

Я. О. Дзюблик

**ЗАСТОСУВАННЯ 13-ВАЛЕНТНОЇ КОН'ЮГОВАНОЇ ПНЕВМОКОКОВОЇ ВАКЦИНИ
ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ІНФЕКЦІЙ, ВИКЛИКАНИХ *S. PNEUMONIAE*, У ДОРОСЛИХ
У СУЧАСНІЙ ПРАКТИЦІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я**

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

**ПРИМЕНЕНИЕ 13-ВАЛЕНТНОЙ КОН'ЮГИРОВАННОЙ
ПНЕВМОКОККОВОЙ ВАКЦИНЫ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ
ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *S. PNEUMONIAE*, У ВЗРОСЛЫХ
В СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ**

Я. А. Дзюблик

Резюме

Пневмококковые инфекции (ПИ) являются важной медико-социальной проблемой в связи с высокими показателями заболеваемости и смертности, а также экономическим ущербом, исчисляемым колоссальными суммами. Среди всех форм ПИ одной из наиболее распространенных является внебольничная пневмония. Основным инструментом профилактики ПИ является иммунизация. С учетом особенностей иммунного ответа из двух типов пневмококковых вакцин все шире в настоящее время используются конъюгированные вакцины. Результаты клинических исследований и опыт применения 13-валентной конъюгированной пневмококковой вакцины доказали ее высокую эффективность и хороший профиль безопасности при использовании как у детей так и у взрослых. Среди преимуществ этой вакцины – наличие в составе антигенов основных серотипов возбудителя, высокая иммуногенность, формирование иммунологической памяти, возможность сочетанного назначения с другими вакцинами, хорошая переносимость и удобство использования.

Ключевые слова: пневмококковые инфекции, 13-валентная пневмококковая конъюгированная вакцина, эффективность.

Укр. пульмонол. журнал. 2014, № 1, С. 49–54.

Дзюблик Ярослав Александрович

ГУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології
ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»

Старший научный сотрудник, кандидат мед. наук

10, ул. Н. Амосова, Киев, 03680

Тел/факс: 38 044 275-20-04, dzublik@yahoo.com

**USE OF 13-VALENT PNEUMOCOCCAL CONJUGATE
VACCINE FOR PREVENTION OF PNEUMOCOCCAL DISEASES
IN ADULTS IN CURRENT HEALTHCARE
PRACTICE**

Ya. O. Dziublyk

Abstract

Pneumococcal diseases (PD) are the challenging medical and social problem due to its high incidence and mortality, resulting in severe economic burden. One of the most prevalent forms of PD is community-acquired pneumonia. Major tool in preventing PD is a pneumococcal vaccination. Considering the mechanisms of immune response, one of two types of vaccines, namely conjugated one, is used widely nowadays. The data from clinical trials and practical experience confirmed the high efficacy and good safety of 13-valent conjugated pneumococcal vaccine. Among advantages of this vaccine there are the presence of main pneumococcal serotypes antigens, induction of immune memory, possible concomitant administration with other vaccines, good tolerability and convenience of use.

Key words: pneumococcal diseases, 13-valent conjugated pneumococcal vaccine, efficacy

Ukr. Pulmonol. J. 2014; 1: 49 –54.

Yaroslav A. Dziublyk

National institute of phthisiology

and pulmonology named after F. G. Yanovskyi NAMS of Ukraine

Senior research assistant, PhD

10, M. Amosova str., Kyiv, 03680, Ukraine

Tel/fax: 38 044 275-20-04, dzublik@yahoo.com

В сучасному світі важко переоцінити значення пневмококу, як одного з основних збудників інфекційних захворювань людини. Згідно підрахунків експертів ВООЗ за кількістю летальних випадків цей мікроорганізм є лідером серед усіх збудників інфекційних хвороб, які можна попередити імунізацією. Із пневмококковими інфекціями (ПІ) пов'язано приблизно 9 % дитячої смертності в світі, а загальна летальність від всіх форм інфекцій, який викликає цей збудник, складає не менше 1,125 млн. випадків на рік [1, 2]. Щорічно на земній кулі реєструють близько 20 млн. випадків пневмоній, викликаних пневмококом, причому близько 1 млн. із них закінчуються смертю хворих. У США частота інвазивних ПІ у 2009 році складала 12,9 на 100 000 населення, а смертність — 1,2 на 100 000 населення, причому найвищим показник захворюваності був у дітей віком до 5 років та дорослих віком 65 років і стар-

ше (відповідно, 18 і 37 на 100 000 населення) [3]. Згідно останніх оцінок у США серед дорослих щорічно реєструють 30 000 випадків інвазивних ПІ, 500 000 випадків пневмокової негоспітальної пневмонії та 25 000 летальних випадків, пов'язаних із ПІ [4]. Середній рівень летальності у госпіталізованих дорослих хворих із пневмонією складає 14 %, проте у різних дослідженнях він коливається від 2 % до 30 % [5]. Так у США летальність від пневмокової пневмонії складає 5–7 %, причому серед пацієнтів старшої вікової групи показник більше ніж у 4 рази перевищував середній популяційний. З епідеміологічної токи зору найбільше значення серед усіх ПІ дорослих має пневмонія, яка не супроводжується бактеріємією. На її долю припадає близько 30 % всіх випадків госпіталізацій з приводу негоспітальної пневмонії [6]. У 25–30 % всіх хворих із пневмоковою пневмонією розвивається бактеріємія, що призводить до виникнення таких ускладнень як абсцес легені, емпієма плеври, перикардит та інші [7].

Особлива роль пневмококу в патології людини багато в чому визначається його мікробіологічними особливостями. Перші дослідження цього збудника відносяться до XIX століття і пов'язані із іменами таких вчених як К. Фрідлендер, А. Френкель, А. Ваксельбаум і Д. Стернберг. Свою офіційну міжнародну назву — *Streptococcus pneumoniae* (*S. pneumoniae*) — мікроорганізм отримав у 1974 р.

Пневмокок є грампозитивним інкапсульованим диплококом. Його полісахаридна капсула, яка регулює проходження молекул та іонів до клітини і відповідає за процес адгезії до органічних і неорганічних поверхонь, вважається основним фактором вірулентності. Вона перешкоджає опсонізації і фагоцитозу мікроорганізму макрофагами та нейтрофілами. В залежності від хімічної будови й антигенних властивостей полісахаридної капсули виділяють серотипи пневмококу. Налічується більш ніж 90 серотипів. В тому чи іншому регіоні у хворих різних груп спектр серотипів пневмококу є різним, проте було встановлено, що лише близько 27 серотипів пневмококу відповідають за виникнення 90 % ПІ. Локалізація інфекційного процесу також залежить від серотипу: так за даними літератури середній отит частіше викликають серотипи **19F, 14, 23F, 6B, 3 і 19A**; менінгіт — **14, 6B, 18C, 23F, 19F й 6A**, інші інвазивні ПІ — **14, 6B, 19F, 18C, 4 й 23F** [7]. Існують дані, які свідчать про залежність ступеню тяжкості перебігу інфекції від серотипу мікроорганізму [9, 10], хоча прогноз у хворого із інвазивною ПІ, особливо в старшій віковій групі, значно більше залежить від факторів макроорганізму (наявність імуносупресії, супутніх захворювань, старший вік та ін.) [11].

Резервуаром пневмокової інфекції є людина. Колонізація пневмококом носоглотки у більшості людей протікає безсимптомно, але при порушенні рівноваги під впливом зовнішніх або внутрішніх факторів, мікроорганізм здатний потрапляти в тканини, органи і систему кровообігу людини, викликаючи інфекційний процес. Пневмокок має авідність до клітин верхніх і нижніх дихальних шляхів та ендотелію [7].

Вторгнення пневмококу у внутрішнє середовище макроорганізму і його патогенний вплив реалізується завдяки ферментам і токсинам, таким як нейрамінідаза, гіалуронідаза, ацетилглюкозамінідаза, гемолізін, пневмолізін та ін. [7, 12].

На сьогодні найбільш розповсюдженою формою пневмокової інфекції вважають пневмонію, причому частота її є найвищою серед дітей віком до 2-х років та серед літніх людей віком понад 65 років. У будинках для догляду за літніми людьми пневмонія є другою за частотою інфекційною хворобою після інфекції сечових шляхів, причому не менш ніж в 20 % всіх клінічних випадків етіологічним чинником є пневмокок. Далі за частотою йдуть бактеріальні менінгіти (особливо серед дітей молодшої вікової групи), сепсис та середній отит. Від 7 до 23 % випадків загострень ХОЗЛ також спричиняє пневмокок [15]. ПІ, при яких збудник виділяється із крові або ліквору хворих, відносять до інвазивних (менінгіт, сепсис, пневмонія із бактеріємією). Для них притаманні важкий перебіг, висока частота ускладнень та летальних випадків. До неінвазивних належать локалізовані форми ПІ, такі як пневмонія без бактеріємії, середній отит, фарингіт та інші.

Серед факторів ризику ПІ є наявність супутніх захворювань і деяких станів.

У хворих із цукровим діабетом, алкоголізмом, цирозом печінки та негематологічними неоплазмами ризик

виникнення інфекцій, спричинених *S. pneumoniae*, вище у 2,5 рази. Причини такої схильності є багатофакторними та включають порушення бар'єрної функції слизових оболонок, порушення фагоцитарної активності нейтрофілів, зниження напруженості гуморального імунітету та порушення механізму ретикулоендотеліального кліренсу [14]. У хворих із нефротичним синдромом спостерігається висока частота пневмокового перитоніту і бактеріємії [14].

Питома вага ПІ є досить значною також у хворих із гематологічними новоутвореннями — лімфомами, множинними мієломами [8].

Аспленія та дисфункція селезінки пов'язані із більш високою частотою ПІ внаслідок порушення гуморальної відповіді на пневмокові антигени і процеси кліренсу бактерій, які розташовані внутрішньоклітинно. За підрахунками експертів більше половини випадків фулмінантного сепсису після спленектомії викликано пневмококом [8, 14]. Функціональна аспленія, яка має місце у хворих із серповидно-клітинною анемією, також часто супроводжується пневмоковою бактеріємією [13]. Це пояснюється розвитком таких імунологічних зрушень як зниження опсонізуючої здатності сироватки крові, зниження оксидантної активності нейтрофілів, порушення активації комплементу, а також зменшення кількості В-лімфоцитів, які продукують антитіла у відповідь на пневмокові полісахариди і мітогени [8].

До групи високого ризику виникнення ПІ належать ВІЛ-інфіковані особи. За літературними даними частота бактеріальних пневмоній у них складає 5,5 випадків на 100 осіб на рік у маніфестному періоді, причому кожний другий випадок — пневмокової етіології [16].

Високі показники захворюваності реєструють серед ін'єкційних наркозалежних осіб, з яких близько 10 % щорічно хворіють на пневмокову пневмонію. Зрозуміло, що у пацієнтів із множинними факторами ризику, прогноз щодо виникнення і перебігу пневмонії, викликаной *S. pneumoniae*, є гіршим і непередбачуваним.

Відомо, що терапія ПІ базується на застосуванні антибіотиків, здебільшого із групи бета-лактамів. Однак з 1967 року почали з'являтися повідомлення про виділення стійких до пеніциліну штамів пневмококів. З 1980-х років проблема резистентності пневмококу досягла глобального значення. Вперше мультирезистентний штам пневмококу був виділений у 1977 р. у Південній Африці. Із середини 90-х років минулого століття резистентність *S. pneumoniae* стає актуальною проблемою в багатьох регіонах Світу. Згідно даних Європейського центру контролю за інфекційними захворюваннями станом на 2011 рік 8,8 % досліджених штамів пневмококу в Європі були нечутливими до пеніциліну. В більшості країн Північної Європи цей показник не перевищує 5 %. Високі рівні резистентності пневмококу до пеніциліну, понад 25 %, встановлено переважно на півдні та сході континенту. Так у Франції стійкими є близько 25 %, у Іспанії — 30 %, у Румунії — 44 % штамів пневмококу [29].

Все більшого поширення набуває резистентність пневмококу до макролідів; виділяють штами, стійкі до фторхінолонів [29].

Безумовно, основним методом стримування розповсюдження і росту резистентності пневмококу є впровадження у клінічну практику принципів раціональної антибіотикотерапії, а саме:

1. Використання ефективних антибіотиків по відношенню до можливих збудників інфекційного захворювання.

2. Врахування регіональних даних про частоту поширеності резистентних штамів збудників до антибіотику.
3. Можливість створення високих концентрацій препарату в вогнищі ураження.
4. Призначення препарату в оптимальній дозі.
5. Оптимальна тривалість лікування антибіотиком.

Рациональність фармакотерапії визначається не тільки вибором препарату, але і його правильним застосуванням, включаючи шлях введення, лікарську форму, дозу, кратність застосування та тривалість лікування. Для оптимізації фармакотерапії розробляються національні і міжнародні рекомендації, в яких наводяться алгоритми вибору препаратів, їх дози та тривалість курсів лікування.

Проте сама лише антибіотикотерапія, створюючи масивний пресинг на мікросвіт, не здатна вирішити проблему медикаментозної стійкості пневмококу. Саме тому світова наукова спільнота покладає велику надію на такий важливий інструмент контролю за ПІ, як масова імунізація населення із використанням пневмококових вакцин [17].

Історія пневмококових вакцин починається на початку ХХ сторіччя із створенням у 1911 р. А. Райтом, цільноклітинної неочищеної вакцини. Дана вакцина застосовувалася для імунізації золотошукачів у Південній Африці. Це призвело до зменшення частоти і летальності пневмонії. Із відкриттям і дослідженням ролі капсульних полісахаридів пневмококу у 1945 р. Ц. МакЛеод розробив і почав застосовувати у військовому таборі 4-валентну пневмококову полісахаридну вакцину (ППВ). Але із впровадженням у клінічну практику антибіотиків зацікавленість вчених у пневмококових вакцинах практично було втрачено, аж до появи повідомлень щодо випадків стійкості. У 70-х роках роботи по створенню вакцин відновилися, і у 1977 р. було ліцензовано спочатку 14-валентну, а у 1981 — 23-валентну ППВ. Її масове застосування почалося у 1983 р. Ефективність ППВ була підтверджена результатами рандомізованих епідеміологічних досліджень: доведено зменшення частоти інвазивних ПІ у імунізованих, а також зменшення частоти летальних випадків захворювання. За даними CDC у США, станом на 2003 р. імунізацією ППВ було охоплено 64 % людей віком від 65 років.

Проте у ППВ є суттєвий недолік. Справа в тому, що полісахаридні антигени вакцини, стимулюючи продукцію антитіл, викликають лише В-залежний імунний ефект, який з одного боку, є тимчасовим, а з іншого не призводить до формування імунологічної пам'яті. Тому подальші введення вакцини викликають вже значно меншу імунологічну відповідь. Це призводить до недостатньої ефективності ППВ у дітей віком до 2-х років; зниження рівню антитіл щодо певних серотипів у дітей віком від 2 до 5 років; поступового зниження рівню антитіл у літніх людей за відсутності адекватного протективного ефекту після проведення ревакцинації. Рандомізовані клінічні дослідження не продемонстрували ефективність ППВ по відношенню до інвазивних пневмококових інфекцій та пневмоній різноманітної етіології у цілому у групі осіб підвищеного ризику, таких як діти та дорослі з вираженими станами, які підвищують ризик виникнення ПІ, або особи будь-якого віку з різко вираженою супресією імунної системи.

Проблему було вирішено шляхом кон'югації полісахаридних антигенів пневмококу із білком-носієм, завдяки чому імунна відповідь стала Т-залежною із формуван-

ням пулу клітин пам'яті. Як наслідок, вакцина стимулює більш високий рівень утворення антитіл та зберігає високу імуногенність при проведенні ревакцинацій.

У лютому 2000 р. гептавалентна кон'югована пневмококова вакцина (ПКВ-7) отримала реєстраційне свідоцтво у США. Відразу вакцину було введено до національного календарю щеплень в цій країні. Від початку широкого застосування ПКВ-7 довела свою високу ефективність. За даними ряду досліджень, ефективність її складала понад 90 % по відношенню до інвазивних ПІ, та біля 88 % — стосовно бактеріальної пневмонії, викликаних серотипами збудника полісахариди яких входять до складу вакцини. Крім того, вакцина продемонструвала чудовий профіль безпеки. Сьогодні накопичено великий досвід застосування цієї вакцини. У 2009 році вакцина ПКВ-7 була зареєстрована в Росії, в 2011 в Україні.

Враховуючі деякі відмінності між серотипами, які можуть викликати ПІ в різних регіонах світу та міжнародні вимоги про кількість серотипів, наявних у вакцині, яка не повинна бути меншою за 60 % від кількості серотипів, які викликають ПІ у даній місцевості, необхідно було збільшити кількість серотипів. Розширення спектру пневмококових полісахаридів у складі кон'югованої вакцини призвело до появи нової вакцини — ПКВ-13. Вона містить додатково антигени серотипів **1, 3, 5, 6A, 7F, 19A**, які викликають більшість важких ПІ в світі.

Останнім часом найбільше занепокоєння вчених викликають серотипи **3, 19A, 6A**. Серотип **19A** асоціюється з інвазивними захворюваннями, колонізацією носоглотки, мастоїдитом, та гострим середнім отитом. Він є найбільш стійким до антибіотиків та викликає інфекції із дуже важким перебігом. Саме цей серотип (на відміну від інших пневмококових вакцин) входить до складу вакцини ПКВ-13.

На сьогодні ПКВ-7 та ПКВ-13, яка прийшла їй на зміну, зареєстровані більш ніж у 110 країнах світу, та у біля 70 входить в перелік обов'язкових вакцинацій. Превенар-13 показаний для активної імунізації проти інвазивних ПІ, спричинених *S. pneumoniae* у дітей віком від 6 тижнів до 5 років та дорослих віком від 50 років, а також проти пневмонії та гострого середнього отиту, спричинених *S. pneumoniae* у дітей віком від 6 тижнів до 5 років.

У міжнародному багатоцентровому рандомізованому контрольованому дослідженні вивчали імуногенність вакцини ПКВ-13 у порівнянні із вакциною ППВ-23. Основним критерієм оцінки імуногенності слугував показник опсонофагоцитарної активності (ОФА), який визначався титром опсонінів плазми крові, при якому відбувалася комплімент-опосередкована загибель 50 % мікробних тіл лабораторного штаму пневмококу. В дослідження включали хворих віком від 70 років, які в минулому (не менш ніж за 5 років) отримали хоча б одну дозу ППВ-23. Використовуючи подвійний сліпий метод, пацієнтам вводили полісахаридну або кон'юговану вакцину. В результаті було встановлено, що ПКВ-13 викликала значно більшу імунологічну відповідь для більшості вакцинних серотипів пневмококу, аніж ППВ-23 у дорослих старше 70 років. Важливо, що при повторному введенні ПКВ-13 через 1 рік вакцина не втрачала своїх імуногенних властивостей [21]. На основі даних, отриманих при проведенні міжнародних багатоцентрових досліджень, було встановлено, що ефективність ПКВ-13 у імунокомпетентних дорослих віком 60-64 роки, а також 70 років і старше, була не меншою, ніж у ППВ-23. Для більшості спільних вакцинних серотипів, а також для серотипу **6A** ПКВ-13 викликала сильні-

шу імунну відповідь, ніж ППВ-23. Імуногенність ПКВ-13 у осіб віком 50-59 років була не нижчою, ніж в осіб вікової групи 60-64 роки [30].

Варто зазначити, що хоча дослідження ефективності ПКВ-13 у дорослих осіб ще тривають і остаточний вплив масової імунізації населення на показники захворюваності і летальності від ПІ в даній віковій групі остаточно не визначений, існують моделі, які чітко демонструють соціально-економічні переваги від використання даної вакцини [23]. Так, групою американських дослідників була створена мікросимуляційна модель для оцінки ризиків та витрат, пов'язаних із інвазивними ПІ та пневмонією без бактеріємії у дорослих осіб віком 50 років і старше ($n=96,1$ млн.), а також очікуваного впливу від імунізації пневмоковими вакцинами обох типів. Якщо припустити, що ПКВ-13 буде застосовуватись замість ППВ-23, то це призведе до зменшення кількості випадків інвазивних ПІ на 15 000, а пневмонії — на 1,2 млн. випадків, що дозволить зменшити витрати системи охорони здоров'я на 3,5 млрд. доларів США, а суспільством в цілому — на 7,4 млрд. доларів США. Підводячи підсумок, експерти стверджують, що імунізація ПКВ-13 здатна суттєво зменшити тягар ПІ у суспільстві. Rozenbaum M. із співавторами вивчали фармако-економічні аспекти імунізації ПКВ-13 у Нідерландах [24]. Методологія дослідження також базувалась на використанні аналітичної моделі із вивченням показників вартість/ефективність імунізації ПКВ-13 у осіб віком 65 років і старше у порівнянні із неімунізованими особами. Із огляду на соціальні перспективи імунізація людей даної вікової групи в Нідерландах виявилась економічно обґрунтованою як у загальній популяції, так і в популяції осіб із факторами ризику щодо ПІ. Оскільки показник вартість/ефективність в основному залежав від таких змінних як ціна і ефективність вакцини, з одного боку, і захворюваність та смертність від ПІ, з іншого, то зменшення вартості імунізації за рахунок масового застосування та одночасного введення ПКВ-13 із сезонною протигрипозною вакциною може суттєво покращити економічний ефект.

Переносимість вакцини у хворих старшої вікової групи оцінювали паралельно із дослідженням імуногенності: в 6 дослідженнях серед осіб віком 50 років і старше найпоширенішими небажаними явищами, які реєстрували протягом 14 днів після вакцинації, були біль, набряк і почервоніння у місці введення, слабкість, головний біль, зменшення апетиту, біль у суглобах і м'язах, озноб та висипка. Частота цих реакцій не перевищувала 5 % [26]. Частота системних небажаних явищ протягом 14 днів після вакцинації у хворих віком 60-64 роки та ≥ 70 років суттєво не відрізнялась для ППВ-23 і ПКВ-13. Проте у реципієнтів вакцини ПКВ-13 віком 70 років і старше рідше реєстрували біль у м'язах, слабкість і висипку. Щодо місцевих реакцій, то найбільш розповсюджені (більше половини всіх випадків) реакцією для обох вакцин був біль у місці ін'єкції. Обмеження рухів кінцівки, почервоніння та набряк спостерігали у 10-31 % випадків. В більшості випадків інтенсивність небажаних явищ оцінювалась як легка або помірна. У пацієнтів віком 70 років і старше описані явища після введення ПКВ-13 реєстрували значно рідше, ніж після введення вакцини ППВ-23. У осіб віком 50 років і старше більшість небажаних явищ були легкими або помірними. Тяжкі небажані явища протягом 1 місяця після щеплення спостерігалися у 0,2-1,4 % реципієнтів ПКВ-13 і у 0,4-1,7 % реципієнтів ППВ-23; протягом 6 місяців — відповідно, у 1,2-5,8 % та 2,4-5,5 % імунізованих [30].

У клінічній практиці лікарю часто доводиться призначати одночасно декілька вакцин. У дорослих старшої вікової групи застосування пневмококової вакцини може співпадати із сезонним щепленням проти грипу. В подвійному сліпому дослідженні третьої фази вивчали імуногенність, безпеку і переносимість ПКВ-13 при одночасному застосуванні із інактивованою тривалентною грипоною вакциною [28]. 1116 осіб віком від 50 до 59 років отримували грипозну вакцину одночасно із ПКВ-13 або плацебо. Оцінка ефективності грипозної вакцини проводилась за результатами реакції гальмування гемаглютинації, а пневмококової вакцини — за індексом опсоно-фагоцитарної реакції. Результати дослідження підтвердили повне збереження імунологічної відповіді на протигрипозну вакцину. Щодо ПКВ-13, при спільному введенні із протигрипозною вакциною було відмічено деяке зниження титрів ОФА для ряду вакцинних серотипів. Незважаючи на статистично достовірне збільшення частоти системних реакцій в групі одночасного введення обох вакцин, їх інтенсивність була помірною, а серйозних небажаних явищ не спостерігали взагалі. За результатами проведеного дослідження, автори дійшли висновку, що одночасне введення цих вакцин є припустимим як із точки зору імунологічної ефективності, так і безпеки пацієнтів.

Надзвичайно важливим є той факт, що застосування ПКВ-13 у дітей призводить до зниження частоти ПІ серед дорослих, які не були щеплені даною вакциною. У віковій групі 65 років і старше загальна кількість інвазивних ПІ, а також частота госпіталізації з приводу бактеріємії, від початку масової імунізації дітей зменшилась практично на 30 % [18]. Це пояснюється формуванням так званого «гуртового», або популяційного, ефекту ("herd immunity", англ.). Механізм проєктивної дії реалізується за рахунок зменшення частоти назофарингеального носійства пневмококу та зменшення розповсюдженості потенційно небезпечних штамів у популяції [16]. Після 5 років інтенсивної імунізації вакциною ПКВ-7 у США деякі експерти дійшли парадоксального висновку, що більше випадків ПІ було попереджено внаслідок непрямих ефектів, аніж внаслідок прямої імуногенної дії вакцини [20].

Таким чином, сучасна епідеміологічна ситуація із ПІ характеризується високими показниками захворюваності і смертності. Економічні втрати суспільства є надзвичайно великими. Основною стратегією подолання цієї проблеми є масова імунізація найбільш вразливих верств населення пневмококовою вакциною. Серед пневмококових вакцин, які нині застосовуються в клінічній практиці, однією із найперспективніших є 13-валентна кон'югована вакцина. До її переваг слід віднести:

- 1) високу імуногенність відносно вакцинних серотипів пневмококу (містить антигени основних патогенних серотипів **6B, 9V, 14, 19F, 23F** та, на відміну від інших вакцин, серотипи — **19A, 6A**);
- 2) формування імунологічної пам'яті за рахунок активації Т-клітинної ланки імунітету;
- 3) зменшення частоти пневмококового носійства і, як наслідок, формування «популяційного» протективного ефекту імунізації;
- 4) адекватний профіль безпеки;
- 5) можливість одночасного застосування із протигрипозною вакциною із збереженням високих імуногенних властивостей обох вакцин;
- 6) можливість послідовного використання із полісахаридною пневмококовою вакциною (при цьому ПКВ повинна вводиться першою);

- 7) найширше охоплення вікових груп;
- 8) зручне дозування.

Експерти ВООЗ радять у пріоритетному порядку включати ПКВ у національні календарі щеплень. Використання сучасних пневмококових вакцин, зокрема

вакцини ПКВ-13, дозволить значно зменшити частоту і тяжкість перебігу ПІ у осіб віком від 50 років, а отже суттєво зменшити витрати на лікування хворих і економічні втрати від непрацездатності, що особливо актуально в сучасних умовах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mulholland, K. Childhood pneumonia mortality — a permanent global emergency [Text] / K. Mulholland // *Lancet*. — 2007. — Vol. 370. — P.285–289.
2. WHO Weekly Epidemiological Record. 12 January 2007, No. 1/2, 2007, 82, 93–104. World Health Organization [Ел. ресурс]. Режим доступу: <http://www.who.int/wer>
3. CDC active bacterial core surveillance report emerging infectious program network, 2010 [Ел. ресурс]. Режим доступу: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreport/spneu10>
4. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults [Text] / D. Weycker, D. Strutton, J. Edelsberg [et al.] // *Vaccine*. — 2010. — Vol. 28. — P. 4955–4960.
5. Canadian Guidelines for initial management of CAP: an evidence-based update by CIDS and CTS [Text] / L. A. Mandel [et al.] // *Clin. Infect. Dis.* — 2000. — Vol. 31. — P. 383–421.
6. Determining the optimal vaccination strategy for adults: is there a role for pneumococcal conjugate vaccine? [Text] / M. L. Metersky, M. T. Dransfield, L. A. Jackson [et al.] // *Chest*. — 2010. — Vol. 138 (3). — P. 486–490.
7. Ewig, S. Community-acquired pneumonia: definition, epidemiology and outcomes [Text] / S. Ewig // *Sem. Respir. Infect.* — 1999. — Vol. 14, № 2. — P. 94–102.
8. Козлов, Р. С. Пневмококки: уроки прошлого — взгляд в будущее [Текст] / Р. С. Козлов // Смоленск: МАКМАХ, 2010. — 128 с.
9. Serotype distribution in non-bacteremic pneumococcal pneumonia: association with disease severity and implications for pneumococcal conjugate vaccines [Text] / T. Benfield [et al.] // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 23, S. 8(8). — P. e72743.
10. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations [Text] / M. Hackel, C. Lascols, S. Bouchillon [et al.] // *Vaccine*. — 2013. — Vol. 31, I. 42. — P. 4881–4887.
11. Association of Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with Disease Severity and Outcome in Adults: An International Study [Text] / S. R. J. Alane, L. McGee, D. Jackson [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. — 2007. — Vol. 45. — P. 46–51.
12. Novel role for the *Streptococcus pneumoniae* toxin pneumolysin in the assembly of biofilms [Text] / J. R. Shak, H. P. Ludewick, K. E. Howery [et al.] // *M. Biol.* — 2013. — Vol. 10, I. 4(5). — P. 655–613.
13. Bacteremia in adults after splenectomy or splenic irradiation [Text] / C. Selby [et al.] // *Q. J. Med.* — 1987. — Vol. 63. — P. 523–530.
14. Janoff, E. N. Invasive pneumococcal disease in the immunocompromised host [Text] / E. N. Janoff, J. V. Rubins // *Strep. pneumoniae: molecular biology and mechanisms of disease* / Tomasz A., editor. — Larchmont: Mary Ann Liebert, Inc., 2000. — P. 321–341.
15. Sethi, S. Infection in the pathogenesis and course of COPD [Text] / S. Sethi, T. F. Murphy // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359. — P. 2355–2365.
16. Bacterial pneumonia in persons with HIV [Text] / R. E. Hirschtik [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 1995. — Vol. 333. — P. 845–851.
17. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in patients aged 50 years or older in Thailand [Text] / S. Srifuengfung, W. Phongsamart, C. Tribudharat [et al.] // *Hum. Vaccin. Immunother.* — 2013. — Vol. 12, S.10(1). [Epub ahead of print].
18. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine [Text] / C. G. Whitney, M. M. Farley, J. Hadler [et al.] // *N. Engl. J. Med.* — 2003. — Vol. 348(18). — P. 1737–1746.
19. Declining invasive pneumococcal disease in the U.S. elderly [Text] / J. M. McBean, Y. T. Park, D. Caldwell [et al.] // *Vaccine*. — 2005. — Vol. 48–49. — P. 5641–5645.
20. Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination [Text] / H. Käyhty, K. Auranen, H. Nohynek [et al.] // *Expert Rev. Vaccines*. — 2006. — Vol. 5(5). — P. 651–667.
21. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine [Ел. ресурс] / L. A. Jackson [et al.]. Режим доступу: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.010>
22. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23) [Ел. ресурс]. Режим доступу: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5934a3.htm>
23. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged ≥ 50 years [Text] / D. Weycker [et al.] // *Vaccine*. — 2012. — Vol. 30, I. 37. — P. 5437–5444.

REFERENCES

1. Mulholland K. Childhood pneumonia mortality — a permanent global emergency. *Lancet*. 2007;370:285–289.
2. World Health Organization. WHO Weekly Epidemiological Record. 2007;1/2(82):93–104. Available at: <http://www.who.int/wer>
3. CDC active bacterial core surveillance report emerging infectious program network, 2010. Available at: <http://www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreport/spneu10>
4. Weycker D, Strutton D, Edelsberg J, et al. Clinical and economic burden of pneumococcal disease in older US adults. *Vaccine*. 2010;28:4955–4960.
5. Mandel LA, et al. Canadian Guidelines for initial management of CAP: an evidence-based update by CIDS and CTS. *Clin. Infect. Dis.* 2000;31:383–421.
6. Metersky ML, Dransfield MT, Jackson LA, et al. Determining the optimal vaccination strategy for adults: is there a role for pneumococcal conjugate vaccine? *Chest*. 2010;138(3):486–490.
7. Ewig S. Community-acquired pneumonia: definition, epidemiology and outcomes. *Sem. Respir. Infect.* 1999;14(2):94–102.
8. Kozlov RS. *Pnevmonokki: uroki proshlogo — vzglyad v budushcheye* (Pneumococci: the lessons of the past — looking to the future). Smolensk: MAKMAX. 2010;128 p.
9. Benfield T, et al. Serotype distribution in non-bacteremic pneumococcal pneumonia: association with disease severity and implications for pneumococcal conjugate vaccines. *PLoS One*. 2013;8(8):e72743.
10. Hackel M, Lascols C, Bouchillon S, et al. Serotype prevalence and antibiotic resistance in *Streptococcus pneumoniae* clinical isolates among global populations. *Vaccine*. 2013;31(42):4881–4887.
11. Alane SRJ, McGee L, Jackson D, et al. Association of Serotypes of *Streptococcus pneumoniae* with Disease Severity and Outcome in Adults: An International Study. *Clinical Infectious Diseases*. 2007;45:46–51.
12. Shak JR, Ludewick HP, Howery KE, et al. Novel role for the *Streptococcus pneumoniae* toxin pneumolysin in the assembly of biofilms. *M. Biol.* 2013;4(5):655–613.
13. Selby C, et al. Bacteremia in adults after splenectomy or splenic irradiation. *Q. J. Med.* 1987;63:523–530.
14. Janoff EN, Rubins JV. *Strep. pneumoniae: molecular biology and mechanisms of disease*. Invasive pneumococcal disease in the immunocompromised host. Larchmont: Mary Ann Liebert, Inc. 2000;321–341.
15. Sethi S, Murphy TF. Infection in the pathogenesis and course of COPD. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:2355–2365.
16. Hirschtik RE, et al. Bacterial pneumonia in persons with HIV. *N. Engl. J. Med.* 1995;333:845–851.
17. Srifuengfung S, Phongsamart W, Tribudharat C, et al. Serotype distribution and antibiotic susceptibility of invasive *Streptococcus pneumoniae* isolates in patients aged 50 years or older in Thailand. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2013;10(1). [Epub ahead of print].
18. Whitney CG, Farley MM, Hadler J, et al. Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N. Engl. J. Med.* 2003;348(18):1737–1746.
19. McBean JM, Park YT, Caldwell D, et al. Declining invasive pneumococcal disease in the U.S. elderly. *Vaccine*. 2005;48–49:5641–5645.
20. Käyhty H, Auranen K, Nohynek H, et al. Nasopharyngeal colonization: a target for pneumococcal vaccination. *Expert Rev. Vaccines*. 2006;5(5):651–667.
21. Jackson LA, et al. Immunogenicity and safety of a 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in adults 70 years of age and older previously vaccinated with 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.05.010>
22. Updated Recommendations for Prevention of Invasive Pneumococcal Disease Among Adults Using the 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine (PPSV23). Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5934a3.htm>
23. Weycker D, et al. Public health and economic impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in US adults aged ≥ 50 years. *Vaccine*. 2012;30(37):5437–5444.
24. Rozenbaum MH, et al. Results of a cohort model analysis of cost-effectiveness of routine immunization with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine of those aged ≥ 65 years in the Netherlands. *Clin. Ther.* 2010;32(8):1517–1532.

24. Results of a cohort model analysis of cost-effectiveness of routine immunization with 13-valente pneumococcal conjugate vaccine of those aged ≥ 65 years in the Netherlands [Text] / M. H. Rozenbaum [et al.] // Clin. Ther. — 2010. — Vol. 32 (8). — P. 1517–1532.
25. Превенар 13 (інформація для лікарів) [Ел. ресурс]. Режим доступу: <http://compendium.com.ua/info/200152/pfizer-inc/prevenar-sup-sup-13>
26. Pfizer Prevenar 13: US prescribing information [Ел. ресурс]. Режим доступу: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=501>
27. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children [Text] / H. F. Tseng, L. S. Sy, I. L. Liu [et al.] // Vaccine. — 2013. — Vol. 31 (22) — P. 2578–8253.
28. Randomized, Controlled Trial of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Administered Concomitantly with an Influenza Vaccine in Healthy Adults. Clinical and Vaccine Immunology. 2012;19(8):1296–1303.
29. ECDC Antimicrobial resistance surveillance report 2011. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>
30. Sanford M. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent adsorbed) in older adults [Text] / M. Sanford // Drugs. — 2012. — Vol. 72 (9). — P. 1243–1256.
31. Еженедельный эпидемиологический бюллетень, 6 апреля 2012 г. 2012. – Т. 87. – С. 129–144.
32. Інструкція про застосування медичного імунобіологічного препарату Превенар № 835/11-3000200000 від 21.02.2011.
33. Reniert, R. R. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: review of the literature and implications for future vaccine development [Text] / R. R. Reniert, M. R. Jacobs, S. L. Kaplan // Vaccine. — 2010. — Vol. 28. — P. 4249.
34. Інструкція про застосування медичного імунобіологічного препарату Превенар 13 № 869/12-3000200000 від 24.02.2012.
25. Prevenar 13 (information for physicians) Available at: <http://compendium.com.ua/info/200152/pfizer-inc/prevenar-sup-sup-13>
26. Pfizer Prevenar 13: US prescribing information. Available at: <http://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=501>
27. Tseng HF, Sy LS, Liu IL, et al. Postlicensure surveillance for pre-specified adverse events following the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine in children. Vaccine. 2013;31(22):2578–8253.
28. Frenck RW Jr, Gurtman A, Rubino J, et al. Randomized, Controlled Trial of a 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Administered Concomitantly with an Influenza Vaccine in Healthy Adults. Clinical and Vaccine Immunology. 2012;19(8):1296–1303.
29. ECDC Antimicrobial resistance surveillance report 2011. Available at: <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/antimicrobial-resistance-surveillance-europe-2011.pdf>
30. Sanford M. Pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (13-valent adsorbed) in older adults. Drugs. 2012;72(9):1243–1256.
31. Ezhenedelnyy epidemiologicheskii byulleten, 6 aprelya 2012 g (Weekly Epidemiological Bulletin, April 6, 2012). 2012;87:129–144.
32. Instruktziya pro zastosuvannya medychnogo imunobiologichnogo preparatu Prevenar № 835/11-3000200000 vid 21.02.2011 (Instruction for the use of medical immunobiological preparations Prevenar from 21.02.2011 № 835/11-3000200000).
33. Reniert RR, Jacobs MR, Kaplan SL. Pneumococcal disease caused by serotype 19A: review of the literature and implications for future vaccine development. Vaccine. 2010;28:4249.
34. Instruktziya pro zastosuvannya medychnogo imunobiologichnogo preparatu Prevenar 13 № 869/12-3000200000 vid 24.02.2012 (Instruction for the use of medical immunobiological preparations Prevenar 13 from 24.02.2012 № 869/12-3000200000).

Стаття опублікована при підтримці
Представительства «Файзер Ейч. Си. Пі. Корпорейшн» в Україні.
WUKPRE0314014

ПРЕВЕНАР® 13, вакцина пневмококова полісахаридна кон'югована адсорбована

(одна доза (0,5 мл) містить: пневмококовий полісахарид серотипів 1*, 3*, 4*, 5*, 6A*, 6B*, 7F*, 9V*, 14*, 18C*, 19A*, 19F*, 23F*, CRM 197 білок-носії, *Кон'югований з білком- носієм CRM 197 та адсорбований на алюмінію фосфаті); суспензія для ін'єкцій. Коротка інструкція для медичного застосування препарату.

Показання для застосування. Активна імунізація проти інвазивних захворювань, пневмонії та гострого середнього отиту, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, у немовлят та дітей віком від 6 тижнів до 17 років. Активна імунізація проти інвазивних захворювань, спричинених *Streptococcus pneumoniae*, у дорослих віком 50 років та старше. **Спосіб застосування та дози.** Вакцину слід вводити внутрішньом'язово, бажано вводити у наступні ділянки: передньолатеральна поверхня стегна (латеральний широкий м'яз стегна) у немовлят або дельтовидний м'яз плеча у дітей та дорослих. Схема імунізації вакциною Превенар® 13 має базуватися на офіційних рекомендаціях. Немовлятам, які отримали першу дозу Превенар® 13, рекомендовано закінчити курс вакцинації препаратом Превенар® 13. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючих речовин, до будь-якої з допоміжних речовин або до дифтерійного анатоксину. Застосування препарату Превенар® 13, як і інших вакцин, слід відкласти у осіб з гострими, тяжкими фебрильними захворюваннями. Однак наявність інфекції легкого ступеня, такої як застуда, не потребує відкладання терміну вакцинації. **Побічна дія.** До найбільш розповсюджених побічних проявів у немовлят та дітей віком від 6 тижнів та 5 років належать: реакції у місці введення, лихоманка, дратівливість, зниження апетиту та підвищена сонливість і/або погіршення сну. Найпоширенішими небажаними явищами у дітей та підлітків віком від 6 до 17 років були: головні болі, знижений апетит, блювання, діарея висипання, кропив'янка або висипання, подібні до кропив'янки дратівливість, еритема у будь-якому місці введення вакцини, ущільнення/припухлість або біль/болісність у місці ін'єкції вакцини (в тому числі порушення руху), сонливість, погана якість сну, пірексія. У дорослих віком від 50 років, часто спостерігалися: зниження апетиту, головний біль, діарея, висипання, озноб, стомлюваність, еритема, затвердіння чи набряк, біль або болючість у місці ін'єкції, обмеження рухів кінцівки, лихоманка. **Особливості застосування.** Превенар® 13 не слід застосовувати внутрішньосудинно. Як і для усіх ін'єкційних вакцин, необхідно забезпечити медичний нагляд протягом 30 хв. з моменту вакцинації та можливість отримання відповідного лікування при виникненні анафілаксії, яка у рідкісних випадках може розвинути після застосування вакцини. Вакцину не слід вводити в/м пацієнтам з тромбоцитопенією або будь-якими порушеннями коагуляції, яким можуть бути протипоказані внутрішньом'язові ін'єкції, але можна вводити підшкірно, якщо потенційна користь явно переважає ризик від застосування вакцини. Даних стосовно використання пневмококового 13-валентного кон'югату у вагітних жінок немає. Дослідження на тваринах не показали наявності безпосереднього або опосередкованого шкідливого впливу на репродуктивну функцію. Невідомо, чи виділяється пневмококовий 13-валентний кон'югат з грудним молоком людини. Дослідження впливу препарату на здатність керувати автотранспортом та використовувати інші механізми не проводилися. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами.** Превенар® 13 не слід змішувати з іншими лікарськими засобами, оскільки недостатньо даних з дослідження сумісності. Вакцину Превенар® 13 можна застосовувати одночасно з будь-якими з наступних антигенів, що застосовуються як у моно-, так і у комбінованих вакцинах у немовлят та дітей віком від 6 тижнів до 5 років: дифтерії, правця, цільноклітинного або ацелюлярного кашлюкового компоненту, ротавірусної вакцини, захворювань, які викликаються *Haemophilus influenzae* типу b, інактивованого поліомієліту, гепатиту B, менінгококовий серогрупи C, кору, епідемічного паротиту, краснухи, вітряної віспи. У дітей віком від 6 до 17 років на сьогодні немає даних щодо сумісного застосування з іншими вакцинами. У дорослих віком від 50 років Превенар® 13 може бути використаний одночасно з сезонною тривалентною інактивованою протигрипозною вакциною. **Умови зберігання.** Зберігати в холодильнику при температурі від 2 до 8°C. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці. Вакцина зберігає стабільність протягом 4 днів при температурі до 25°C. У кінці цього періоду її слід використати або утилізувати. **Термін придатності** 3 роки.

Перед використанням препарату необхідно ознайомитись з інструкцією про застосування. Інформація для лікарів та фармацевтів. Призначена для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

Реєстраційне посвідчення № 869/12-300200000 від 24.02.2012, 05.10.2012, 09.12.2013 МОЗ України

За додатковою інформацією звертайтеся у Представництво "Файзер Ейч. Си. Пі. Корпорейшн" в Україні: 03038, м. Київ, вул. М. Амосова, 12, «Горизонт Парк» бізнес - центр. Тел. (044) 291-60-50.