

Стратегия совершенствования и методы оценки гриппозных вакцин. Гриппол® плюс – современная защита от гриппа

д.х.н. А.В. Некрасов, к.х.н. Н.Г. Пучкова

Группа Компаний «Петровакс»

Введение

Цель данной публикации – познакомить читателей журнала с новой российской вакциной Гриппол® плюс (№ ЛСР–006981/08–010908), а также в преддверии осенне–зимнего эпидсезона напомнить ряд положений, связанных с ежегодной вакцинацией против гриппа. В России с 2006 г. вакцинация от гриппа включена в Национальный календарь прививок в рамках приоритетного национального проекта «Здоровье». В сезон 2007–2008 гг. было привито более 30 млн. человек; охват прививками составил более 20%.

Положения ВОЗ о ежегодной вакцинации от гриппа

Позиция Всемирной Организации Здравоохранения относительно стратегии борьбы с инфекционными заболеваниями («*WHO position paper*») по каждой конкретной нозологии регулярно публикуется в официальном издании ВОЗ. В документе [1], посвященном гриппу, суммированы основные положения генеральной стратегии ВОЗ и заключения экспертов. Согласно данному документу ежегодная вакцинация признана основной мерой борьбы с эпидемиями гриппа. Целью вакцинации как массового мероприятия является снижение заболеваемости, особенно тяжелыми формами гриппа (современные вакцины, по средней оценке ВОЗ, обеспечивают 70–90%–е снижение заболеваемости среди взрослых) и риска серьезных осложнений, в первую очередь у пожилых (по данным ВОЗ – на 70–85%).

Антивирусные препараты, в частности, ингибиторы М2 белка и ингибиторы нейраминидазы, признаны эффективными, однако указывается, что растущая резистентность к ним вирусов, высокая стоимость, побочные эффекты, а также ограниченная доступность этих средств при массовых вспышках делают еще более значимой роль вакцинации как первичной превентивной меры против гриппа.

Действительно, за последние 2–3 года с увеличением применения противовирусных препаратов в период эпидемий циркулирующих штаммов резко возросла способность вируса (за счет стабильной мутации H274Y для штаммов H1N1 и S31N для штаммов H3N2) становиться резистентными к осельтамивиру и амантадину [2]. Данные были представлены на прошедшей в сентябре 2008 года III Европейской конференции по гриппу.

Безопасность вакцинации

Гриппозные вакцины относятся к наиболее безопасным. Каждая из имеющихся инактивированных вакцин характеризуется хорошей переносимостью, о чем свидетельствует обширный опыт их применения во многих странах на протяжении более чем 20 лет. Три типа инактивированных вакцин, которые рекомендуются для массовой вакцинации, показывают сравнимую эффективность, но различаются по реактогенности. Мета–анализ 23 клинических исследований показал, что субъединичные вакцины, имеющие в составе только поверхностные протективные белки [3], характеризуются меньшей частотой местных и системных реакций по сравнению со сплит– и цельновирионными вакцинами.

Известно, что сравнивать между собой как эффективность, так и безопасность гриппозных вакцин корректно только в рамках одного исследования либо при проведении мета–анализа. По данным последних сравнительных исследований компании Новартис по двум вакцинам, как минимум, одну общую или местную реакцию регистрируют примерно у половины подростков (42% Агриппал и 41% Флювирин) и взрослых (50% Агриппал и 55% Флювирин), и примерно у трети детей (32% Агриппал и 37% Флювирин) [4]. В другом исследовании показана примерно одинаковая переносимость сплит–вакцины и новой виросомальной вакцины Инфлексал V [5].

К нормальным вакцинальным реакциям относят местные и общие реакции, которые обычно проходят самостоятельно в течение 1–2 суток. Среди местных отмечают боль в месте инъекции, гиперемию, припухлость; среди общих реакций у некоторых лиц допустимы временные системные реакции (повышение температуры, недомогание, миалгия), которые также быстро проходят и не требуют вмешательства врача.

При возникновении серьезных нежелательных побочных реакций, которые бывают в очень редких случаях, назначается специальная комиссия по расследованию. По результатам работы комиссии делается заключение о возможной связи конкретного случая нежелательного явления с вакцинацией.

Представляется очень важным, чтобы врач при оценке безопасности вакцины основывался на доказательствах и его мнение не складывалось под воздействием эмоций, разжигаемых журналистами. Недавний случай с вакциной национального календаря, когда пресса пестрела красочными заголовками, еще раз

подтверждает этот тезис. Приведем выводы комиссии, назначенной руководством Роспотребнадзора, для анализа реакций, отмеченных у детей Пермского края после вакцинации Грипполом в 2007 году. В опубликованном отчете сказано: «Реакции, развившиеся после введения Гриппола, не относились к поствакцинальным осложнениям, а должны быть охарактеризованы как неспецифические поствакцинальные реакции (на основании данных аллергологического, пищевого и фармакологического анализа). Увеличение числа (но не частоты) поствакцинальных реакций можно объяснить повышением требований к регистрации этих реакций и значительным увеличением объема проведенной вакцинации. Установлено, что процент поствакцинальных реакций у детей Пермского края составил 0,008%, т.е. был значительно ниже теоретически возможных значений, а отечественная противогриппозная полимер-субъединичная тривалентная вакцина Гриппол в настоящее время является самой безопасной и эффективной защитой человека от актуальных штаммов гриппа. Зарегистрированные поствакцинальные реакции, развившиеся после введения Гриппола, могут быть отнесены к обычным или ожидаемым реакциям. Во время весенней вспышки гриппа весной 2007 года заболели только непривитые. Ни один из детей, привитых Грипполом, не заболел» [6].

Критерии оценки эффективности вакцинации

Известно, что ежегодно один или два, а в редких случаях, как в этом году, и все три штамма, входящие в состав гриппозных вакцин, меняются в соответствии с рекомендациями ВОЗ, ЕС и Национальной комиссии по штаммам в России. Каждый штамм обладает собственными свойствами, которые заметно могут изменять иммунный ответ людей на вакцинацию. Чтобы стандартизовать требования к эффективности вакцин, были сформулированы **3 критерия по уровню развития иммунного ответа**, а именно образованию антител против гемагглютинаина (ГА), являющегося основным протективным антигеном [7]:

1. Уровень сероконверсий (увеличение титра антител к ГА не менее, чем в 4 раза): > 40% для лиц в возрасте от 18 до 60 лет (> 30% для лиц в возрасте старше 60 лет).
2. Уровень серопротекций (число лиц с защитным титром ≥ 40): > 70% для лиц в возрасте от 18 до 60 лет (> 60% для лиц в возрасте старше 60 лет).
3. Кратность нарастания титра антител после вакцинации: > 2,5 у лиц в возрасте от 18 до 60 лет (> 2 у лиц в возрасте старше 60 лет).

Все вакцины, предназначенные для сезонной вакцинопрофилактики, проходят ежегодные испытания на ограниченном контингенте добровольцев. По крайней мере, одно из данных требований должно выполняться по каждому штамму, чтобы вакцина считалась эффективной. Индексы профилактической эффективности рассчитываются по результатам прошедшего эпидсезона и могут отличаться в зависимости от степени совпадения вакцинных штаммов и эпидемических, охвата

населения прививками и интенсивности эпидемии.

Снижение риска постинфекционных осложнений также является отдельным предметом многолетних исследований на различных контингентах. В качестве примера можно привести результаты недавних исследований итальянских специалистов. Согласно их данным число случаев острого воспаления среднего уха у 12–48-месячных детей за 6 мес. наблюдения в ходе эпидсезона у вакцинированных детей снизилось на 33,8% по сравнению с невакцинированными [8].

Основные направления совершенствования противогриппозных вакцин

Задачи и стратегии путей совершенствования противогриппозных вакцин разрабатывались экспертными комитетами в течение ряда лет и наиболее полно изложены в официальном документе [10]. Кратко они сводятся к следующему: 1) включение в состав вакцин адъювантных систем для повышения эффективности вакцинации для контингентов со слабой иммунной системой, в первую очередь у детей самого младшего возраста и пожилых; 2) разработка новых субстратов для выращивания вируса; 3) реализация антиген-сберегающей стратегии, при которой меньшая доза вирусных антигенов должна обеспечивать адекватный иммунный ответ; 4) увеличение безопасности противогриппозных вакцин для возможности повышения охвата ежегодной вакцинации для создания иммунной прослойки. Данные задачи частично реализованы в недавно разработанных лицензированных вакцинах и требуют, безусловно, разработки документации для возможности стандартизации требований к новым вакцинам [11].

Гриппол® плюс – новый стандарт качества

Вакцина гриппозная инактивированная полимер-субъединичная Гриппол® плюс производства ООО ФК «Петровакс» является усовершенствованным аналогом вакцины Гриппол®, которая с 1996 года применяется в медицинской практике для вакцинации всех групп населения, начиная с детей 6-месячного возраста. Вакцины Гриппол® и Гриппол® плюс имеют сходный состав и содержат сниженную по сравнению с другими современными вакцинами дозу вирусных антигенов (очищенные белки – гемагглютинин и нейраминидаза актуальных штаммов вируса гриппа) и иммуoadъювант Полиоксидоний. То есть десять лет назад в России был зарегистрирован и внедрен для массовой профилактики гриппа препарат, в котором уже были воплощены рекомендации ВОЗ, сформулированные только сейчас. Интересно, что возможность снижения эффективной дозы антигена изначально была заложена в монографии Европейской фармакопеи, посвященной субъединичным вакцинам [11].

Технология производства вакцины Гриппол® была подвергнута ряду усовершенствований, в результате которых вакцина Гриппол® плюс получила следующие **технологические преимущества в отношении пара-**

метров качества и экологической безопасности, в частности:

1. Антигены для вакцины Гриппол® плюс производятся на современном европейском предприятии, имеющем сертификат Надлежащей производственной практики (GMP), с соблюдением требований GMP на всех этапах производства.

2. Для выращивания вируса используют куриные эмбрионы качества SPF – не содержащие патогенной флоры.

3. Производство и розлив вакцины Гриппол® плюс осуществляется на предприятии, специально построенном для производства иммунобиологических препаратов, соответствующих международным требованиям. Производство осуществляется на автоматизированных линиях в условиях «чистых помещений» с применением барьерной технологии.

4. Это позволяет производить вакцину без добавления ртути-содержащего консерванта (мертиолята) в полностью контролируемых условиях. Несмотря на то, что недавно проведенные исследования, инициированные ВОЗ в отношении безопасности этого консерванта, «не обнаружили доказательств побочных реакций на тиомерсал, кроме реакций гиперчувствительности (аллергические реакции), целесообразно разрабатывать для общего применения такие вакцины, которые не содержат тиомерсала и других ртути-содержащих консервантов, особенно для однодозовых форм выпуска. Эта рекомендация СРМР также находится в соответствии с глобальной

целью по снижению воздействия ртути на окружающую среду (ЕМЕА/СМРМ/VEG/1194/04/, Лондон 2004)».

5. Препарат выпускается в новой современной удобной форме выпуска – однодозовых шприцах (шприц–доза). Шприцевая система RTF® (Ready to Fill), используемая в вакцине Гриппол® плюс, произведена немецким концерном компанией Gerresheimer, ведущей компанией в сфере технологий введения лекарственных средств в организм. Новейшая инъекционная система концерна Gerresheimer с атравматической безопасной иглой гарантирует безболезненные и эффективные инъекции. Таким образом, помимо простоты в обращении, гарантии точного дозирования препарата, отсутствия риска попадания посторонних частиц и микроорганизмов, снижен потенциальный риск повреждения, с которым ассоциируются все инъекционные способы введения. При розливе вакцины на заводе Группы компаний «Петровакс» осуществляется автоматический инспекционный контроль каждого шприца.

Вакцина прошла полный комплекс доклинических испытаний на различных животных по оценке местного действия, аллергического потенциала, общей и иммунной безопасности, с использованием доз, многократно превышающих человеческую дозу. По результатам проведенных исследований сделан вывод о безопасности и эффективности вакцины Гриппол® плюс, что позволило перейти к клиническим испытаниям с участием 360 взрослых добровольцев в двойном слепом плацебо-контролируемом сравнительном исследовании в параллельных группах (по требованиям GCP). Для выбора оптимальной дозы антигенов в вакцине Гриппол® плюс были исследованы серии по 5 и по 10 мкг ГА на штамм. Результатам клинических исследований иммуногенности посвящена отдельная публикация. В данной статье приведем данные (рис. 1,2,3), которые наглядно демонстрируют, что Гриппол® плюс в дозе по 5 мкг на каждый штамм полностью соответствует всем требованиям ВОЗ по иммуногенности.

При оценке реактогенности и безопасности Гриппол® плюс сильных и средних местных вакцинальных реакций отмечено не было ни в одном случае; ни у одного привитого не развилось сильных общих вакцинальных реакций или поствакцинальных осложнений. Общее число реакций составило для коммерческой вакцины Гриппол® – 21,7%, Гриппол® плюс по 5 мкг – 12,3%, Гриппол® плюс по 10 мкг ГА на штамм – 25,5%. Таким образом, проведенные «Клинические испытания вакцины гриппозной тривалентной инактивированной полимер-субъединичной Гриппол® плюс в сравнении с коммерческой вакциной Гриппол® (II фаза)» свидетельствуют о низкой реактогенности, высоком уровне безопасности вакцины Гриппол® плюс в дозе по 5 мкг и по 10 мкг гемагглютинаина каждого штамма.

Гриппол® плюс применяется для вакцинации детей старше трех лет, взрослых (без ограничения возраста), лиц с хроническими заболеваниями. Развитие иммунного ответа происходит быстро; защитный эффект после вакцинации, как правило, наступает через 8–12 дней и не вызывает перенапряжения иммунной системы, что позволяет продлевать сроки вакцинации вплоть до начала подъема заболеваемости.

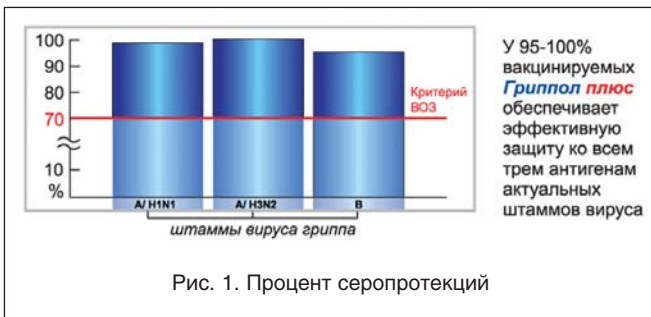


Рис. 1. Процент серопротекций

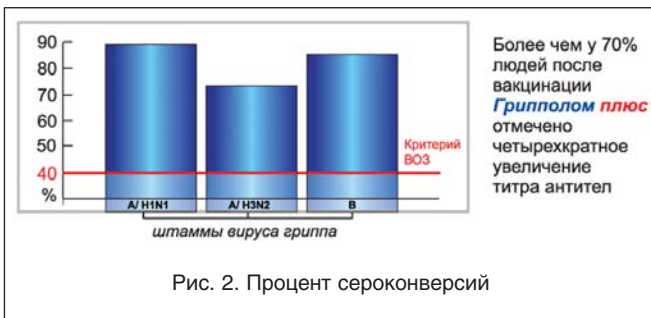


Рис. 2. Процент сероконверсий

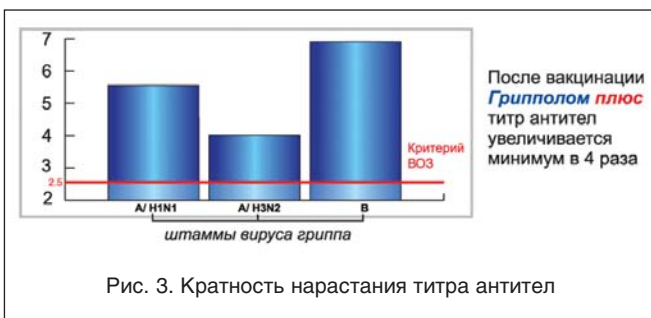


Рис. 3. Кратность нарастания титра антител

Вакцина Гриппол® плюс пополнила арсенал эффективных безопасных противогриппозных вакцин, и с эпидсезона 2008 года уже защищает россиян от гриппа.

Литература

1. *Weekly epidemiological record*, No 28; 2002; 77: 229–240 (<http://www.who.int/wer>).
2. Thompson CC, Lackenby A, Democratis J et al. Growth properties of influenza A H1N1 viruses from the UK resistant to neuraminidase inhibitors. *The Third European influenza conference, 2008*: 171.
3. Duwe S, Gravenstein I, Friedrich M, Schweiger B. Increased prevalence of antiviral resistant influenza A viruses in Germany during the last seasons. *The Third European influenza conference, 2008*: 170.
4. Beyer W, Palache A, Osterhaus A. Comparison of Serology and Reactogenicity between Influenza Subunit Vaccines and Whole Virus or Split Vaccines: A Review and Meta-Analysis of the Literature. *Clin Drug Invest* 1998, 15 (1): 1–12.
5. Fragapane E, Groth N, Hilbert Anke HA et al. Safety, tolerability and immunogenicity of two trivalent subunit inactivated influenza vaccines: a phase III, observer-blind, randomized, controlled multicenter study. *The Third European influenza conference, 2008*: 225.
6. Kanra G, Marchisio P, Feiterna-Sperling C, et al. Comparison of immunogenicity and tolerability of a virosome-adjuvanted and a split influenza vaccine in children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:300–6.
7. Лусс ЛВ, Костинов МП. Результаты анализа реакций, отмеченных после вакцинации против гриппа у детей Пермского края. *Consilium Medicum*, 9(10): 106–111.
8. CPMP/EWP/1045/01. Concept paper on the revision of the CPMP/BWP Note for Guidance on Harmonization of Requirements for Influenza Vaccines CPMP/BWP/214/96.
9. Marchisio P, Fusi M, Picchi R et al. Efficacy of inactivated virosomal adjuvanted influenza vaccine in preventing Acute Otitis Media in children with a history of complicated or uncomplicated recurrent Acute Otitis Media. *The Third European influenza conference, 2008*: 229.
10. Global pandemic influenza action plan to increase vaccine supply. WHO/IVB/06.13. WHO/CDC/EPR/GIP/2006.1.
11. Wood JM. New challenges for influenza vaccine development. *The Third European influenza conference, 2008*: 225.
12. Influenza vaccine (surface, inactivated). EUROPEAN PHARMACOPOEIA 6.0. 01/2008:0869, 803–804.