

# Выбор иммуностимулятора для профилактики повторных эпизодов острых респираторных инфекций у детей

## Клинический случай

На прием к врачу обратилась мама 4-летней Софии. Год назад, в сентябре, девочка начала посещать детский сад и с тех пор примерно раз в месяц переносит острую инфекцию респираторного тракта (ОИРТ). Скоро Софии предстоит второй год в детском саду. Ее мама, одинокая женщина, работающая в сфере торговли, не имеет возможности сидеть с девочкой дома. Переживая относительно возможности новых эпизодов ОИРТ, она спрашивает своего врача о том, можно ли для их профилактики назначить иммуностимулятор.

**Клинический вопрос:** существуют ли на сегодня доказательства того, что профилактическое применение иммуностимуляторов по сравнению с терапией плацебо у детей дошкольного и школьного возраста снижает частоту ОИРТ, и если снижает, то насколько?

В эру доказательной медицины основой для принятия решений о назначении того или иного терапевтического либо диагностического вмешательства являются результаты систематических обзоров и метаанализов клинических исследований. Метаанализ – популярная в медицине методика, позволяющая объединить результаты ряда исследований для проверки одной или нескольких гипотез. Тем не менее более четкую картину относительно эффективности, которой можно ожидать от назначенного препарата, зачастую можно получить, дополнительно проанализировав результаты исследований, максимально приближенных к конкретной клинической ситуации. В настоящей работе мы попытаемся научно обоснованно ответить на поставленный выше вопрос, используя оба подхода.

В систематическом обзоре и метаанализе Verbeek и соавт. (2001) установили, что иммуностимуляторы значительно (на 42,7%) снижают относительный риск ОИРТ. Авторы отмечают, что хорошее методологическое качество (оценка Jadad  $\geq 3$ ) имели только 5 исследований, 3 из которых проводились с препаратом Бронхо-Мунал® (ОМ-85).

В более позднем метаанализе D.R. Navago и соавт. (2006) пришли к заключению, что по сравнению с плацебо иммуностимуляторы снижают относительный риск ОИРТ на 39,7%. Тем не менее качество большинства исследований, включенных в метаанализ, было расценено авторами как низкое.

На основании результатов вышеуказанных метаанализов становится понятным, что иммуностимуляторы оказывают благоприятный эффект, однако неясно, какой препарат обладает самой высокой эффективностью. Чтобы это выяснить, обратимся

к результатам другого метаанализа, проведенного Gonzales и соавт. (2005). В этой работе при изучении сравнительной эффективности разных иммуностимуляторов, в частности, было установлено следующее:

- все исследования с подтипом были опубликованы в одном номере германского журнала;
- только 4 исследования, причем все – с препаратом Бронхо-Мунал® (ОМ-85), были опубликованы в научных журналах с фактором влияния (impact factor)  $> 1$ ;
- наиболее эффективным иммуностимулятором является препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85), статистически значимо снижающий частоту ОИРТ.

В 2010 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ исследований препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85) в профилактике рецидивирующих ОИРТ у детей (U.B. Schaad, 2010). Как отмечает в своих выводах профессор Шаад, метаанализ показал, что препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) значительно снижает частоту повторных ОИРТ в широкой популяции детей, при этом защитный эффект сильнее выражен у пациентов с повышенным риском ОИРТ.

Впоследствии с препаратом Бронхо-Мунал® (ОМ-85) было проведено множество других исследований, не включенных в вышеуказанные метаанализы. Например, в рандомизированном двойном слепом плацебо контролируемом исследовании Razi и соавт. (2010) продемонстрировали, что у детей дошкольного возраста препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) статистически значимо снижает частоту эпизодов свистящего дыхания на 30% и частоту ОИРТ на 37%.

Ниже представлены основные результаты наиболее качественных, с нашей точки зрения, исследований препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85), из которых можно почерпнуть важную информацию для ответа на поставленный клинический вопрос.

## Основные результаты наиболее качественных исследований препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85) в профилактике ОИРТ у детей

### Collet et al., *Pediatr Infect Dis J* 1993 (6)

**Пациенты.** Дети в возрасте от 6 до 36 мес (n=423), посещающие детский сад. Целью исследования было установить, можно ли путем стимуляции неспецифического иммунитета снизить частоту ОИРТ. ОИРТ определяли как острые респираторные симптомы, продолжавшиеся не менее 2 дней и требовавшие лечения.

**Терапия.** Препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) или плацебо, по 1 капсуле в день в течение 10 дней в месяц на протяжении 3 мес. Период наблюдения – 3 мес на фоне лечения и последующие 4,5 мес без лечения.

**Результаты.** Первичная конечная точка: в группе активной терапии риск  $\geq 4$  эпизодов инфекции верхних дыхательных путей (ИВДП) снижался незначительно по сравнению с группой плацебо (26,7 vs 33,8%). Однако анализ подгрупп показал, что на протяжении 3 мес лечения  $> 3$  эпизодов ОИРТ регистрировались у 18,3% пациентов группы плацебо и у 9,5% детей, получавших препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85); снижение абсолютного риска на 8,8%,  $p < 0,05$ ; NNT=11,3.

### Jara-Perez et al., *Clin Ther* 2000 (8)

**Пациенты.** Девочки (n=200) в возрасте от 6 до 13 лет (средний возраст –  $9,8 \pm 1,9$  года), проживающие в детском доме, которые за последние 6 мес до включения в исследование перенесли не менее 3 эпизодов ОИРТ (ИВДП или инфекции нижних дыхательных путей – ИНДП). Под ИВДП понимали наличие  $\geq 1$  из следующих признаков: ринорея, боль в горле или

кашель в отсутствие признаков ИНДП в течение  $\geq 48$  ч. ИНДП определяли как наличие  $\geq 1$  из таких признаков: хрипы или крепитация, свистящее дыхание (визинг), стридор, частота дыхания  $> 50$  в минуту, цианоз, втяжение межреберных промежутков в течение  $\geq 48$  ч. Отит определяли как ушную боль с эритемой и умеренными изменениями барабанной перепонки по данным пневматической отоскопии.

**Терапия.** Препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) или плацебо, по 1 капсуле в день в течение 10 дней в месяц на протяжении 3 мес. Период наблюдения – 3 мес на фоне лечения и последующие 3 мес без лечения.

**Результаты.** Среднее количество эпизодов ОИРТ в группе активной терапии составило 1 vs 3 в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Менее 3 эпизодов ОИРТ имели 20% пациентов группы плацебо и 80% девочек, получавших препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85); снижение абсолютного риска на 60%,  $p < 0,001$ ; NNT=2.

### Gutierrez-Tarango et al., *Chest* 2001 (9)

**Пациенты.** Дети в возрасте от 1 до 12 лет (n=54), относящиеся к группе часто болеющих (в среднем 12 эпизодов ОИРТ в год). ИВДП определяли как наличие насморка, боли в горле и/или кашля. Определение ИНДП включало наличие крепитирующих хрипов, свистящего дыхания, стридора и/или цианоза на протяжении 48 ч. Отит диагностировали при наличии боли в ухе в сочетании с эритемой и характерными изменениями барабанной перепонки по данным отоскопии.

**Терапия.** Препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) или плацебо, по 1 капсуле в день в течение 10 дней на протяжении 3 мес с повторным курсом через 6 мес.

**Результаты.** Частота ОИРТ в год на 1 ребенка составила 5 в группе активной терапии vs 8 в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Менее 5 эпизодов ОИРТ наблюдалось у 30% пациентов группы плацебо и у 70% детей, получавших препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85); снижение абсолютного риска на 40%,  $p < 0,001$ ; NNT=2,5.

### Schaad et al., *Chest* 2002 (10)

**Пациенты.** Дети в возрасте от 3 до 8 лет (n=232), переносившие за год  $> 3$  эпизодов ОИРТ (ИВДП). Под ИВДП понимали наличие по крайней мере одного из следующих симптомов: ринит, фарингит, кашель, охриплость, температура тела  $\geq 38,5$  °C.

**Терапия.** Препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) или плацебо, по 1 капсуле в день в течение 1 мес, затем с 3-го по 5-й месяц по 1 капсуле в день на протяжении 10 дней в месяц. Общая продолжительность исследования – 6 мес.

**Результаты.** На протяжении 6 мес частота ОИРТ в группе активной терапии составила 2,1 vs 2,5 в группе плацебо ( $p < 0,05$ ). После поправки на количество фебрильных эпизодов за прошлый год оказалось, что протекторный эффект препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85) у детей с  $> 6$  ОИРТ в год проявлялся сильнее (-0,56 ОИРТ), чем у пациентов с 2-5 ОИРТ в год (-0,28 ОИРТ). В первые 5 мес исследования,

т. е. на протяжении приема препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85), доля детей с  $> 3$  эпизодами ОИРТ составила 25,6% в группе активной терапии vs 40,4% в группе плацебо ( $p < 0,05$ ; NNT=7). В конце 6-го месяца наблюдения соответствующие показатели составили 35,9 vs 46,5% (разница незначима).

### Razi et al., *JACI* 2010 (17)

**Пациенты.** Дети в возрасте от 1 до 6 лет (n=75) с рецидивирующим свистящим дыханием.

**Терапия.** Препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) или плацебо, по 1 капсуле в день 10 дней в месяц на протяжении 3 мес подряд. Наблюдение продолжалось 12 мес.

**Результаты.** У детей, получавших препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85), отмечено снижение частоты эпизодов свистящего дыхания. Кумулятивная разница по этому показателю между группами составила 2,18 эпизода на 1 ребенка в год (снижение относительного риска в группе, принимавшей препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85), на 37,9%;  $p < 0,001$ ). Продолжительность каждого эпизода свистящего дыхания была в среднем на 2 дня меньше в группе активной терапии по сравнению с соответствующим показателем в группе плацебо ( $p < 0,001$ ). Общее количество эпизодов ОИРТ на 1 пациента:  $5,31 \pm 1,79$  в группе, принимавшей препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85), vs  $7,75 \pm 2,68$  в группе плацебо (среднее снижение – 2,44; 95% доверительный интервал от -3,50 до -1,36; снижение относительного риска на 31,4%;  $p < 0,001$ ).

## Заключение

Препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85) – иммуностимулятор, который на сегодня обладает самой внушительной доказательной базой и наиболее высокой эффективностью. Результаты систематических обзоров и метаанализов, безусловно, являются лучшим свидетельством эффективности и безопасности препарата. Тем не менее клиническая значимость этих результатов может меняться в зависимости от условий, в которых проводились конкретные исследования. Клиническая ситуация у Софии более всего близка к исследованию Schaad и соавт. (2002):  $> 3$  эпизодов ОИРТ у 25,6% детей, принимавших препарат Бронхо-Мунал® (ОМ-85), vs 40,4% пациентов группы плацебо (снижение абсолютного риска на 14, 8%; показатель NNT, т. е. количество пациентов, которым

необходимо назначить лечение для предотвращения 1 случая ОИРТ, равен 7). Кроме того, результаты исследования Schaad и соавт. (2002) и Collet и соавт. (1993) указывают на то, что протекторный эффект препарата Бронхо-Мунал® (ОМ-85) сильнее всего проявляется у часто болеющих детей, т. е. именно в той популяции, к которой относится наша маленькая пациентка.

Список литературы находится в редакции. Статья печатается в сокращении.

*Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2011; 43 (5): 157-161.

Перевел с англ. Алексей Терещенко