

ВОЗМОЖНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ОТНОШЕНИЯ ОЖИДАЕМОЙ ПОЛЬЗЫ К ВОЗМОЖНОМУ РИСКУ ПРИМЕНЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗНЫХ ВАКЦИН В РОССИИ С ПОМОЩЬЮ «МЕТОДА ТРОЕК»

И.И. Снегирева, К.Э. Затолочина, Б.К. Романов

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме: Представлено определение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения для туберкулезных вакцин в России с помощью «метода троек».

Ключевые слова: оценка отношения польза/риск, метод троек, безопасность БЦЖ-вакцины.

BENEFIT-RISK ASSESSMENT OF BCG VACCINE IN RUSSIA: “PRINCIPLE OF THREE” METHOD

I.I. Snegiryova, K.E. Zatolochina, B.K. Romanov

The Scientific Center for Expertise of Medical Application Products
of The Ministry of Health

Abstract: The article presents the results of assessing the benefits and risks balance of BCG vaccine in Russia carried out by the «Principle of three» method.

Keywords: benefit-risk assessment, «principle of three», BCG vaccine safety.

Безопасность лекарственных средств — это характеристика, основанная на сравнительном анализе их эффективности и риска причинения вреда здоровью [4].

Для оценки безопасности туберкулезных вакцин, также как и для любых иных ЛС, необходимо определение отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения (оценка отношения пользы и риска, ОНР).

На сегодняшний день известно более 20 методов оценки ОНР, которые можно классифицировать на количественные, полуколичественные и качественные методы.

Представляется актуальной оценка существующих методов оценки ОНР используемых за рубежом, и оценка возможности их применения для оценки безопасности туберкулезных вакцин.

Оценка ОНР для вакцин основана на показателях их эффективности и безопасности с учетом нежелательных реакций [2].

Учитывая, что вакцины вводят здоровым людям, их безопасность является основным критерием оценки качества и связана с отсутствием отрицательного действия на организм человека и риск причинения

вреда здоровью, а их эффективность характеризуется степенью положительного влияния на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение при конкретной инфекции [2].

Различают три вида эффективности вакцин: иммунологическую, профилактическую и эпидемиологическую [2].

Иммунологическая эффективность вакцины – сравнительная оценка результатов титров специфических антител в сыворотке крови до и после вакцинации как в основной, так и в контрольной группах.

Профилактическая эффективность вакцины – потенциальные защитные свойства вакцины, которые оцениваются в контролируемых клинических исследованиях путем сравнения показателей заболеваемости в группе привитых и получивших плацебо. Определение показателей профилактической эффективности вакцин проводится в условиях специально организованных полевых контролируемых эпидемиологических опытов, с организацией основной и контрольной группы. В контролируемых исследованиях препарат изучается параллельно с «контрольным», в качестве «контроля» может выступать плацебо или препарат сравнения.

Эпидемиологическая эффективность вакцины – оценка эффективности иммунизации при применении вакцины в практике.

Показатели эффективности при оценке ОПР характеризуют пользу применения вакцины в широкой медицинской практике.

К рискам вакцинации относят поствакцинальные реакции и осложнения.

Поствакцинальные реакции – это кратковременные клинические и лабораторные изменения, обусловленные специфическим действием вакцины.

Поствакцинальные осложнения – это тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок [5].

В 2013 г. Европейским медицинским агентством совместно с Европейским центром по профилактике и контролю заболеваний (ECDC), фармацевтическими компаниями и национальными органами общественного здравоохранения был запущен проект ADVANCE, направленный на совершенствование подходов к оценке пользы-риска применения вакцин [7, 10].

Поскольку в отечественной и зарубежной литературе нами не найдено рекомендаций по применению определенных методов оценки ОПР для иммунобиологических лекарственных препаратов (ИЛП), мы применили качественный метод – метод «Принцип троек», предложенный Edwards R, et al. в 1996 г. [9].

Для оценки ОПР по «принципу троек» необходимо рассчитать два показателя («шкала пользы» и «шкала вреда»), а затем рассчитать итоговое значение – отношение «шкала пользы» / «шкала вреда».

Для всех количественных показателей, используемых для оценки этих шкал, установлены фиксированные значения в 30, 20 или 10 баллов.

Данный метод носит описательный (качественный) характер, и заключается в заполнении числовыми значениями специальной таблицы и принятия решения на основании анализа полученных данных (табл. 1).

Таблица 1. Метод «Принцип троек»

Факторы и степень их выраженности	Высокая	Умеренная	Низкая
1. Симптоматика, при которой применяется лекарственный препарат			
Выраженность симптоматики	30	20	10
Длительность симптоматики	30	20	10
Частота возникновения симптоматики	30	20	10
2. Польза: положительные эффекты при применении препарата			
Выраженность эффекта	30	20	10
Длительность эффекта	30	20	10
Частота достижения пользы	30	20	10
3. Риск: симптомы нежелательных реакций при применении препарата			
Выраженность симптоматики	30	20	10
Длительность симптоматики	30	20	10
Частота возникновения симптоматики	30	20	10

Шкала пользы рассчитывается, как произведение трех показателей - «частота излечения», «серьезность болезни» и «длительность болезни» (отсюда и название метода - «метод троек»).

Для расчета шкалы вреда необходимо оценить сумму произведений трех самых частых и трех самых се-

рьезных НР, и разделить полученную сумму на 6.

В качестве возможного варианта использования данной методики (при отсутствии информации о трех НР) мы рекомендуем использовать информацию о двух самых частых и двух самых серьезных НР, а полученную сумму разделить не на 6, а на 4.

Результаты исследования

1. Шкала пользы при оценке ОПР вакцины БЦЖ для вакцинации новорожденных в России.

Пользу применения туберкулезных вакцин в широкой медицинской практике необходимо оценивать по их эффективности. Для туберкулезных вакцин используется оценка эпидемиологической эффективности, так как методика серологической оценки иммунологической эффективности не применима к вакцине против туберкулеза, в патогенезе которой ведущая роль принадлежит клеточному иммунитету, а определение показателей профилактической эффективности вак-

цин проводится в условиях специально организованных полевых контролируемых эпидемиологических опытов, с организацией основной и контрольной группы. В контролируемых исследованиях препарат изучается параллельно с «контрольным», в качестве «контроля» может выступать плацебо или препарат сравнения. Применение плацебо для изучения эффективности в эндемичных районах по туберкулезу неэтично, особенно у детей, в этом случае проводятся сравнительные исследования.

По данным отечественных и зарубежных исследователей, эпидемиологическая эффективность туберкулез-

ных вакцин, подтвержденная данными ВОЗ (результаты мета-анализа 10 рандомизированных и контролируемых исследований) составляет 86%. Этот уровень защиты от туберкулезного менингита и диссеминированного туберкулеза достигается в дозе 0,5 мг через 4-6 недель после применения [1, 6, 8, 11].

Таким образом, шкала пользы = 0,86 (уровень защиты от менингита и диссеминированного туберкулеза) $\times$ 20 (серьезность болезни, т.е. инвалидность/нетрудоспособность) $\times$ 10 (временная длительность) = 192.

2. Шкала вреда при оценке ОПР вакцины БЦЖ для вакцинации новорожденных в России.

К рискам для туберкулезных вакцин относятся поствакцинальные осложнения (ПВО).

По данным ряда отечественных авторов, структура частоты ПВО для туберкулезных вакцин представлена следующим образом: лимфадениты – 11,5 на 100 тыс. привитых (0,012%), холодные абсцессы – 5,9 на 100 тыс. (0,006%), язвы – 1,7 на 100 тыс. (0,002%), инфильтраты –

1,5 на 100 тыс. (0,002%), келоидные рубцы – 0,4 на 100 тыс. (0,0004%), оститы – 0,06 на 100 тыс. (0,00006%). Частота летальных исходов при диссеминированной БЦЖ-инфекции составляет 0,19–1,56 на один миллион вакцинированных лиц, частота оститов составляет 14 на 100 тыс. (0,014%) [3,8].

Таким образом, риск развития частых и нетяжелых ПВО после вакцинации против туберкулеза составляет по 0,002% для инфильтратов и язв в месте введения, и 0,006% для холодных абсцессов. Риск развития редких и тяжелых ПВО после вакцинации против туберкулеза составляет 0,014% для БЦЖ-оститов, 0,0019% для генерализованной БЦЖ-инфекции и 0,012 для лимфаденитов.

Шкала вреда при применении туберкулезных вакцин = $[3 \times 0,003$ (средняя частота самых частых ПВО) $\times$ 10 (серьезность, выраженность ПВО) $\times$ 30 (частота возникновения ПВО)] + $[3 \times 0,009$ (средняя частота самых тяжелых ПВО) $\times$ 30 (выраженность) $\times$ 10 (частота возникновения)] / 6 = 1,5

Итоговое значение оценки ОПР для вакцины БЦЖ против туберкулеза = $192/1,5 = 128$.

Заключение

Для туберкулезных вакцин может применяться качественный метод оценки ОПР «Принцип троек».

Полученное значение итогового показателя ОПР для туберкулезных вакцин (128) – превышает 1,0, что позволяет сделать научно-обоснованное заключение о том, что рассчитанное для вакцины БЦЖ отношение ОПР при вакцинации новорожденных в России является положительным (благоприятное отношение «польза/риск»).

При этом необходимо отметить, что требования к допустимому уровню ОПР для профилактических препаратов должно быть более высоким, чем для ЛС, предназначенных для лечения. В связи с этим представляется необходимым проведение дальнейших исследований, направленных на изучение НР при применении вакцин для профилактики туберкулеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Костинов М.П., Аксенова В.А., Туберкулез. Клинико-диагностические и лечебно-профилактические аспекты, М. 2004, С 61-67.
2. Руководство по проведению клинических исследований лекарственных средств (иммунобиологические лекарственные препараты). Часть вторая Под ред. А.Н. Миронова. М.: Грифи К, 2013, 212 с.
3. Снегирева И.И., Затолочина К.Э., Озерецковский Н.А., Романов Б.К., Миронов А.Н., Современные аспекты безопасности туберкулезных вакцин в России, Врач-аспирант, 2013. - №4 (59). – С. 79-85.
4. Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств».
5. Федеральный закон от 17 сентября 1998 г. № 157-ФЗ от 17 «Об иммунопрофилактике инфекционных болезней»
6. Чугаев Ю.П., Голубев Д.Н., Камаева Н.Г., Гринберг Л.М., Камаев Е.Ю., Чарыкова Г.П., Противотуберкулезная вакцинация БЦЖ: «за» и «против», Фтизиатрия и пульмонология, №1, 2011, с 90-97.
7. ADVANCE. Accelerated development of vaccine benefit-risk collaboration in Europe. Innovative Medicines Initiative. [Electronic resource] Available from: <http://www.imi.europa.eu/content/advance>
8. BCG Vaccine. WHO position paper. Weekly epidemiological record, No. 4, 2004, 79, p. 25-40.
9. Edwards R, Wiholm BE, Martinez C. Concepts in risk-benefit assessment. A simple merit analysis of a medicine? Drug Saf. 1996 Jul;15(1):1-7.
10. Launch of European project for monitoring benefits and risks of vaccines throughout their lifecycle. European Medicines Agency. [Electronic resource] Available from: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/11/news_detail_001976.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1
11. Plotkin S, Orenstein W, Offit P. Vaccines. 5th edition, Elsevier. 2008, 1748 p.