



Имунорикс — инновационный иммуномодулятор мультинеправленного действия. Достоверно доказанная эффективность и безопасность

Большинство детей раннего возраста периодически переносят заболевания органов дыхания, в развитии и течении которых решающее значение имеет состояние иммунной системы организма.

Известно, что определенная часть детей подвержены повторным острым респираторным заболеваниям, склонны к затяжному их течению, развитию осложнений и рецидивированию. Эта категория детского населения заслуживает особого внимания, так как частые респираторные инфекции могут обусловить срыв основных компенсаторно-адаптационных механизмов, привести к значительным нарушениям функционального состояния организма (особенно органов дыхания, ЖКТ, вегетативной нервной системы), способствовать снижению иммунорезистентности организма и раннему развитию хронической патологии. Наиболее достоверными признаками иммунодефицита принято считать высокую подверженность инфекциям и снижение показателей иммунного статуса, в первую очередь количества Т- и В-лимфоцитов, дисбаланс субпопуляций Т-хелперов и Т-супрессоров и уменьшение фагоцитарной активности моноцитарно-макрофагальной системы, наличие которых указывает на необходимость проведения иммунокоррекции [2].

Мировой опыт свидетельствует, что респираторные инфекции вызываются широким спектром возбудителей. Наиболее важным фактором в развитии рецидивирующего бронхита у детей является острая респираторная вирусная инфекция или массивная вирусно-бактериальная инфицированность и персистенция оппортунистической микрофлоры. Рецидивированию бронхита способствует низкая фагоцитарная активность макрофагов и нейтрофилов, сниженная протеолитическая система трахеобронхиального секрета, низкая неспецифическая ферментная защита бронхов, иммунодефицитное состояние [1].

Заболевания органов дыхания являются одной из наиболее важных проблем в педиатрии, поскольку до настоящего времени, несмотря на достигнутые успехи, они занимают одно из первых мест в структуре детской заболеваемости — по данным официальной статистики, 50-73%. Высокий уровень распространенности острых респираторных инфекций среди детей — важная социальная проблема, решение которой является одной из основных задач здравоохранения в педиатрии.

Дети, часто болеющие острыми респираторными инфекционными заболеваниями, составляют группы риска по развитию острых бронхитов, бронхолитов, формированию рецидивирующих бронхитов, включая обструктивные формы, и хронической бронхолегочной патологии. Самой распространенной формой, особенно среди детей в возрасте 1-3 лет, являются бронхиты. Заболеваемость бронхитами, по данным ряда авторов, колеблется от 15 до 50%. Этот процент существенно повышается (до 50-90%) у детей, часто болеющих острыми респираторными заболеваниями, особенно в экологически неблагоприятных регионах. При этом у преобладающего большинства детей наблюдается обструктивный синдром. Чувствительность рецепторов бронхов усиливается при вирусной инфекции, сопровождающейся повреждением

эпителия слизистой оболочки дыхательных путей. Повышенная чувствительность бронхиального дерева к вирусной инфекции может быть связана с аллергической предрасположенностью и гиперреактивностью бронхов. Повторные острые респираторные заболевания могут способствовать сенсibilизации организма и создавать предпосылки для развития генерализованных реакций повышенной чувствительности, с последующим формированием рецидивирующих обструктивных бронхитов, бронхиальной астмы и других бронхолегочных заболеваний (рис. 1).

Известно, что воспаление является пусковым механизмом всех изменений, характерных для хронического бронхита, приводящих к гиперсекреции, нарушению мукоцилиарного клиренса, нарушению дренажной функции, развитию бронхиальной обструкции, снижению местных защитных механизмов, и создает условия для бактериальной инфекции. При этом возникает «порочный круг» взаимосвязанных и взаимообуславливающих факторов воспаления [7].

Принципиально важным представляется вопрос: рецидивирующая бронхолегочная патология является болезнью легких или иммунной системы? Если принять во внимание топический принцип классификации болезней, то следует признать, что патологический процесс действительно протекает в дыхательной системе. Однако, согласно более корректному этиологическому и патогенетическому подходу, причинной развития и перехода воспалительного процесса в легких в хроническую форму являются различные иммунные нарушения, вызывающие снижение резистентности организма к микробной агрессии. Таким образом, когда клиницист сталкивается с рецидивирующим бронхитом, он имеет дело не с первичной болезнью дыхательной системы, а с заболеванием иммунитета, не способного осуществить надлежащую защиту бронхиального дерева. Исключение составляют редкие случаи аномалий развития органов дыхания [5].

На сегодняшний день рецидивирующие респираторные заболевания занимают центральное место среди клинических масок иммунодефицитных болезней, поэтому проблема диагностики, лечения и реабилитации таких больных до сих пор остается чрезвычайно актуальной.

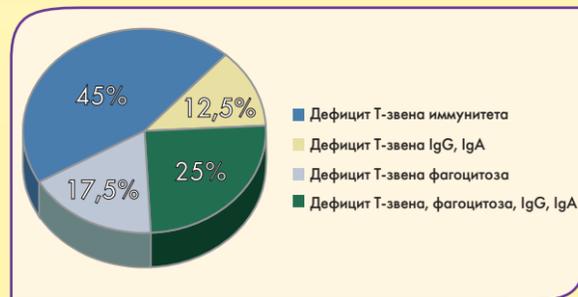


Рис. 2. Спектр различных вариантов иммунных нарушений (истинной причины болезни) при рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей с дефектом клеточного звена (Казмирчук В.Е., 2004; n=845)

В большинстве случаев истинной причиной рецидивирующей бронхолегочной патологии у детей являются иммунные нарушения, приводящие к снижению сопротивляемости организма инфекционным агентам, а наиболее значимыми факторами риска — наследственная предрасположенность к бронхолегочным заболеваниям, антенатальная патология или же их сочетание (рис. 2, 3).

Клинико-гематологическими критериями иммунных нарушений у детей с рецидивирующей бронхолегочной патологией являются:

- высокая частота рецидивов;
- их затяжное течение;
- слабая, но чрезмерно длительная температурная реакция;
- низкая эффективность традиционного лечения;
- наличие очагов хронической инфекции в организме;
- стойкая лейкопения, нейтропения, лимфопения или немотивированный лимфоцитоз;
- низкая СОЭ в острый период заболевания, особенно в случае бактериальных инфекций.

Детям с рецидивирующей бронхолегочной патологией зачастую необходимы консультация клинического иммунолога и назначение иммуностимулирующих препаратов. При этом своевременная коррекция имеющихся иммунных нарушений

не только позволяет добиться перелома в течении болезни, но и провести первичную профилактику хронических обструктивных заболеваний легких [5].

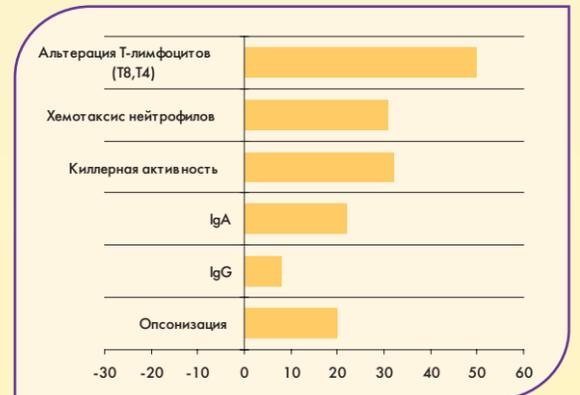


Рис. 3. Доля (%) отклонений в иммунологическом статусе у больных во время рецидивирующих респираторных инфекций (De Martino et al., 1991 [18])

Основной целью при лечении рецидивирующих респираторных инфекций у детей является:

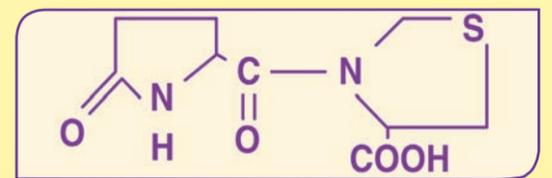
- устранить факторы риска;
- снизить количество острых эпизодов;
- снизить остроту и длительность острых эпизодов;
- снизить применение антибиотиков, жаропонижающих/других симптоматических лекарственных средств;
- снизить количество пропусков школы и детского сада.

В последние годы на отечественном рынке появилось большое количество лекарственных средств, позиционируемых как иммуномодуляторы, в том числе и для применения у детей. Однако многие из этих препаратов (теоретически многообещающих) так и не сумели завоевать достойного места в схемах лечения часто болеющих детей [6].

Новый иммуномодулирующий препарат Имунорикс (пидотимод), который появился на рынке Украины, является эффективной и надежной иммунотерапевтической защитой при рецидивирующих респираторных инфекциях у часто болеющих детей за счет предотвращения повторных заболеваний. Польза от более быстрого разрешения острой инфекции и/или ослабления ее симптомов заключается в уменьшении объема этиологического или симптоматического лечения, дней, проведенных в стационаре, и числа пропущенных родителями рабочих дней.

Исследования по препарату Имунорикс, проведенные в Европе, соответствуют уровню доказательности А.

Имунорикс (международное непатентованное название пидотимод) — это синтезированный иммуномодулирующий препарат пептидной структуры с высокой биодоступностью для приема внутрь (рис. 4).



Молекулярная формула C₁₂H₁₂N₂O₄S

Рис. 4. Молекула препарата Имунорикс

Процесс производства препарата Имунорикс гарантирует высокую степень очистки продукта, что обеспечивает его эффективность и хорошую переносимость. Синтетическая формула пидотимида гарантирует неизменное качество и предпологаемый результат.

После перорального применения Имунорикс быстро всасывается: пик содержания вещества в плазме крови достигается через 1,5 ч после приема, биодоступность составляет 43-45% независимо от дозы, период полураспада — 4 ч, выведение с мочой — 95%. После повторного введения препарата не обнаруживается эффекта кумуляции или самоиндукции.

Имунорикс осуществляет иммунокорректирующее действие посредством увеличения активности фагоцитов, как мононуклеарных, так и полиморфноядерных, повышая гемотаксическую и фагоцитарную активность и производство sIgA. Миграционная способность макрофагов является важнейшим необходимым



Рис. 1. Взаимосвязь этиопатогенных факторов и механизмов в формировании и поддержании хронического воспаления в бронхах («порочный круг») (Середа Е. В., 2002 [7])

условием для эффективного фагоцитоза и элиминации возбудителя. Кроме того, препарат активизирует другие неспецифические факторы иммунного ответа – естественные клетки-киллеры, которые обеспечивают одну из первых линий защиты организма против патогенных вирусов и бактерий, а также неопластических клеток. Имунорикс повышает функциональный ответ Т-лимфоцитов, которые при определенных состояниях действуют как координаторы специфического иммунитета; стимулирует образование Т- и В-лимфоцитов, улучшая соотношение Т4/Т8; увеличивает производство цитокинов, интерлейкина ИЛ-2. Также Имунорикс активизирует выработку гамма-интерферона – естественного противовирусного агента организма. Эти характеристики позволяют считать препарат Имунорикс иммуномодулятором, воздействующим одновременно на несколько звеньев иммунного ответа, с возможностью его применения как в острой фазе заболевания, так и в качестве профилактики частых респираторных инфекций (рис. 5, 6).



Рис. 5. Мультинаправленное действие препарата Имунорикс

Имунокорректирующее действие препарата Имунорикс

- | НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ | СПЕЦИФИЧЕСКОЕ |
|--|--|
| ■ Активация хемотаксиса и полиморфно-ядерного фагоцитоза | ■ Стимуляция выработки Т- и В-лимфоцитов |
| ■ Активация естественных клеток-киллеров | ■ Нормализация соотношения Th/Ts |
| ■ Стимуляция выработки гамма-интерферона | ■ Стимуляция продукции лимфокинов (ИЛ-2) и экспрессия специфических рецепторов лимфоцитами |
| | ■ Стимуляция образования антител (IgA) |

Рис. 6

В условиях эксперимента было доказано влияние препарата Имунорикс на параметры иммунитета. В доклинических экспериментальных исследованиях была продемонстрирована способность препарата оказывать регулирующее действие на иммунный ответ [24]. Показано, что пидотимод сохраняет способность перитонеальных макрофагов синтезировать NO и TNFα при его введении с метилпреднизолоном, в то время как введение мышам только метилпреднизолона приводило к снижению способности этих клеток к синтезу NO и TNFα [28]. Доказана способность Имунорикса к стимуляции функциональной активности нейтрофилов *ex vivo* и *in vivo* согласно исследованию, в котором было показано, что введение пидотимода в дозе 200 мг/кг в течение 5 дней значительно увеличивало активность NK-лимфоцитов мышей [25]. Под влиянием препарата отмечено усиление продукции ИЛ-2. Было показано, что превентивное назначение 2-летним мышам пидотимода за 10 дней до их инфицирования *E. coli* приводило к усилению спленоцитами синтеза ИЛ-2, но не TNFα. В то время как в спленоцитах мышей, не получавших пидотимод, после введения *E. coli* наблюдалось усиление продукции как ИЛ-2, так и TNFα [15, 8]. Установлено, что введение пидотимода мышам нормализует повышенную продукцию АКТГ, стимулированную введением ИЛ-1, что свидетельствует о регуляторном влиянии этого препарата на взаимодействие иммунной и эндокринной систем [15]. Показано протективное действие Имунорикса при бактериальной инфекции у мышей. На различных экспериментальных моделях продемонстрировано, что предварительное интраперитонеальное введение препарата в дозе 0,01-100 мкг/мл в течение 5 дней способствовало увеличению выживаемости лабораторных животных после инфицирования. Кроме того, было выявлено, что пидотимод усиливает эффективность β-лактамов антибиотиков [15]. Профилактическое назначение пидотимода в дозе 25 мг/кг снижает смертность у мышей, инфицированных *Str. pneumoniae* [20]. В эксперименте на мышках было продемонстрировано, что профилактическое введение препарата в течение 15 дней до инфицирования их вирусом простого герпеса и вирусом гриппа приводит к увеличению времени выживаемости животных [21].

В клинических исследованиях проводилось изучение клинико-иммунологической эффективности пидотимода у больных хроническим бронхитом (ХБ) и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании, в котором участвовали 137 пациентов с ХБ, показано, что назначение пидотимода в течение 7 дней совместно с антибиотиком, а затем – 8 дней в виде монотерапии в дозе 800 мг дважды в день достоверно способствовало сокращению длительности обострения ХБ [27]. В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании препарат назначали в виде монотерапии

для профилактики обострений ХБ. Пидотимод или плацебо назначали 181 больному с ХБ в дозе 800 мг в день в течение 60 дней и затем наблюдали за пациентами также в течение 60 дней. Было показано, что за время лечения и последующего наблюдения прогрессивно снижалась частота обострений ХБ с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) [11]. Пидотимод или плацебо назначали для профилактики обострений ХБ в течение 60 дней и наблюдали за больными в течение 90 дней. Было показано, что пидотимод способствует уменьшению длительности и количества эпизодов обострений, а также снижается потребность в антибиотиках для купирования обострений ХБ [16]. При изучении влияния пидотимода на функциональную активность Т-лимфоцитов периферической крови у больных ХОБЛ (двойное слепое плацебо контролируемое исследование, в котором участвовали 52 пациента) было установлено, что пидотимод потенцирует функциональную активность Т-лимфоцитов. Полученный эффект отмечался с 15-го дня лечения и продолжался в течение 5 нед [10].

Пидотимод (Имунорикс) широко был исследован у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями.

В двойном слепом плацебо контролируемом исследовании влияния пидотимода на рецидивирующие фаринго-тонзиллярные инфекции у 416 детей было установлено, что использование пидотимода достоверно снижает количество, длительность и тяжесть этих инфекций. Указанный эффект наблюдался как во время лечения (пидотимод или плацебо в дозе 400 мг в течение 30 дней), так и в последующие 3 мес наблюдения [26].

Лечение препаратом Имунорикс (пидотимод) позволило значительно снизить число случаев заболевания детей (рис. 7). В целом достоверный эффект снижения заболеваемости был выражен как в течение 2 мес лечения (186 случаев против 278 в группе плацебо, $p < 0,01$), так и в контрольный период наблюдения (129 случаев против 276 в группе плацебо, $p < 0,01$).

В подтверждение эффективности длительного применения препарата Имунорикс в течение 2 мес лечения было показано значительное уменьшение количества эпизодов инфекций в группе детей, принимавших препарат (на 33,1%), и 3 мес контрольного наблюдения (на 53,3%). У пациентов, принимавших плацебо, показатели значительно отличались в пользу препарата Имунорикс. Также было отмечено значительное сокращение количества дней с повышенной температурой (рис. 8), причем первая группа демонстрировала существенно лучший результат, чем вторая (-64,6%).

Переносимость препаратов в обеих группах была отмечена как хорошая, однако в группе детей, получавших плацебо, побочные эффекты встречались чаще, но все они были незначительными и быстро обратимыми.

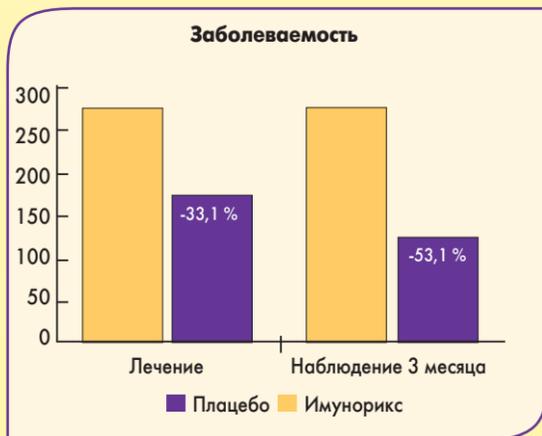


Рис. 7. Снижение заболеваемости как в течение 2 мес лечения (-33,1%), так и в период наблюдения (-53,3%)

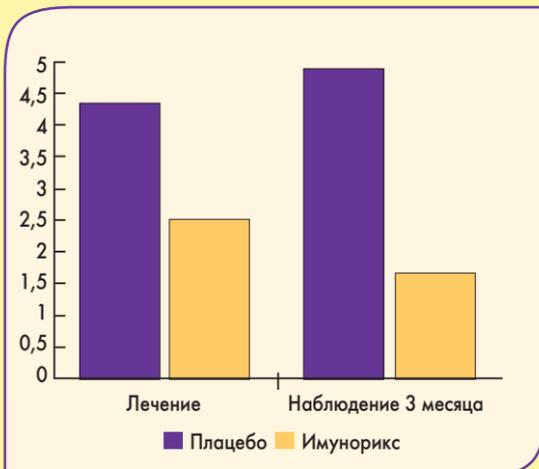


Рис. 8. Количество дней с повышенной температурой в течение периода лечения и последующего наблюдения

У детей с респираторными рецидивирующими инфекциями

- Снижение частоты возникновения рецидивов на 20%
- Снижение длительности лихорадочного состояния на 2,8 дня против 3,2 в группе плацебо

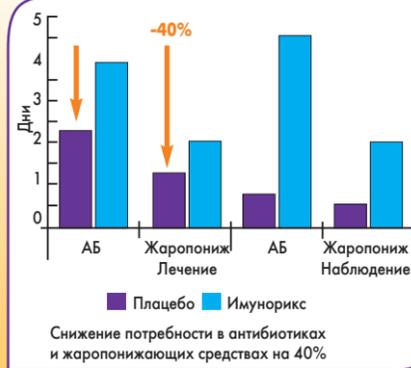


Рис. 9

Снижение потребности в антибиотиках и жаропонижающих средствах на 40%

Профилактический эффект в 90-дневный период наблюдения

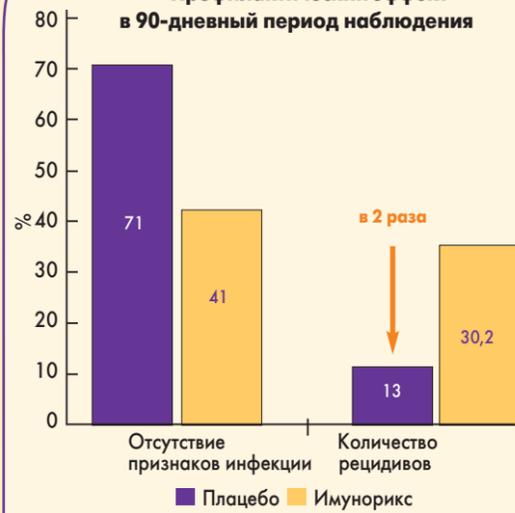


Рис. 10. Стойкое сохранение эффекта через 3 мес после лечения

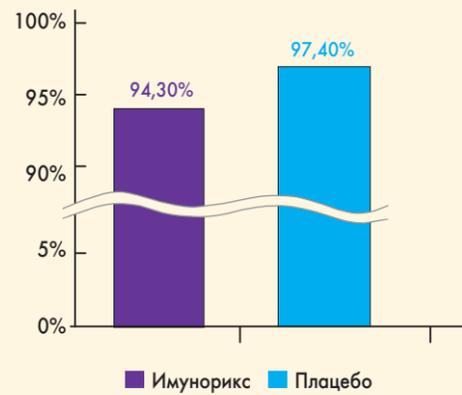


Рис. 11. Количество побочных эффектов на уровне плацебо

Исследование эффективности пидотимода, проведенное в 69 медицинских центрах (748 детей), продемонстрировало, что пидотимод достоверно способствует снижению частоты, тяжести и длительности повторных респираторных инфекций [13]. При назначении 50 детям с рецидивирующими респираторными инфекциями пидотимода или плацебо (в дозе 800 мг/сут в течение 20 дней) нормализация иммунологического индекса (соотношение CD4+/CD8+) происходила только у детей, получавших пидотимод [14]. В работе приведены результаты обследования 671 ребенка: 405 мальчиков и 266 девочек в возрасте от 3 до 14 лет (57% дошкольного возраста и 43% школьников); 77 пациентов были исключены из исследования, т. к. принимали кортизон или системные иммуностимуляторы либо были моложе 3 лет.

В группе принимавших Имунорикс отмечена более низкая частота возникновения рецидивов, чем в группе плацебо, – на 20% меньше. Общее количество инфекционных эпизодов в группе Имунорикса было значительно ниже ($p < 0,01$), чем в группе плацебо (232/309 вспышки против 336/327).

Была обнаружена значительная разница между двумя группами в длительности лихорадочного состояния со средней величиной 1,8-2,8 дня в группе Имунорикса по сравнению с 2,8-3,2 дня в группе плацебо ($p < 0,01$). Таким образом, использование антибиотиков и симптоматических препаратов было существенно ниже у детей, получавших Имунорикс ($p < 0,01$). В ходе исследования было показано, что среднее время до первого эпизода респираторной инфекции в группе плацебо составляет 36 дней по сравнению с группой Имунорикса, в которой к концу 2-го месяца исследования более 50% детей не имели каких-либо признаков рецидивирующих респираторных инфекций ($p < 0,01$). Таким образом, активация защитных реакций организма под воздействием препарата Имунорикс по сравнению с плацебо значительно снизила время отсутствия в школе, так же как и время, проведенное в медицинских учреждениях (рис. 9).

Продолжение на стр. 16.

Имунорикс — инновационный иммуномодулятор мультинаправленного действия. Достоверно доказанная эффективность и безопасность

Продолжение. Начало на стр. 14.

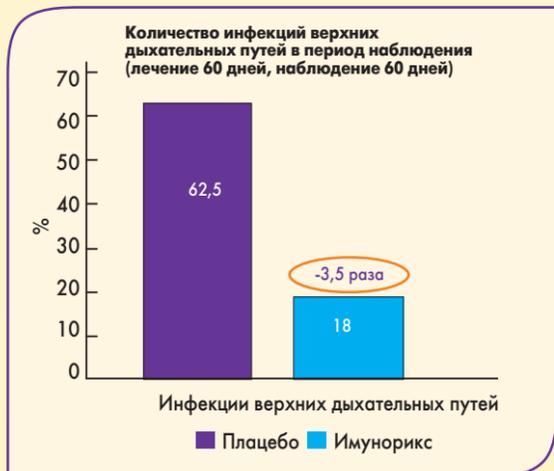


Рис. 12. Снижение количества случаев заболевания инфекциями верхних дыхательных путей в 3,5 раза

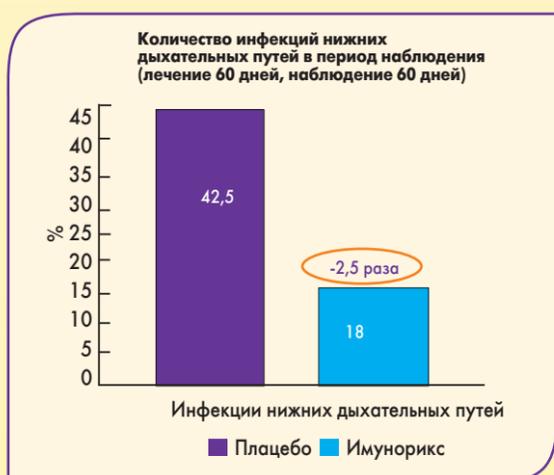


Рис. 13. Снижение количества случаев заболевания инфекциями нижних дыхательных путей в 2,5 раза

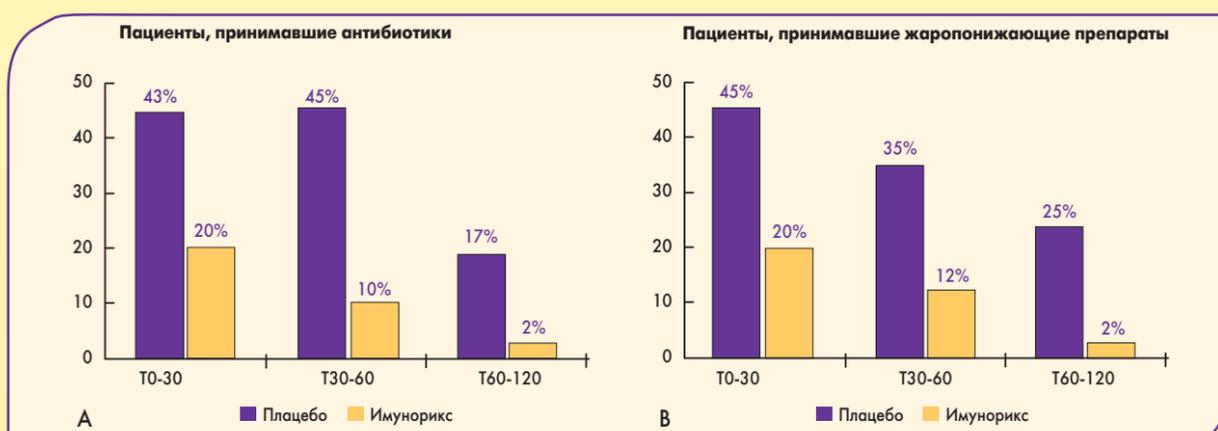


Рис. 14. Соотношение пациентов, принимавших антибиотики (А) и жаропонижающие препараты (Б) во время и после лечения Имунориksom или плацебо

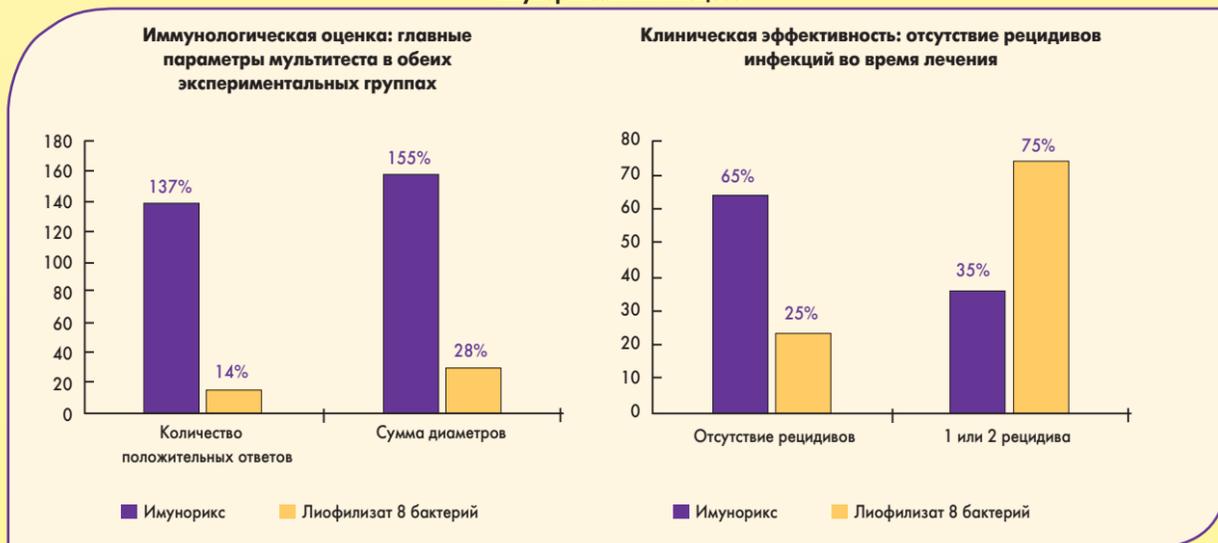


Рис. 15. Соотношение эффективности лечения пациентов Имунориksom и лиофилизатом 8 бактерий

Было отмечено сохранение профилактического эффекта препарата Имунорикс после окончания лечения (рис. 10). В процессе наблюдения никаких признаков инфекции не было отмечено у 71% детей из группы Имунорикса и у 41% детей группы плацебо ($p < 0,01$); кроме того, в группе пациентов, получавших Имунорикс, отмечалось значительно меньшее количество эпизодов респираторной инфекции (13%), чем среди пациентов, получавших плацебо (30,2%).

В период наблюдения частота возникновения симптомов респираторной инфекции у детей в группе Имунорикса была небольшой, длительность периода лихорадки, использование антибиотиков и симптоматических препаратов было существенно ниже.

Критерий, определяющий промежуточный интервал между концом лечения и концом наблюдения (3 мес), подтвердил профилактический эффект препарата: время от окончания лечения до первой вспышки респираторной инфекции составило 65 дней в группе Имунорикса и 19 дней в группе плацебо ($p < 0,01$).

В результате исследования была также показана высокая безопасность препарата: в группе Имунорикса было зафиксировано всего лишь 22 случая легких побочных эффектов, а в группе плацебо — 15. Отмена препарата потребовалась лишь у 3 пациентов из группы Имунорикса и у 1 — из группы плацебо. Контроль за параметрами биохимического анализа крови во всех случаях не показал значительных изменений от исходных показателей. Таким образом, безопасность препарата оценена как хорошая либо отличная у 94,3% детей, получавших Имунорикс, и у 97,4% детей, получавших плацебо (рис. 11).

Метаанализ, проведенный группой мексиканских исследователей, также показал эффективность пидотимода при лечении детей с рецидивирующими респираторными инфекциями [19]. Показано, что при назначении пидотимода (в дозе 800 мг/сут в течение 15 дней, а затем — по 400 мг/сут еще в течение 20 дней) наблюдалось прогрессивное улучшение клиренса респираторного эпителия в течение 9 мес наблюдения [9]. При изучении действия пидотимода у 120 детей в двойном слепом плацебо контролируемом исследовании было показано, что наряду с положительным клиническим эффектом у детей, получавших пидотимод, наблюдалась также и улучшение функциональной активности нейтрофилов крови, что выражалось в усилении нейтрофильного хемотаксиса [12].

Мультицентровое плацебо контролируемое исследование было проведено в двух параллельных группах: Имунорикс и плацебо при условии обоюдной анонимности (слепой метод). Для эксперимента были приглашены часто болеющие дети обоих полов ($n=101$, 53 мальчика и 48 девочек) с респираторными инфекциями в анамнезе, проходившие курс лечения в амбулаторных условиях. Перед началом исследования были отстранены от участия пациенты, которые проходили лечение другими иммуномодуляторами в течение 6 мес, предшествовавших эксперименту, а также пациенты с инфекциями в острой фазе, хроническими заболеваниями или врожденным либо приобретенным иммунодефицитом. И разумеется, были исключены из наблюдения пациенты со злокачественными новообразованиями дыхательных путей.

Детей разделили на две группы, каждый пациент получил предписание принимать ежедневно внутрь Имунорикс 400 мг ($n=52$) или плацебо ($n=49$); плацебо имел такой же внешний вид и вкус, как и препарат Имунорикс. Лечение продолжалось 60 дней, после чего был период наблюдения такой же длительности. Контрольные осмотры пациентов проводились в день начала эксперимента (T0), по прошествии 30 (T30) и 60 дней лечения (T60), далее по истечении двухмесячного периода наблюдения (T120) [3]. Что касается инфекций нижних дыхательных путей, то существенная разница всегда была в пользу препарата Имунорикс. Между первым и вторым месяцем лечения, т. е. в период, когда было обнаружено статистически значимое снижение ($p < 0,05$) заболеваемости инфекциями, в группе Имунорикса показатели были лучше, чем в группе, принимавшей плацебо. Это отличие осталось таким же в период наблюдения, в течение которого только у 16% детей из группы, проходившей терапию препаратом Имунорикс, отмечали инфекции нижних дыхательных путей, а в группе с плацебо таких детей было 42,5% ($p < 0,05$). Также были отмечены аналогичные результаты для инфекций верхних дыхательных путей. В данном случае интересно заметить, что в течение периода наблюдения только у 18% пациентов из группы, получавшей терапию препаратом Имунорикс, были выявлены симптомы инфекций верхних дыхательных путей, а в группе плацебо таких пациентов было 62,5% ($p < 0,01$) (рис. 12, 13).

Что касается процента пациентов, которые вынуждены были принимать антибиотики и/или антипиретики для лечения острых эпизодов респираторных инфекций, возникших в период лечения и в период наблюдения, то разница между двумя группами всегда была значительная. Так, в течение 2 мес после лечения только 2% детей, принимавших Имунорикс, применяли жаропонижающие средства и антибиотики в связи с возникшим эпизодом ОРИ (рис. 14).

В открытом контролируемом проспективном исследовании [4] оценивался иммунотерапевтический эффект, который обеспечивает препарат Имунорикс, на примере пациентов, наблюдаемых в амбулаторных условиях, имеющих в анамнезе частые и рецидивирующие инфекции верхних и нижних дыхательных путей. В исследовании приняли участие 40 пациентов различных возрастов (взрослых и детей) с наличием в анамнезе эпизодов фарингита и/или тонзиллита с высокой температурой не менее 5 раз в год. Все участники были рандомизированы на две группы, первая принимала препарат Имунорикс, вторая — капсулированный препарат лиофилизированных лизатов из 8 бактерий; препараты применялись согласно следующей схеме:

- Имунорикс (пидотимод) — 800 мг в день (взрослый) и 400 мг в день (ребенок) в течение 60 дней;
- капсулированный лиофилизат 8 бактерий: 1 капсула в день по 7 мг (взрослый) или по 3,5 мг/день (ребенок) в течение 10 дней в месяц, всего на протяжении 3 мес.

Контрольные осмотры осуществлялись в первый день исследования и потом 3 мес спустя, что соответствовало 30-му и 20-му дню после прекращения лечения препаратом Имунорикс и капсулированным препаратом лиофилизированных лизатов из 8 бактерий соответственно. Участники проходили осмотр врача и оценку иммунологических характеристик с помощью иммунологических тестов. В ходе исследования оценивалось процентное изменение параметров тестов по сравнению с начальными значениями в обеих группах.

Участники исследования, проходившие курс лечения препаратом Имунорикс, обнаружили значительную динамику в изменении индивидуальных иммунных реакций, чего не наблюдалось в группе, принимавшей капсулированный препарат лиофилизированных лизатов из 8 бактерий. Эти данные подтверждаются статистическим анализом — выявлены статистически достоверные различия между двумя группами.

В группе, проходившей терапию препаратом Имунорикс, наблюдалось значительное увеличение числа и интенсивности

Таблица. Дозы и длительность терапии препаратом Имунорикс

Возраст	Острые инфекции 15 дней	Рецидивирующие инфекции 15-90 дней
	Между приемами пищи	
Дети старше 3 лет	1 фл. 2 раза в день	1 фл. 1 раз в день
Взрослые	2 фл. 2 раза в день	2 фл. 1 раз в день

положительных ответов в Мультипесте: + 137 и + 155% соответственно по сравнению с +14 и +28%, полученными при 3-месячном применении капсулированного препарата лиофилизированных лизатов из 8 бактерий (рис. 15).

У больных с аллергической патологией изучались безопасность и эффективность применения пидотимода у пациентов с atopической бронхиальной астмой (БА). Плацебо или пидотимод назначали по 800 мг 2 раза в день в течение 4 нед. Было показано, что пидотимод не влияет на реактивность бронхов у больных БА. Авторы также отмечают хорошую переносимость препарата [29]. Использование пидотимода у детей, страдающих аллергическим ринитом и/или БА в сочетании с частыми респираторными инфекциями, позволило сократить количество и длительность респираторных инфекций. Обострений аллергических заболеваний за время лечения и наблюдения не отмечалось [22]. Выявлено, что назначение пидотимода снижает экспрессию CD30 на лимфоцитах детей с atopической БА. Известно, что повышение экспрессии CD30 на Т-лимфоцитах ассоциируется с дифференцировкой Т-хелперов по Th2-типу. Таким образом, пидотимод может способствовать нормализации соотношения Th1/Th2-лимфоцитов у больных atopической БА [23]. Также проводились исследования по применению пидотимода у детей с инфекцией мочевой системы, у пациентов с вирусными инфекциями, онкологическими заболеваниями.

Эффективность и безопасность иммуномодулятора Имунорикс доказана в 60 контролируемых рандомизированных клинических исследованиях, проведенных в Европе.

Безопасность (5700 пациентов):

- установлен высочайший профиль безопасности, т. е. частота побочных эффектов была на уровне плацебо;
- более 150 000 пациентов с 1995 г. в Европе – ни одного обращения со значимыми побочными эффектами.

- Достоверно доказано снижение по сравнению с плацебо:
 - длительности заболевания на 33,1% в течение 2 мес лечения;
 - заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей в 2,5 раза;
 - заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей в 3,5 раза;
 - потребности в антибиотиках и жаропонижающих на 40%;
 - длительности лихорадочного состояния на 30%;
 - количества рецидивов в 2,5 раза.

Показано также:

- отсутствие лекарственного взаимодействия;
 - стойкое сохранение эффекта через 3 мес после лечения.
- Препарат эффективен на всех этапах иммунного ответа, как в острую фазу заболевания, так и при длительной иммунотерапии повторных респираторных инфекций.

Следовательно, на рынке Украины появился инновационный иммуномодулятор в уникальной лекарственной форме (раствор для приема внутрь со вкусом лесных ягод) для иммунотерапии рецидивирующих респираторных бактериальных, вирусных и грибковых инфекций у часто болеющих пациентов старше 3 лет и взрослых (табл.), эффективность и безопасность которого соответствуют всем критериям доказательной медицины уровня А. С 1994 г. Имунорикс применяется в Италии. В настоящее время зарегистрирован и применяется в странах Европы, Азии, Северной и Южной Америки. Препарат Имунорикс с успехом применяется в течение двух лет в России, а также коллегами в странах СНГ.

Литература

- Антипкин Ю.Г. із співавторів. Сучасні підходи до діагностики, профілактики рецидивуючих і хронічних бронхітів у дітей. – Київ, 2003. – С.122.
- Бережной В.В. Иммунокоррекция в педиатрии. – Здоров'я України. – 2004. – № 108
- Буржио Г. Р., Марселя Г. Л., Севери Ф. и соавт. Рецидивирующие респираторные инфекции в детском возрасте и иммуномодулирующая активность препарата Имунорикс® (пидотимод). – Arzheim. – Forsch./Drug Res., 44(II), n.12 a, 1994.
- Ди Филиппо С., Варакалли С., Зардо Ф. Имунорикс® (пидотимод) при лечении рецидивирующих тонзиллофарингитов. – Actamed Drug Review, 1995.
- Казмирчук В.Е. Рецидивирующая бронхолегочная патология у детей: ошибки в диагностике и лечении с позиции клинического иммунолога. – Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. Спецвыпуск. – № 5/2. – 2008.
- Намазова Л.С. Новые возможности иммуномодулирующей терапии часто болеющих детей. – Практика педиатра. – №1 – 2008. – С. 78-82.
- Середа Е.В. Бронхиты у детей: современные принципы терапевтической практики. – Фарматека. – 2002. – №11 (62).

- Annoni G., Arosio B., Santambrogio D. et al. Gene Expression for Interleukin-2 and Tumor Necrosis Factor- α in the Spleen of Old Rats under Physiological Condition and during Septic Shock. – Arzheimittelforschung. – 1994; 44 (12A): 1433-1436.
- Aivazis V., Halzimischaal A., Papachristou A. et al. Clinical evaluation and changes of the respiratory epithelium function after administration of Pidotimod in Greek children with recurrent respiratory tract infections. Minerva Pediatr. 2002; 54(4): 315-319.
- Benetti G.P., Ieleni M.T., Passera A. et al. Ex vivo Evaluation of Pidotimod Activity in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Arzheimittelforschung. 1994; 44(12A): 1503-1505.
- Bisetti A., Ciappi G., Bariggi F. et al. Evaluation of the Efficacy of Pidotimod in the Exacerbations in Patients Affected with Chronic Bronchitis. Arzheimittelforschung. 1994; 44(12A): 1499-1502.
- Caramia G., Clemente E., Solli R. et al. Efficacy and Safety of Pidotimod in the Treatment of Recurrent Respiratory Infections in Children. Arzheimittelforschung. 1994; 44(12A): 1480-1484.
- Carredu P. Role of Immunoactivation with Pidotimod in Recurrent Respiratory Infections in Childhood. Arzheimittelforschung. 1994; 44(12A): 1506-1511.
- Carredu P., Mei V., Venturoli V. et al. Pidotimod in the Treatment of Recurrent Respiratory Infections in Pediatric Patients. Arzheimittelforschung. 1994; 44(12A): 1485-1489.
- Byard RW. Forensic issues in Down Syndrome fatalities. J. Forensic issues Log. Med. 2007; 14(18):475-481.
- Ciaccia A., Icerato M.P., Barbera L. et al. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat. Pharmacol. Toxicol. 1994; 74(4-5): 262-266.
- Ciaccia A. Pitodimod Activity against Chronic Bronchitis Exacerbations. Arzheimittelforschung. 1994; 44(12A): 1516-1520.
- Coppi G., Falcone A., Manzardo S. Protective Effects of Pidotimod against Experimental Bacterial Infections in Mice. Arzheimittelforschung. 1994; 44(12A): 1417-1421.
- De Martino et al. The child with recurrent respiratory infections: normal or not? – J. Chemother, 1991, Vol 18, p. 13-18.
- De la Torre Gonzalez C., Pacheco Rios A., Escalante Domingues A.Y. et al. Comparative meta-analysis of immunostimulant agents used in pediatric patients in Mexico. Rev. Allerg. Mex. 2005; 52(1): 25-38.
- Di Marco R., Condorelli F., Girardello R., et al. Increased rate of survival in Streptococcus pneumoniae – infected rats treated with the new immunomodulator Pidotimod. Scand. J. Infect. Dis.1992; 24(6): 82-83.
- Dianzani C., Colangelo D., Tonso E. et al. In vivo Antiviral Effects of Pidotimod. Arzheimittelforschung. 1994; 44 (12A): 1431-1433.
- Gourgiotis D., Papadopulos N.G., Bossios A. et al. Immune modulator pidotimod decreases the in vitro expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopical asthmatic and normal children. J. Asthma. 2004; 41(3): 285-287.
- Latza U., Davis S., Wilhelm D. et al. Soluble cytokine receptor CD30 in atopical disorders: a case-control study. Clin. Exp. Allergy. 1999; 29(1): 97-104.
- Maillard F. Introductory Overview. Arzheimittelforschung. 1994; 44 (12A):1399-1401
- Migliorati G., DiAdamio L., Coppi G. et al. Pidotimod stimulates natural killer activity and inhibits thymocyte cell death. Immunopharmacol Immunotoxicol, 1992; 14(4): 737-748.
- Passali D., Calearo C., Conticello S. Pitodimod in the Management of Recurrent Pharyngotonsillar Infections in Childhood. Arzheimittelforschung. 1994; 44(12A): 1511-1516.
- Pozzi E., Dolatti A., Orlandi O. et al. Pidotimod in the Treatment of Patients Affected by Bacterial Exacerbations of Chronic Bronchitis. Arzheimittelforschung. 1994; 44(12A): 1495-1498.
- Taramelli D., Malaborda M.G., Basilio N. et al. Effects of Pidotimod on Macrophage Functions in Methylprednisolone-treated Mice. Arzheimittelforschung. 1994; 44(12A):1425-1430.
- Vargas Correa J.B., Espinosa Morales S., Bolanos Ancona J.C. et al. Pidotimod in recurring respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions. Rev. Alerg. Mex. 2002; 49(2): 27-32.



ИМУНОРИКС - ИННОВАЦИОННЫЙ ИМУНОМОДУЛЯТОР

- Мультинаправленное действие
- Достоверно доказанная эффективность и безопасность

Достоверно доказано снижение по сравнению с плацебо*:

- Длительности заболевания на 33,1% в течение 2-х месяцев лечения
- Заболеваемости инфекциями нижних дыхательных путей в 2,5 раза
- Заболеваемости инфекциями верхних дыхательных путей в 3,5 раза
- Потребности в антибиотиках и жаропонижающих на 40%
- Длительности лихорадочного состояния на 30%
- Количества рецидивов в 2,5 раза

- Отсутствие лекарственного взаимодействия
- Стойкое сохранение эффекта через 3 мес после лечения

Промотируется согласно лицензии Polichem S.A.

ИММУНОКОРРЕКЦИЯ:

- бактериальных
- грибковых
- вирусных

инфекций верхних и нижних дыхательных и мочевыводящих путей для взрослых и часто болеющих детей старше 3 лет



**Впервые
в Украине**

Эффективен:

- в острой фазе заболевания
- при длительной иммунотерапии повторных респираторных инфекций



**Solvay
Pharmaceuticals**

Адрес представительства в Украине:
04114 г. Киев, ул. Вышгородская, 63.
т. (044) 224-53-00, 224-53-02, 224-53-03;
www.solvay-pharma.com.ua

*Пасали Д. с соавт., ORL. Ped., Том V, №3, 1994
Ди Филиппо К. с соавт., Actamed Drug Review, 1995
Буржио Г.Р. с соавт., Arzheim.Forscy./Drug Res., 1994, 44(II), 12a.
Каредду с соавт., 1994.