

Вакцинация против вируса папилломы человека у взрослых (Церварикс, ГлаксоСмитКляйн): исследование PATRICIA

Paavonen J, Jenkins D, Bosch XF et al.

Lancet 2007; 369: 2161-2170.

Рак шейки матки занимает второе место по распространенности среди онкологических заболеваний в мире и первое место среди причин женской смертности от рака в развивающихся странах. Ежегодно диагностируется около 370 тыс. новых случаев рака шейки матки. Основным этиологическим фактором рака шейки матки являются онкогенные штаммы вируса папилломы человека (ВПЧ). Высокоонкогенные типы вируса обнаруживают в 95–100% преинвазивных и инвазивных форм рака шейки матки. Вакцинация против ВПЧ будет иметь огромное значение в области профилактического здравоохранения и поможет значительно уменьшить заболеваемость и смертность от данного заболевания.

В этой публикации мы предлагаем читателям ознакомиться с некоторыми результатами анализа двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования III фазы PATRICIA (PApilloma TRIal against Cancer In young Adults), в котором изучалась эффективность, иммуногенность и безопасность профилактической бивалентной вакцины Церварикс™.

Первичной целью являлась оценка эффективности вакцины в отношении ЦИН*2+ (предраковых ЦИН2 и ЦИН3 поражений), вызванных ВПЧ 16-го и ВПЧ 18-го типа, у женщин, серонегативных (т.е. тех, у кого отсутствуют антитела, указывающие на перенесенную ранее инфекцию) и ДНК-негативных (т.е. тех, у кого отсутствует инфекция в настоящий момент) по соответствующим типам вируса, входящим в состав вакцины, на момент начала исследования (месяц 0).

К вторичным целям относились эффективность в отношении ЦИН1+ (ЦИН1 и ЦИН2+) и персистирующих инфекций, вызванных ВПЧ 16-го или ВПЧ 18-го типа (через 6 и 12 мес), иммуногенность и безопасность вакцины.

ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование было двойным слепым рандомизированным контролируемым исследованием III фазы PATRICIA, которое проводилось в 14 странах (Австралия, Бельгия, Бразилия, Канада, Финляндия, Германия, Италия, Мексика, Филиппины, Испания, Тайвань, Таиланд, Великобритания и США).

*ЦИН – цервикальная интраэпителиальная неоплазия.



ASC-H – атипические плоские клетки с высокой степенью риска; LSIL – плоскоклеточное интраэпителиальное поражение с низкой степенью риска; AGC – атипичные железистые клетки.

Рис. 1. Профиль исследования

В этом исследовании приняли участие 18 644 женщины в возрасте 15–25 лет, которые были равномерно случайным образом распределены для получения либо вакцины Церварикс™, либо вакцины от гепатита А на 0, 1 и 6-й месяц исследования.

Для предоставления возможности получить пользу для здоровья и обеспечения двойного маскирования в качестве контроля использовалась вакцина против гепатита А (изучаемый состав, разработанный на основе вакцины Хаврикс®, ГлаксоСмитКляйн).

Результаты, представленные в этой статье, получены по итогам промежуточного анализа. Данное исследование все еще продолжается.

Таблица 1

Эффективность Церварикса для профилактики ЦИН2+ поражений, вызванных ВПЧ 16-го или 18-го типа

Конечная точка	Группа	N	n	Эффективность вакцины (97,9% ДИ)			
				%	Нижняя граница	Верхняя граница	Значение p
ЦИН2+ ВПЧ 16/18-го типа	ВПЧ	7788	0	100	74,2	100	< 0,0001
	Контроль	7838	20				
ЦИН2+ ВПЧ 16-го типа	ВПЧ	6701	0	100	64,5	100	< 0,0001
	Контроль	6717	15				
ЦИН2+ ВПЧ 18-го типа	ВПЧ	7221	0	100	-49,5	100	0,0625
	Контроль	7258	5				

ДИ – доверительный интервал

Таблица 2

Частота развития побочных эффектов в группах исследования поражений, вызванных ВПЧ 16-го или 18-го типа

	Группа, получавшая вакцину	Контрольная группа, получавшая плацебо
Прогнозируемые местные побочные явления, возникшие на протяжении 7 дней после вакцинации в подгруппе по изучению безопасности		
Количество явлений	3077	3080
Боль		
Все	278 (90,5%)	2402 (78,0%)
3 степени тяжести	502 (16,3%)	136 (44%)
Покраснение (мм)		
Все	1348 (43,8%)	851 (27,6%)
> 50,0	37 (1,2%)	3 (0,1%)
Отечность (мм)		
Все	1292 (42,0%)	609 (19,8%)
> 50,0	74 (2,4%)	15 (0,5%)
Прогнозируемые общие побочные явления, возникшие на протяжении 7 дней после вакцинации в подгруппе по изучению безопасности		
Количество явлений	3076	3080
Артралгия		
Все	633 (20,6%)	551 (17,9%)
3 степени тяжести	32 (1,0%)	23 (0,7%)
Утомляемость		
Все	1771 (57,6%)	1652 (53,6%)
3 степени тяжести	126 (4,1%)	99 (3,2%)
Повышение температуры тела		
Все	381 (12,4%)	337 (10,9%)
> 39,0	18 (0,6)	10 (0,3)
Нарушения со стороны пищеварительного тракта		
Все	850 (27,6%)	841 (27,3%)
3 степени тяжести	60 (2,0%)	61 (2,0%)
Головная боль		
Все	1665 (54,1%)	1579 (51,3%)
3 степени тяжести	131 (4,3%)	108 (3,5%)
Миалгия		
Все	1606 (52,2%)	1382 (44,9%)
3 степени тяжести	141 (4,6%)	47 (1,5%)
Сыпь		
Все	312 (10,1%)	258 (8,4%)
3 степени тяжести	8 (0,3%)	5 (0,2%)
Крапивница		
Все	298 (9,7%)	244 (7,9%)
3 степени тяжести	29 (0,9%)	30 (1,0%)
Непредвиденные побочные явления, возникшие на протяжении 30 дней с момента последней вакцинации в подгруппе по изучению безопасности		
Количество явлений	3184	3187
Непредвиденные симптомы	1354 (42,5%)	1389 (43,6%)

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На 0-м и 12-м месяце исследования женщинам необходимо было пройти гинекологический осмотр и сдать обычный цервикальный мазок для цитологического исследования.

На 0, 6 и 12-м месяце исследования брались образцы для проведения анализа на наличие ДНК ВПЧ методом жидкостной цитологии.

Для исследования реактогенности и безопасности подгруппа женщин, в которую вошли участницы испытания из отдельных исследовательских центров, с 1-го по 30-й день после введения вакцины заполняли дневники, в которые вносили данные о побочных явлениях.

Первичный анализ в когорте (после введения 1 дозы) проводился, когда у 23 женщин было зафиксировано поражение ЦИН2+, в котором обнаружена ДНК ВПЧ 16-го или 18-го типа. У 14 из 23 женщин в поражении ЦИН2+ имелся как минимум один дополнительный тип ВПЧ (31, 33, 35, 39, 51, 52, 56, 58 или 68-й тип).

В общую когорту вакцинированных вошли женщины, которым была введена хотя бы одна доза вакцины. Для оценки эффективности в нее также вошли женщины, у которых имелась инфекция, вызванная онкогенным ВПЧ, часто даже несколькими типами вируса, а также пациентки, у которых на момент включения в исследование имелись патологические изменения с низкой степенью риска, выявленные при цитологическом исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эффективность Церварикса

Практически все женщины (92%) прошли полный курс вакцинации, состоящий из введения трех доз Церварикса. Из исследования выбыли лишь 5% пациенток. На момент начала исследования 3753 (20%) женщин были позитивны по ДНК ВПЧ.

В когорту вакцинированных вошли практически все вакцинированные женщины (99,4%), период последующего наблюдения которых при первичном анализе составил приблизительно 15 мес после первой вакцинации.

Анализ, основанный на изучении предшествующей ВПЧ-инфекции и типа ВПЧ, выявленном в участке поражения, продемонстрировал **100% эффективность вакцины** в отношении ЦИН2+, возникновение которых вызвано ВПЧ 16-го или 18-го типа (табл. 1).

Также отмечался высокий уровень защиты от персистирующей инфекции, вызванной ВПЧ 16/18-го типа: 80,4% в отношении 6-месячного персистирования (97,9% ДИ: 70,4; 87,4) и 75,9% в отношении 12-месячного персистирования (97,9% ДИ: 47,7; 90,2). У 165 женщин (71%), у которых инфекция персистировала в течение 6 мес, и 53 женщины (93%), у которых инфекция персистировала в течение 12 мес, инфицирование произошло до завершения курса трехкратной вакцинации. Это говорит о том, что оценка эф-

Таблица 3

Эффективность вакцины в отношении персистирующей инфекции ВПЧ 45, 31 и 52-го типа

Тип	TVC-E (как минимум 1 доза)			
	Вакцина (случаев)	Контроль (случаев)	Эффективность вакцины	97,9% ДИ
ВПЧ 45	10	25	59,9%	2,6-85,2
ВПЧ 31	47	74	36,1%	0,5-59,5
ВПЧ 52	79	116	31,6%	3,5-51,9

фективности вакцины, вероятнее всего, занижена, поскольку до момента контакта с вирусом иммунитет не успел сформироваться полностью.

Иммуногенность

Более чем у 99,5% женщин в группе, получавшей вакцину, произошла сероконверсия по ВПЧ 16-го и 18-го типа после введения 2-й и 3-й дозы.

Безопасность и переносимость

В отношении безопасности между группами исследования не выявлены какие-либо клинически значимые различия (табл. 2).

**Дополнительная защита –
перекрестный иммунитет**

В ходе исследования PATRICIA также оценивалась эффективность вакцины в отношении онкогенных типов, отлич-

ных от ВПЧ 16-го и 18-го типа, на протяжении 6 и 12 мес. В результате были получены дополнительные доказательства существования перекрестной защиты от инфекций, персистирующих на протяжении 6 мес, вызванных ВПЧ 45-го типа (59,9% эффективность), 31-го типа (36,1% эффективность) и 52-го типа (31,6% эффективность) (табл. 3).

ВЫВОДЫ

Установлена 100% профилактическая эффективность вакцины Церварикс в отношении ЦИН2+, вызванных ВПЧ 16/18-го типа.

Частота возникновения побочных явлений при применении вакцины Церварикс не превышала частоту побочных явлений в группе контроля.

Доказана перекрестная защита от персистирующей инфекции, в частности ВПЧ 31-го и 45-го типа при вакцинации Цервариксом.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ГЕРПЕС – ПРИЧИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Исследователи из Больницы матери и ребенка при Университете Аделаиды (Adelaide's Women's & Children's Hospital) в Австралии впервые в мире сделали открытие взаимосвязи между вирусными инфекциями, повышенным кровяным давлением и опасностью преждевременных родов у беременных женщин. Данное исследование является важным шагом в понимании того, что является причиной повышения кровяного давления в период беременности.

Исследователи из Больницы матери и ребенка при Университете Аделаиды (Adelaide's Women's & Children's Hospital) в Австралии впервые в мире сделали открытие взаимосвязи между вирусными инфекциями, повышенным кровяным давлением и опасностью преждевременных родов у беременных женщин. Данное исследование является важным шагом в понимании того, что является причиной повышения кровяного дав-

ления в период беременности. Группа австралийских ученых при Университете Аделаиды продемонстрировала, что подверженность вирусным инфекциям, таким как герпес, в период беременности может ассоциироваться с опасностью гипертонических заболеваний (преэклампсией), а также с преждевременными родами. В ходе анализа были протестированы образцы крови 1326 новорожденных, которые были собраны на протяжении 10-летнего периода исследования. 400 детей имели диагноз церебрального паралича. "Новое открытие предоставляет широкие возможности в борьбе с отклонениями у новорожденных и опасными заболеваниями среди беременных женщин", - говорит профессор Аластар МакЛеннан (Alastair MacLennan), глава исследовательской группы. - "В дальнейшем будет проведено новое исследование касательно взаимосвязи между воздействием ин-

фекции на организм женщины и генетической восприимчивостью к неблагоприятным отклонениям от нормы, таким как повышенное кровяное давление, церебральный паралич у новорожденного и преждевременные роды". Согласно статистическим данным, гипертония в период беременности наблюдается у 10% женщин в развитых странах, таких как Великобритания, США и Австралия. Если не производить соответствующее лечение, это может привести к серьезному заболеванию эклампсии, угрожающему жизни матери и ребенка. Однако причина повышенного кровяного давления у женщин в период беременности долгое время оставалась неизвестной, отмечают исследователи. Демонстрация того, что данная причина может заключаться в вирусных инфекциях, позволит ученым разработать эффективным методом борьбы с отклонениями подобного рода.

www.gen.su