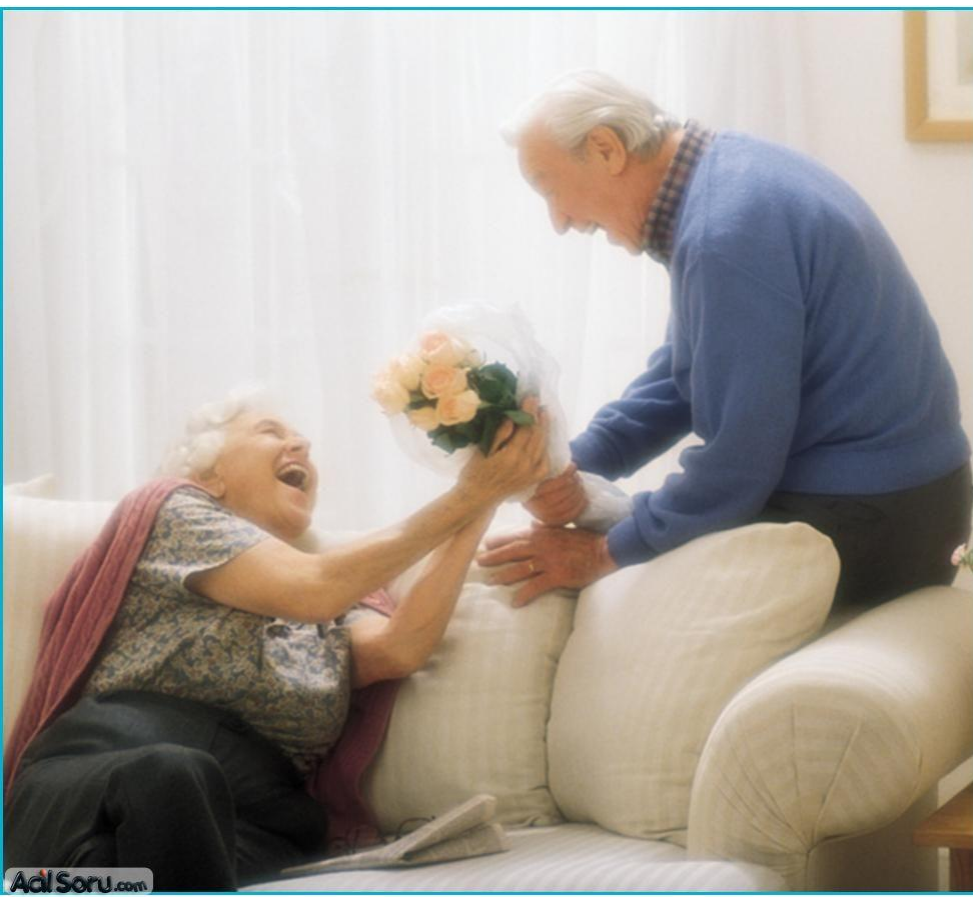
ОРЗ

Иммуногенность вакцины также

Заболееваемость ОРЗ в группе лиц 60 лет и старше, привитых против гриппа вакциной Гриппол® Плюс, была в два раза ниже, чем среди непривитых, разница статистически достоверна.

Безопасность

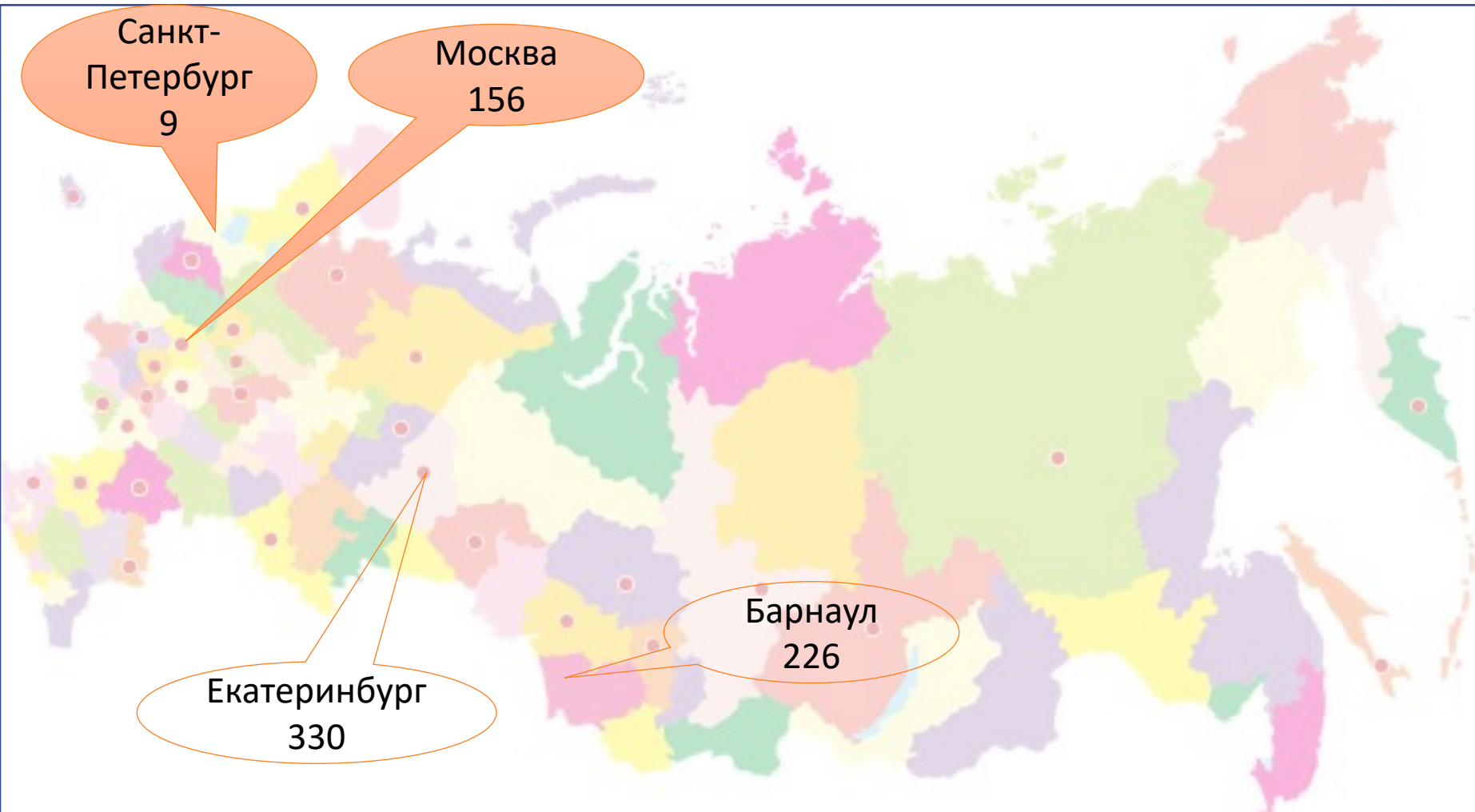
# Критерии включения в исследование



1. Информированное согласие участника.
2. Лица обоего пола в возрасте от 60 лет и старше.
3. Отсутствие вакцинации в предшествующий данному клиническому исследованию эпидсезон.
4. Отсутствие противопоказаний, предусмотренных инструкцией по применению Гриппол<sup>®</sup> плюс и препарата Полиоксидоний<sup>®</sup>.

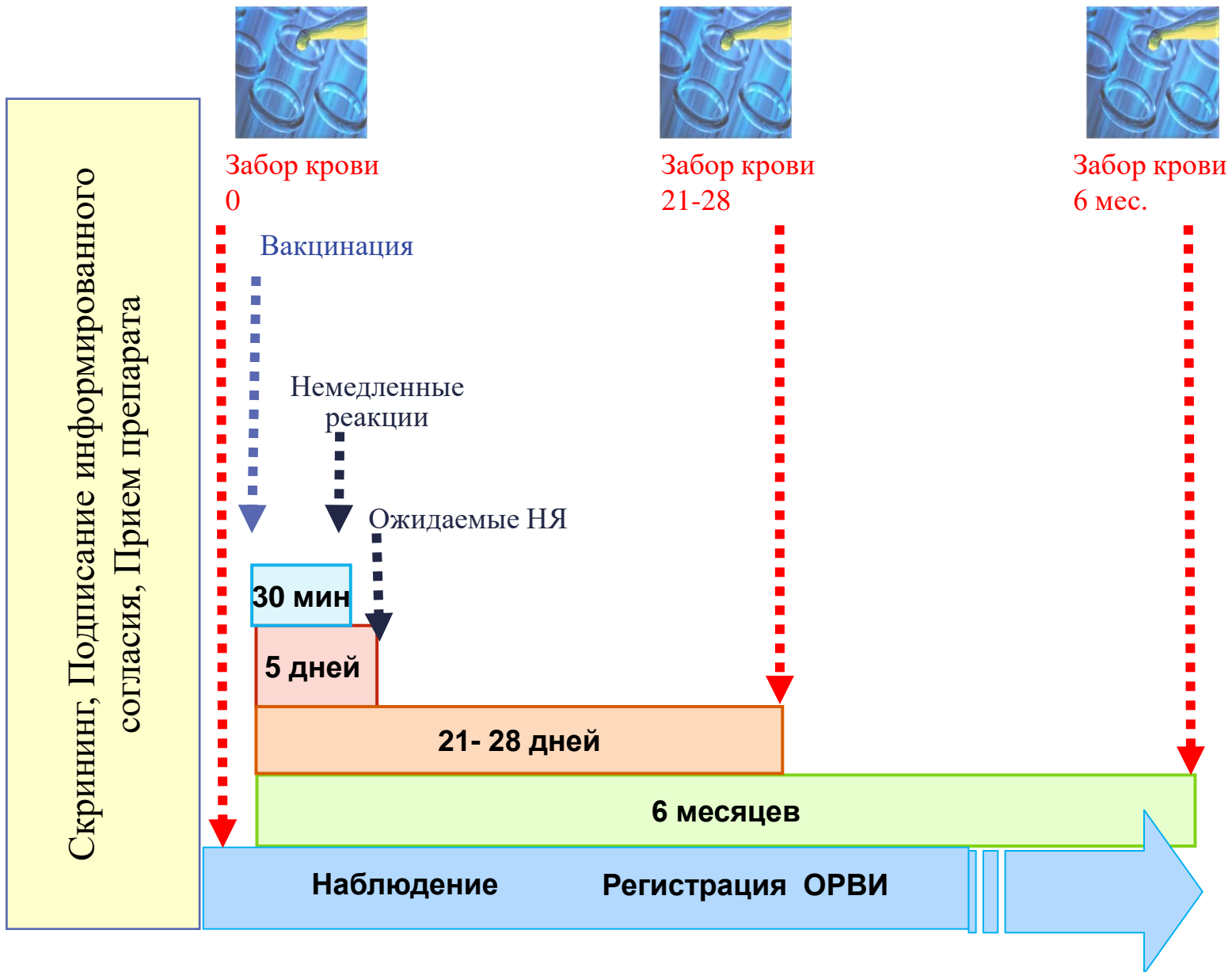
# Дизайн исследования

Многоцентровое исследование проводилось как открытое проспективное типа «случай-контроль», рандомизированное в основной группе по двум схемам вакцинации с ослеплением. В исследовании принял участие 721 доброволец обоего пола в возрасте от 60





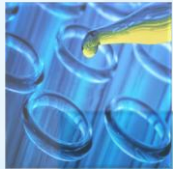
# Дизайн исследования



# Дизайн исследования

Подбор пар осуществлялся с учетом ПОЛА, ВОЗРАСТА, наличия или отсутствия рецидивирующих респираторных ЗАБОЛЕВАНИЙ и/или сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе.

Оценка иммуногенной эффективности:



кровка

- В 0 день (до вакцинации)



кровка

- На 21-28 день



кровка

- Через 6 месяцев

# Дизайн исследования

## Распределение участников исследования по группам



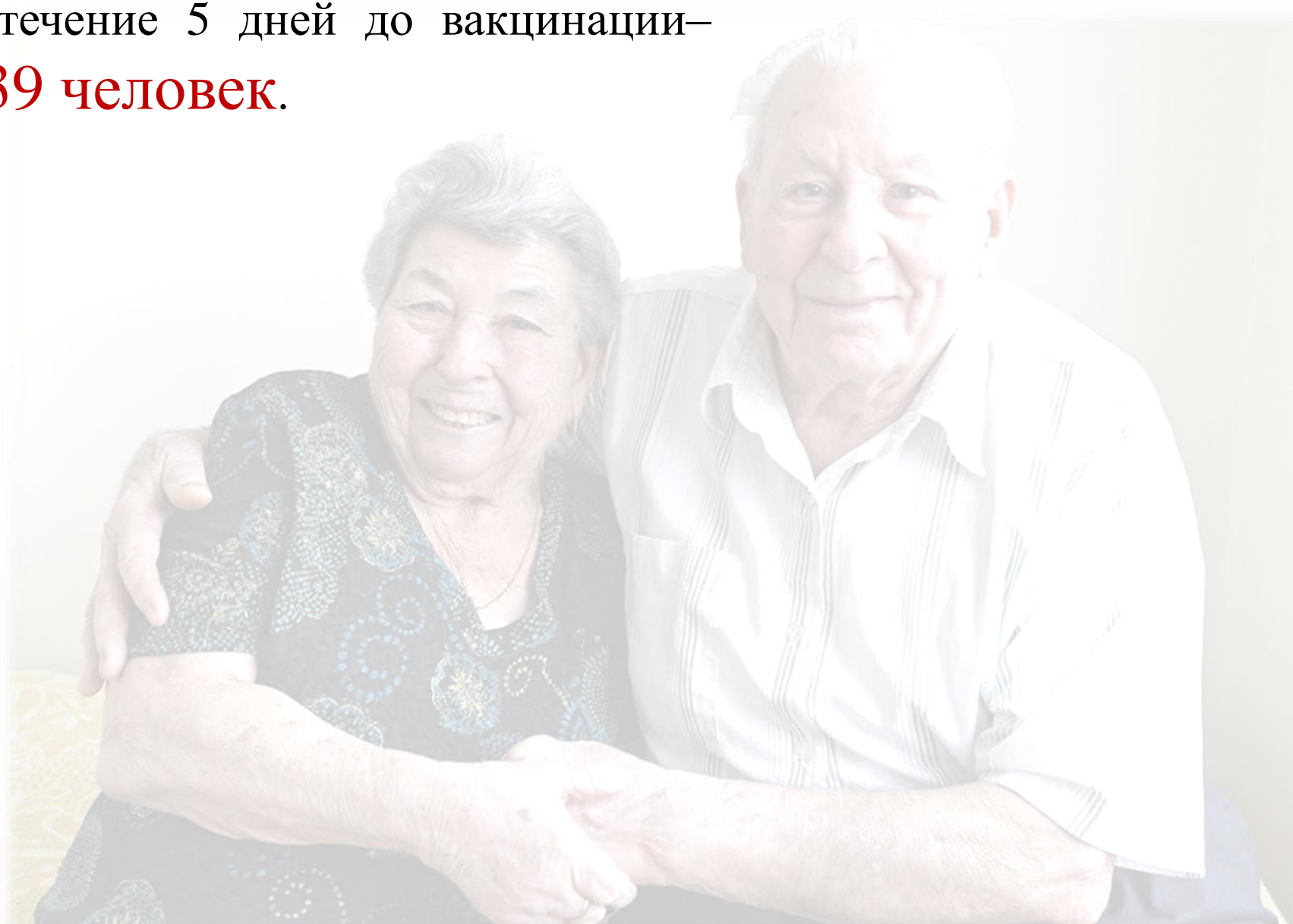
1 группа – лица обоего пола в возрасте от 60 лет  
отказавшиеся от вакцинации – 241 человек

2 группа – лица, принимающие **Полиоксидоний**  
до вакцинации в течение 5 дней по 12 мг 2 раза  
в день сублингвально за 20 минут до еды

- 241 человек



3 группа – лица, принимающие  
плацебо таблетки  
в течение 5 дней до вакцинации—  
**239 человек.**



# Характеристика вакцины Гриппол плюс

Вакцина является высокоочищенным препаратом, свободным от примесей невирионного происхождения, **не содержит консерванта**.

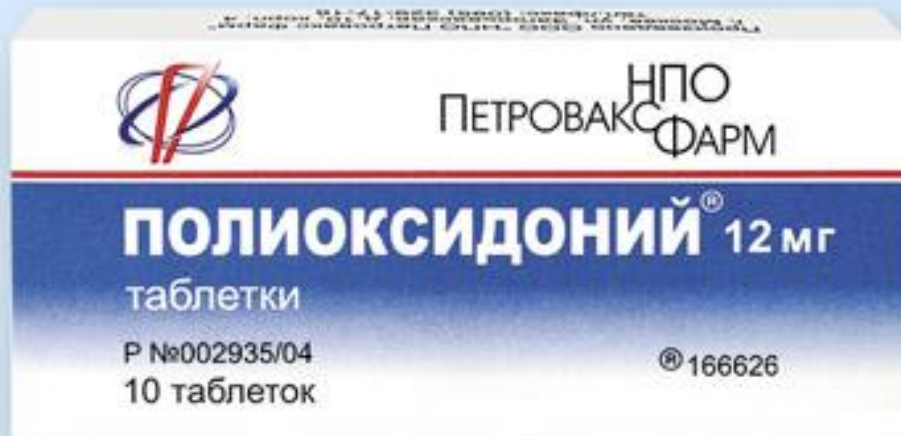
Антигенный состав вакцины изменяется каждый год в соответствии с эпидемической ситуацией и **рекомендациями ВОЗ** и Комитетом по гриппу при МЗ РФ.

Вакцина представляет собой очищенные протективные антигены (гемагглютинин и нейраминидаза), выделенные из вируса гриппа типов А и В, выращенных **в аллантаисе куриных эмбрионов**

Связанные с водорастворимым **иммуноадьювантом** N-оксидированным производным поли-1,4-этиленпиперазина (Полиоксидоний®) в фосфатно-солевом буферном растворе.

Одна иммунизирующая доза (0,5 мл) содержит **не менее 5 мкг** гемагглютинина каждого из трех эпидемических штаммов вируса гриппа типов А (H1N1), А (H3N2), В и 500 мкг Полиоксидония® в фосфатно-солевом буфере.

# Характеристика препарата Полиоксидоний®



Полиоксидоний® таблетки 12 мг, представляет собой таблетки от белого цвета с желтоватым оттенком до жёлтого цвета с оранжевым оттенком, плоскоцилиндрические, с фаской, с риской с одной стороны и с надписью «ПО» – с другой.

Активное вещество:  
**Полиоксидоний® (Азоксимера бромид)**, 12 мг в смеси со вспомогательными веществами: маннитол, повидон, бетакаротен – до 18 мг.

Вспомогательные вещества:  
лактоза, крахмал  
картофельный, стеариновая кислота до получения таблетки массой 0,25 г

# Характеристика плацебо



Состав на одну таблетку:  
крахмал картофельный,  
стеариновая кислота,  
поливинилпирролидон,  
лактоза моногидрат,  
бетакаротен – до получения  
таблетки массой 0,25 г.

Форма: плацебо представляет собой таблетки от белого цвета с желтоватым оттенком до жёлтого цвета с оранжевым оттенком, плоскоцилиндрические, с фаской, с риской с одной стороны и с надписью «ПО» – с другой.



# РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ РЕАКТОГЕННОСТИ ПОСЛЕ ИММУНИЗАЦИИ ВАКЦИНОЙ ГРИППОЛ® ПЛЮС



# Частота общих и местных реакций у лиц 60 лет и старше, привитых «Гриппол плюс» (n=479)

Сведения о реакциях	Гриппол® плюс (n=479)		
	С приемом Полиоксидония (n=241) абс. (%)	С приемом плацебо (n=239) абс. (%)	p
Число привитых с местными реакциями	40 (16,60)	38 (15,90)	>0,05
Число привитых с общими реакциями	53 (21,99)	53 (22,18)	>0,05
Число привитых с общими и местными реакциями	76 (31,54)	67 (28,03)	>0,05

# Частота и характер местных реакций у привитых Гриппол® плюс в течение первых 5-ти дней после вакцинации

Регистрируемые реакции	Гриппол® плюс (n=479)		
	С приемом Полиоксидония (n=241) абс. (%)	С приемом плацебо (n=239) абс. (%)	$\chi^2$ (p)
<b>I. Объективные местные реакции</b>			
1. Покраснение (2-35 мм)	20 (8,30)	10 (4,18)	>0,05
2. Припухлость (инфильтрат) (2-30 мм)	12 (4,98)	5 (2,09)	>0,05
<b>II. Субъективные местные реакции</b>			
1. Боль в месте инъекции (при надавливании)	24 (9,96)	21 (8,79)	>0,05
2. Зуд в месте инъекции	13 (5,39)	16 (6,69)	>0,05

# Частота и характер общих реакций у привитых

Регистрируемые реакции	Гриппол® плюс (n=479)		
	С приемом Полиоксидония (n=241) абс., (%)	С приемом плацебо (n=239) абс., (%)	p
Температура (37,1° - 37,5°)	6 (2,49)	6 (2,51)	>0,05
Температура (37,6° - 38,5°)	0	0	0
Температура (38,6° и более)	0	0	0
Недомогание	34 (14,11)	35 (14,64)	>0,05
Головная боль	40 (16,60)	34 (14,23)	>0,05
Мышечная боль	2 (0,83)	3 (1,26)	>0,05
Артралгия	6 (2,49)	8 (3,35)	0,578
Другое:			
Насморк	4 (1,66)	5 (2,09)	>0,05
Нарушение сна	1 (0,41)	5 (2,09)	>0,05
Нарушение аппетита	3 (1,24)	2 (0,84)	>0,05
Тошнота, рвота	0	0	0
Першение в горле	4 (1,66)	0 (0)	>0,05
Всего общих реакций	100 (41,49)	98 (41,00)	>0,05

# РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ИММУНОГЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ ГРИППОЛ® ПЛЮС



# Критерии иммуногенности вакцин (CPMP EMEA, CPMP/EWP/1045/01)

Критерии иммуногенности	Возрастная группа	
	18-60 лет	Старше 60 лет
<b>Уровень сероконверсии</b> (доля лиц, у которых титр антител увеличился в 4 раза в сравнении с исходным)	$\geq 40\%$	$\geq 30\%$
<b>Уровень серопротекции</b> (доля лиц, ответивших выработкой антител в титре 1/40 и выше)	$\geq 70\%$	$\geq 60\%$
<b>Фактор сероконверсии</b> (кратность нарастания СГТ антител в сравнении с исходным)	$\geq 2,5$	$\geq 2,0$



# Результаты исследования сывороток крови, взятых до вакцинации и через 21-28 дней после вакцинации, у лиц 60 лет и старше

Группы наблюдения	Доза препарат аПолиокидоний (1)Плацебо (0)	Количество парных сывороток	Из низ с 4-кратным приростом титров ат (норма $\geq 30\%$ )	СГТА		Кратность нарастания титров ат (норма $\geq 2,0$ )	Количество лиц с защитными титрами ат (норма $\geq 60\%$ )
			%	До вакцинации	После вакцинации		%
A/California/7/2009 (H1N1)-подобный	1	235	68,9	13 11-15	80 67-95	6,2	78,7
	0	236	67,8	12 11-14	78 66-93	6,5	78,8
A/Victoria/361/2011 (H3N2)-подобный	1	235	43,0	21 18-23	58 50-68	2,8	73,6
	0	236	49,2	16 14-18	55 47-66	3,4	67,4
B/Wisconsin/1/2010-подобный	1	235	42,1	19 17-21	50 45-55	2,6	80,0
	0	236	39,0	19 17-21	49 44-54	2,6	79,7

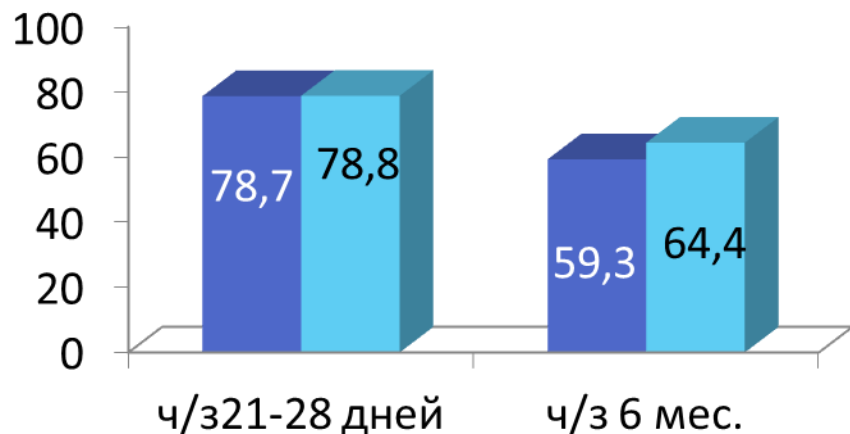
# Результаты исследования сывороток крови, взятых до вакцинации и через 6 месяцев после вакцинации, у лиц 60 лет и старше

Группы наблюдения	Доза препарата	Количество парных сывороток	Из низ с 4-кратным приростом титров АТ (сероконверсия норма $\geq 30\%$ )	СГТА		Кратность нарастания титров ат (норма $\geq 2,0$ )	Количество лиц с защитными титрами ат (серопротекция норма $\geq 60\%$ )
			%	До вакцинации	После вакцинации		%
A/California/7/2009 (H1N1)-подобный	Полиоксидоний	231	51,1	13 11-15	47 67-95	3,6	59,3
	Плацебо	225	55,1	12 11-14	51 66-93	4,3	64,4
A/Victoria/361/2011 (H3N2)-подобный	Полиоксидоний	231	30,3	20	38 33-45	1,9	57,6
	Плацебо	225	24,2	16 14-18	35 30-41	2,2	53,8
B/Wisconsin/1/2010-подобный	Полиоксидоний	231	21,7	19 17-21	34 30-37	1,8	61,9
	Плацебо	225	28,9	19 17-21	34 31-38	1,8	59,6

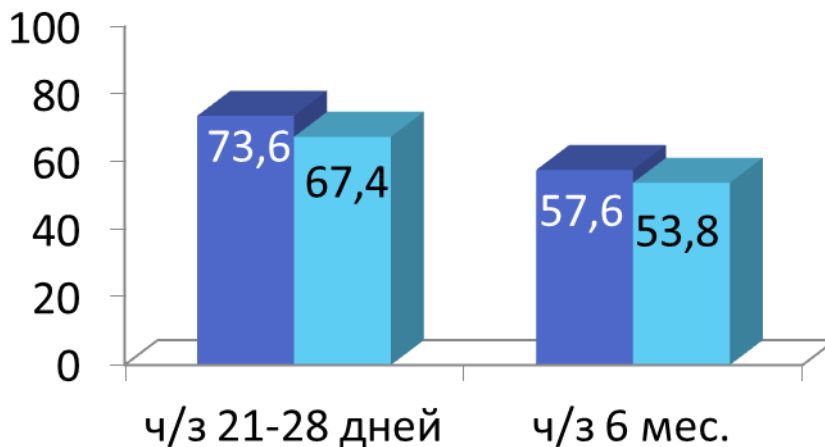


# Уровень серопротекции (норма $\geq 60\%$ ) через 21-28 дней и 6 мес. после вакцинации у лиц 60 лет и старше

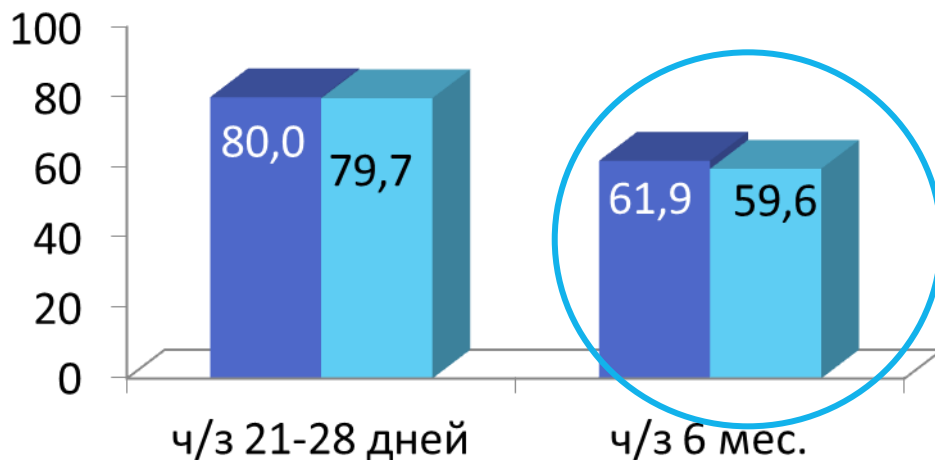
## A/California/7/2009 (H1N1)-подобный



## A/Victoria/361/2011 (H3N2)-подобный



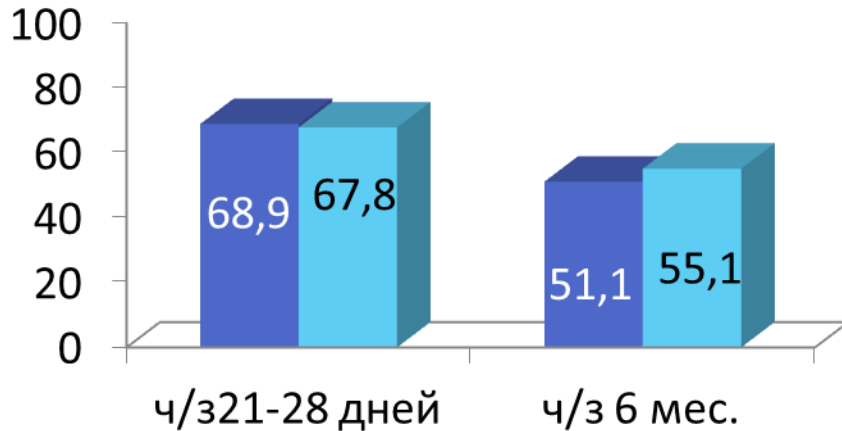
## B/Wisconsin/1/2010-подобный



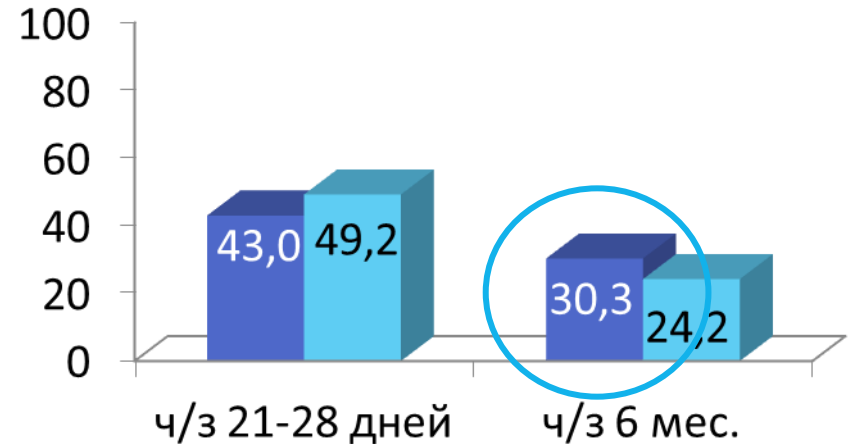
■ с приемом Полиоксидония  
■ с приемом плацебо

# Уровень сероконверсии (норма $\geq 30\%$ ) через 21-28 дней и 6 мес. после вакцинации у лиц 60 лет и старше

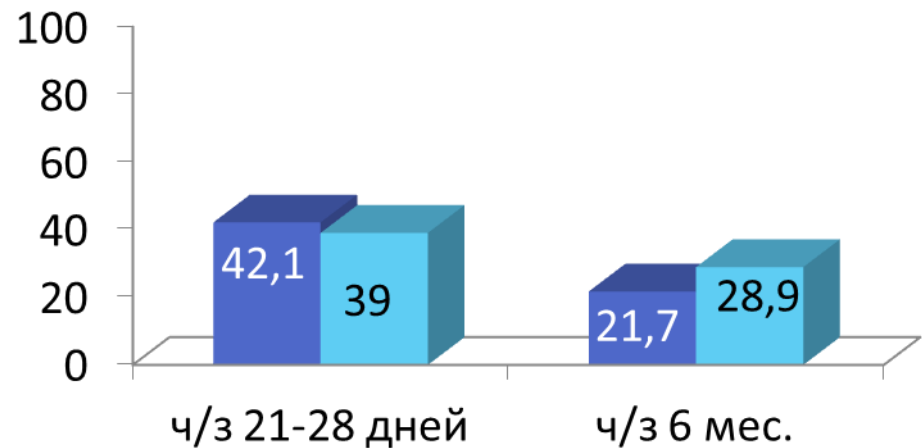
## A/California/7/2009 (H1N1)-подобный



## A/Victoria/361/2011 (H3N2)-подобный



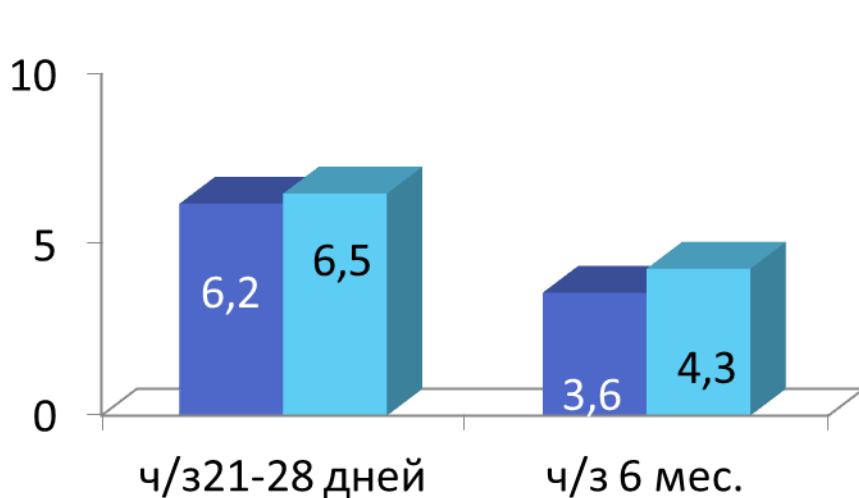
## B/Wisconsin/1/2010-подобный



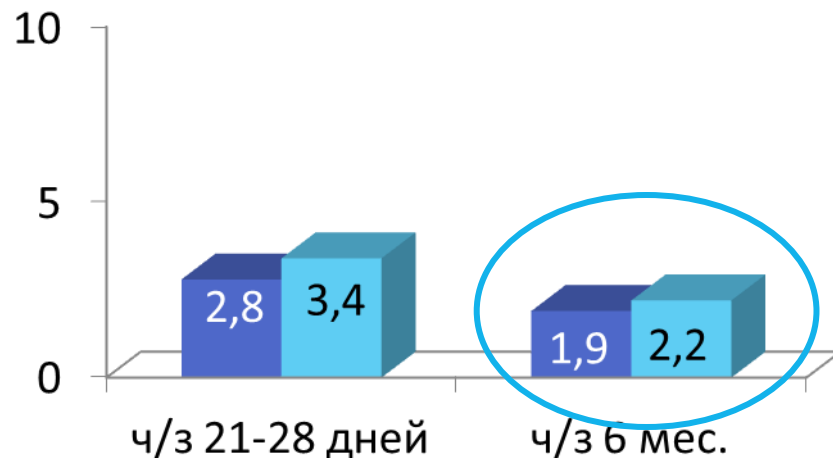
■ с приемом Полиоксидония  
■ с приемом плацебо

# Кратность нарастания титра антител (норма $\geq 2,0$ ) через 21-28 дней и 6 мес. после вакцинации у лиц 60 лет и старше

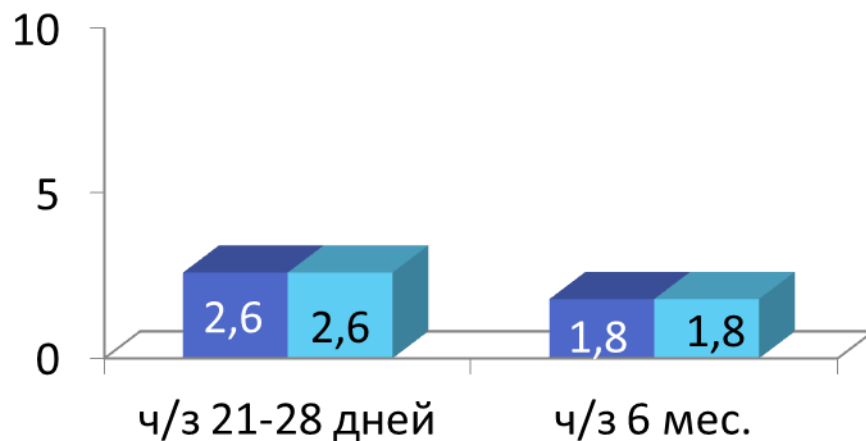
**A/California/7/2009 (H1N1)-подобный**



**A/Victoria/361/2011 (H3N2)-подобный**



**B/Wisconsin/1/2010-подобный**



■ с приемом Полиоксидония  
■ с приемом плацебо

# РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВАКЦИНЫ ГРИППОЛ® ПЛЮС



# Частота регистрации заболевания ОРЗ у пожилых лиц от 60 лет старш

Невакцинированные, абс. (%), n=241	Вакцинированные, абс. (%), n=480	в том числе	
		с приемом «Полиоксидония», абс. (%), n=241	с приемом плацебо, абс. (%), n=239
42 (17,43)	43 (8,96)*	23 (9,54)*	20 (8,37)*

\* $p < 0,05$  – значимые отличия по сравнению с группой невакцинированных

# Частота регистрации обострений хронических заболеваний респираторного тракта

Диагноз/код (Pt)	Невакцинированные чел. (%), n=241	Вакцинированные чел. (%), n=480	С приемом Полиоксидония чел. (%), n=241	С приемом Плацебо чел. (%), n=239
Об. хр. заб. верхних дыхательных путей	15 (6,22)	15 (3,13)*	3 (1,24)**	12 (5,02)
Об. хр. заб. нижних дыхательных путей	0 (0)	7 (1,46)	2 (0,83)	5 (2,09)
Всего	15 (6,22)	22 (4,58)	5 (2,07) •, *	17 (7,11)

\* -  $p < 0,05$  – значимые отличия по сравнению с группой невакцинированных

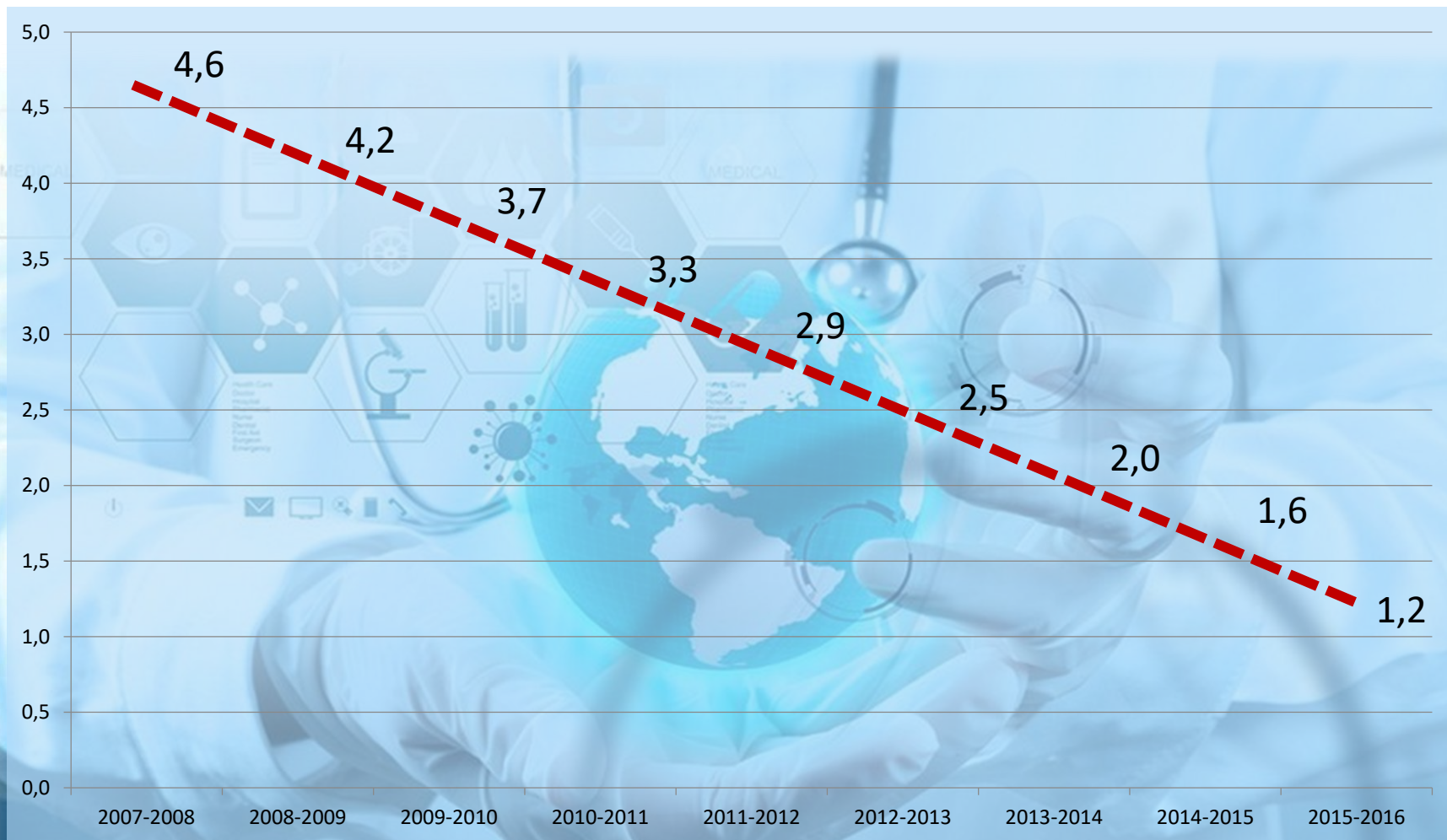
\*\* -  $p < 0,01$  – значимые отличия по сравнению с группой невакцинированных

• -  $p < 0,05$  – значимые отличия по сравнению с группой принимавших плацебо

# Охват прививками населения старше 60 лет в Свердловской области

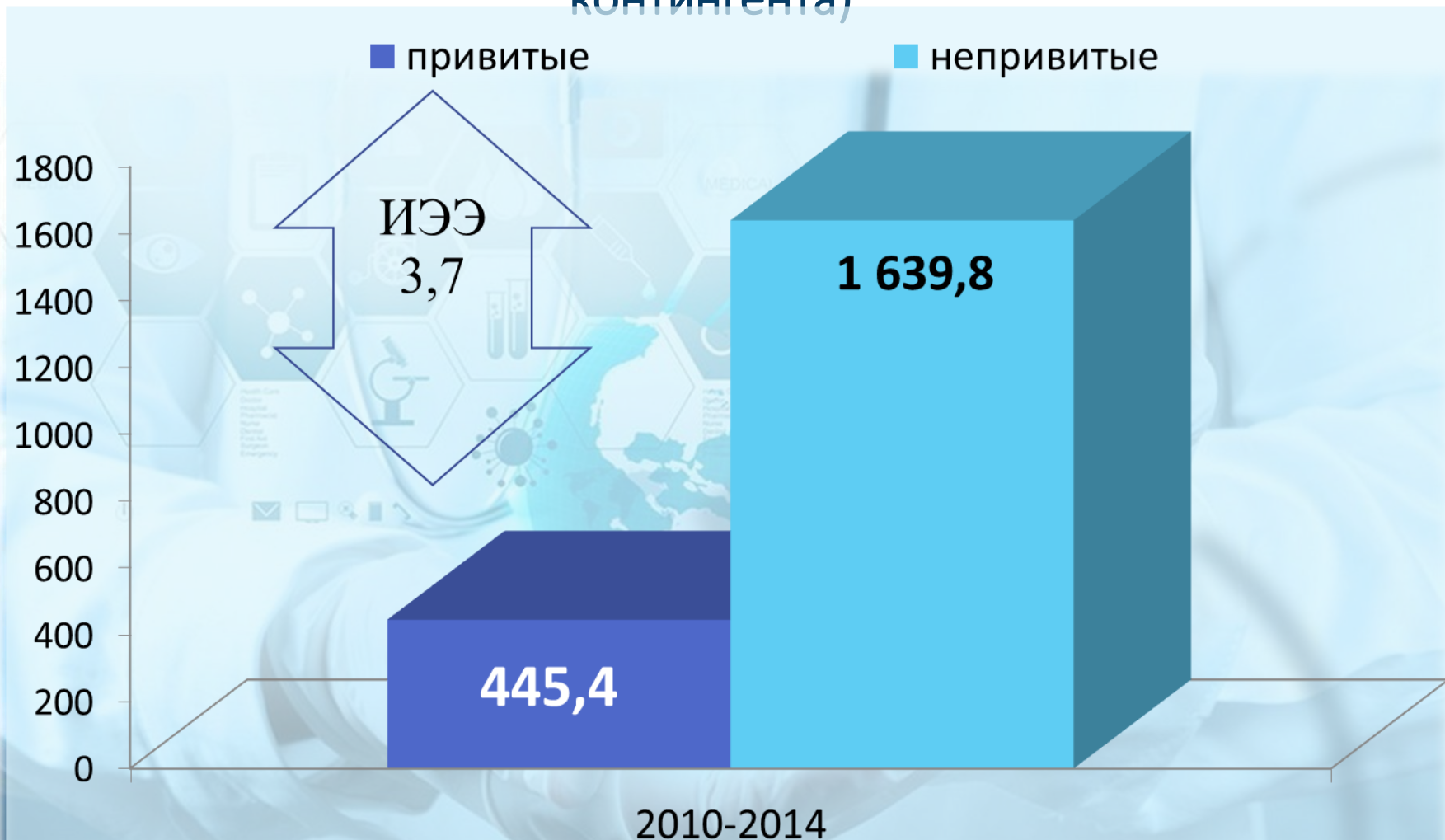


# Заболлеваемость гриппом у взрослых за 9 эпидемических лет с 2007 по 2016 г.г. Свердловская область





Эпидемиологическая эффективность вакцинопрофилактики гриппа у лиц старше 60 лет по данным эпидемиологического мониторинга Свердловской области  
(СМУ заболеваемости ОРВИ на 10 тысяч привитого и непривитого контингента)



# Результаты клинического исследования доказали

Вакцинация лиц старше 60 лет является наиболее эффективным и безопасным способом профилактики гриппа и его осложнений у пожилого населения

У ПОЖИЛОГО НАСЕЛЕНИЯ  
ГРИППА И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЙ

**БЛАГОДАРЮ ЗА  
ВНИМАНИЕ!**

