

Межрегиональная научно-практическая конференция «За здоровое
завтра!»

Актуальные клинические данные и рекомендации по вакцинопрофилактике гриппа у ПОЖИЛЫХ ЛИЦ

Чебыкина Татьяна Валерьевна
д.м.н. Романенко Виктор Васильевич
Осипова И.В., Лиознов Д.А., Марцевич С.Ю., Анкудинова А.В., Кузьмичева Е.В.

8-9 сентября 2016 г., г. Пермь

Актуальность проведения вакцинации против гриппа

- Грипп и острые респираторные вирусные инфекции наносят значительный медико-социальный и экономический ущерб. После каждой эпидемии возрастает число летальных исходов от сердечно-сосудистых и легочных заболеваний (наиболее частых осложнений). Экономический ущерб, причиняемый гриппом и ОРВИ, составляет около 86% от экономических потерь, наносимых инфекционными болезнями. 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.
- 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.

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.
- **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.

Критерии включения

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® плюс и препарата Полиоксидоний®.



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 аллантоисе 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 гемагглютинаина 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.

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 лет и старше, в т.ч. в г. Екатеринбург Муниципальное учреждение «Центральная городская больница №7» было включено в исследование 330 пациентов. Кроме г. Екатеринбурга исследование проводилось в :
 - ООО «АСКО-МЕД-ПЛЮС» г. Барнаул – 226 пациентов;
 - ФГУ «ГНИЦ ПМ» Министерства здравоохранения г. Москва – 156 пациентов;
 - ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова г. Санкт-Петербург – 9 человек.

Дизайн исследования

Распределение участников исследования по группам:

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

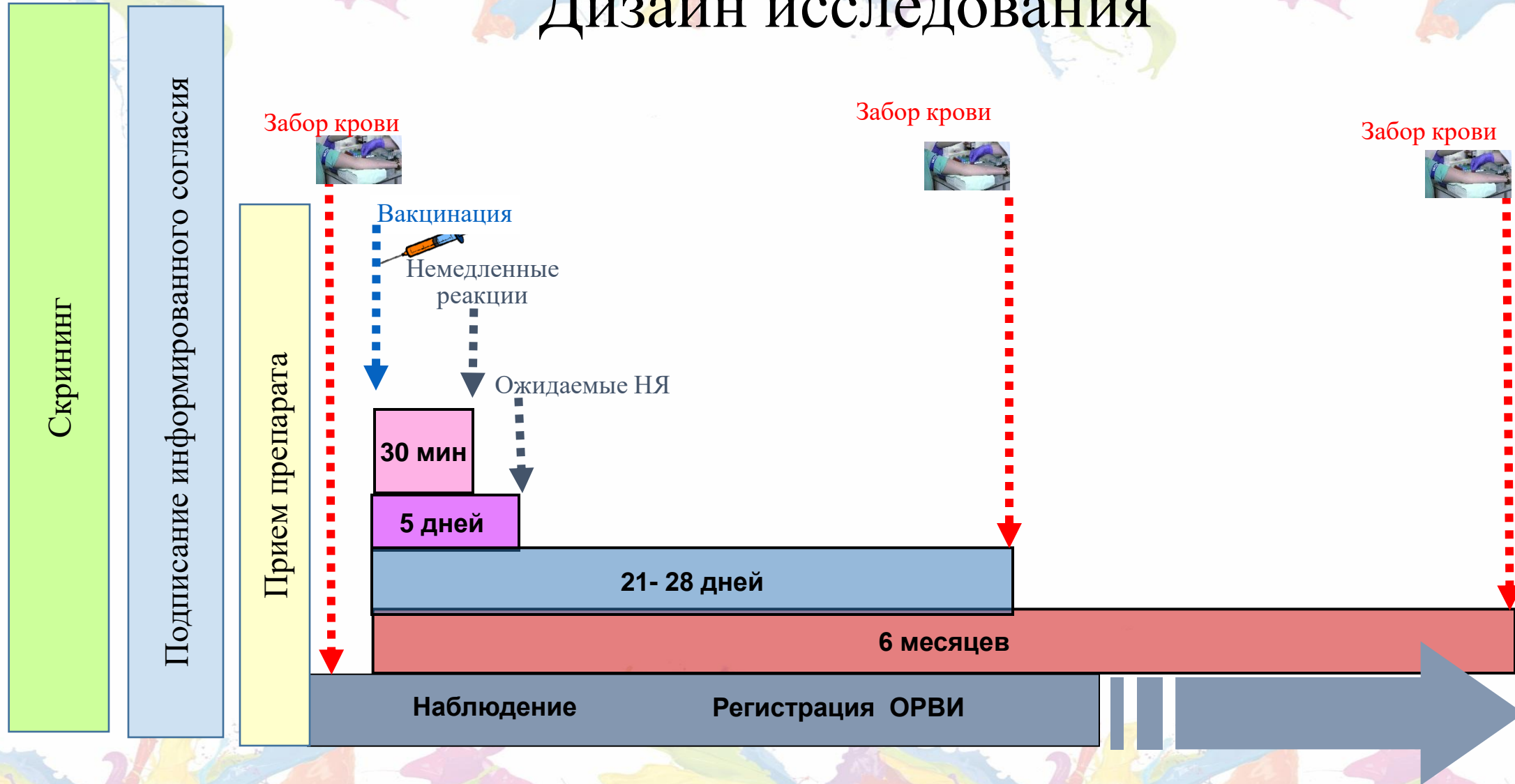
2 группа – лица, принимающие Полиоксидоний до вакцинации в течение 5 дней по 12 мг 2 раза в день сублингвально за 20 минут до еды - 241 человек,

3 группа – лица, принимающие плацебо таблетки в течение 5 дней до вакцинации аналогично препарату Полиоксидоний® – 239 человек.

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

Кровь для оценки иммуногенной эффективности забиралась в 0 день (до вакцинации), на 21-28 день и через 6 месяцев после вакцинации.

Дизайн исследования





РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ **РЕАКТОГЕННОСТИ**
ПОСЛЕ
ИММУНИЗАЦИИ ВАКЦИНОЙ ГРИППОЛ® ПЛЮС

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. (%)	χ^2 (p)
I. Объективные местные реакции			
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
Всего	32 (13,28)	15 (6,28)	p<0,05
II. Субъективные местные реакции			
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
Всего	37 (15,35)	37 (15,48)	>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

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



РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ
ИММУНОГЕННОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ВАКЦИНЫ ГРИППОЛ® ПЛЮС

Критерии иммуногенности вакцин (СРМР Комитет по патентованным медицинским продуктам ЕМЕА, СРМР/ЕВР/1045/01)

Критерии иммуногенности	Возрастная группа	
	18-60 лет	Старше 60 лет
Уровень сероконверсии (доля лиц, у которых титр антител увеличился в 4 раза в сравнении с исходным)	$\geq 40\%$	$\geq 30\%$
Уровень серопротекции (доля лиц, ответивших выработкой антител в титре 1/40 и выше)	$\geq 70\%$	$\geq 60\%$
Фактор сероконверсии (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 препарата	Количество парных сыворо-ток	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	Полиоксидоний	235	68,9	13 11-15	80 67-95	6,2	78,7
	Плацебо	236	67,8	12 11-14	78 66-93	6,5	78,8
A/Victoria/361/2011 (H3N2)-подобный	Полиоксидоний	235	43,0	21 18-23	58 50-68	2,8	73,6
	Плацебо	236	49,2	16 14-18	55 47-66	3,4	67,4
B/Wisconsin/1/2010-подобный	Полиоксидоний	235	42,1	19 17-21	50 45-55	2,6	80,0
	Плацебо	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 них 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	Полиооксидоний	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	Полиооксидоний	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	Полиооксидоний	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



РЕЗУЛЬТАТЫ ОЦЕНКИ
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ВАКЦИНЫ ГРИППОЛ® ПЛЮС

Частота регистрации заболеваний ОРЗ у пожилых лиц от 60 лет и старше

Невакцинированные, абс. (%), n=241	Вакцинированные, абс. (%), n=480	в том числе	
		с приемом «Полиооксидония», 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

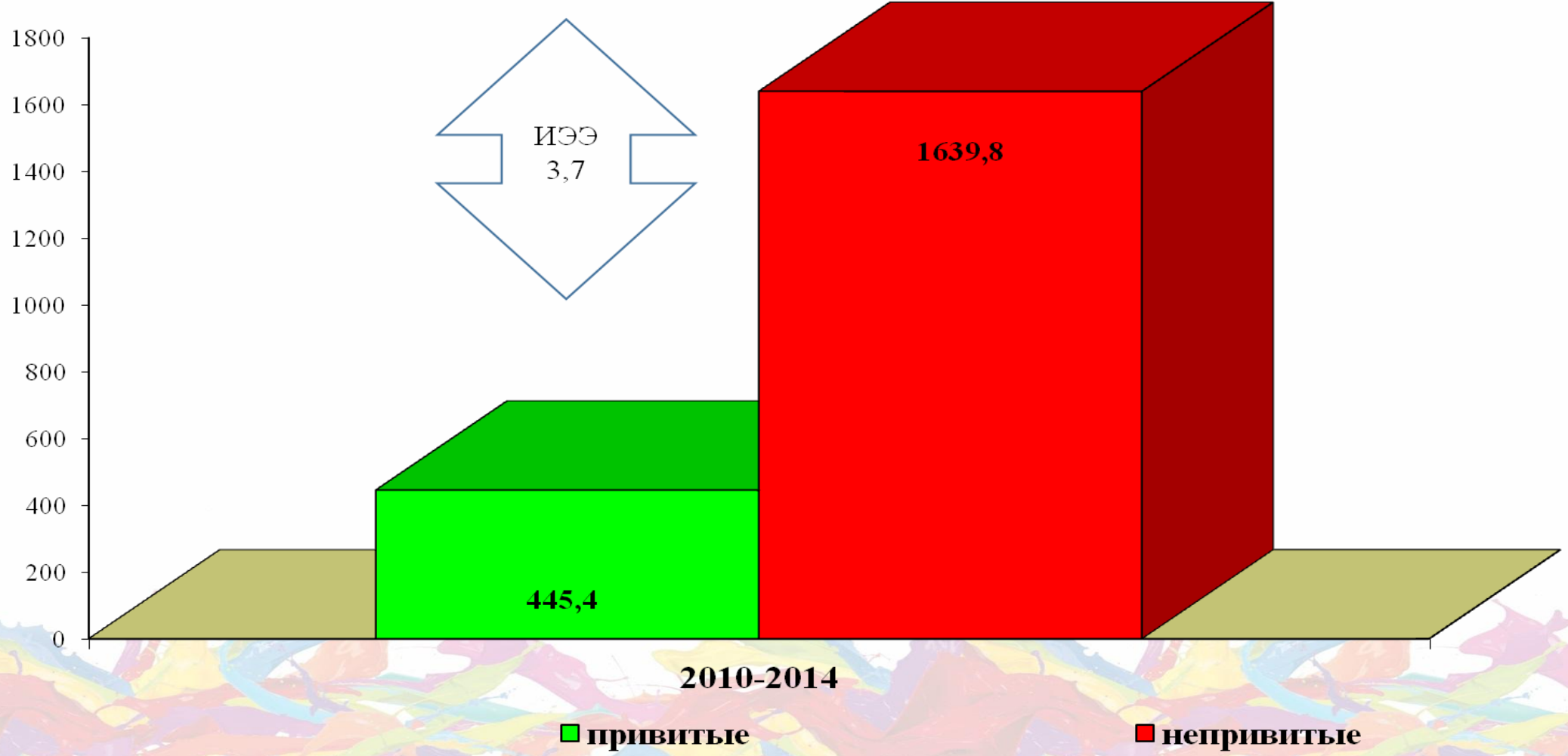
• - $p < 0,05$ – значимые отличия по сравнению с группой принимавших плацебо

Демографическая характеристика Свердловской области

	Численность населения, абс.	Уровень заболеваемости на 100 тыс. возрастной группы	Количество привитых, абс.	Охват прививками, %
Все население	4,1 млн.	2083,48	1,6 млн.	41,3
В т.ч. дети	688,3 тыс.	8674,41	594,80 тыс.	86,31
В т.ч. лица старше 60 лет	717,3 тыс.	1843,24	357,3 тыс.	49,8

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)



Выводы

Результаты клинического исследования доказали высокий профиль безопасности, ареактогенности, иммунологической и клинико-эпидемиологической эффективности вакцины Гриппол® Плюс при иммунизации населения старше 60 лет.

Показатель сероконверсии, серопротекции и кратность нарастания титров антител для всех трех штаммов соответствовали критериям СРМР через 21-28 дней после вакцинации. Через 6 месяцев после вакцинации иммуногенность вакцины также соответствовала международным стандартам: к штамму А/Н1N1 по трем показателям иммуногенности, к штамму А/Н3N2 – по показателю сероконверсии, а к штамму В – серопротекции в обеих исследуемых группах вакцинируемых.

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 предварительным приемом препарата Полиоксидоний или плацебо не выявлено.

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.

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

The image features a white background with vibrant, multi-colored abstract splashes of paint at the top and bottom edges. The colors include shades of red, orange, yellow, green, blue, and purple. The central text is rendered in a bold, black, serif font.

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!