



ГБОУ ВПО «РНИМУ
им. Н.И. Пирогова»
Минздравсоцразвития
России, кафедра
клинической
функциональной
диагностики ФУВ

Новый иммуномодулятор Имунорикс: опыт применения для лечения и профилактики рецидивов

Д.м.н., проф. М.С. САВЕНКОВА, к.м.н. А.А. АФАНАСЬЕВА

Назначение иммуномодуляторов позволяет сократить частоту эпизодов обострения, продолжительность основных клинических симптомов, сроки пребывания в стационаре. Одним из наиболее эффективных и безопасных иммуномодуляторов, обладающих мультинаправленным действием на вирусные, бактериальные и грибковые инфекции, является пидотимод (Имунорикс). В статье приводится обзор клинических исследований, которые обосновывают необходимость применения пидотимода в лечении и профилактике ЛОР-заболеваний.

В последние годы возросло значение роли иммунной системы в лечении детей с различными острыми и хроническими заболеваниями инфекционного и неинфекционного характера, особенно в создании поствакцинального иммунитета, профилактике заболеваний у детей с частыми рецидивирующими заболеваниями ЛОР-органов и респираторного тракта. Нередко именно назначение иммунотропных лекарственных средств может стать решающим фактором в успешном результате терапии.

Условно методы воздействия на иммунную систему можно разделить на специфические и неспецифические. Специфические методы включают вакцинацию и введение специфических иммуноглобулинов и сывороток. Неспецифические методы базируются на изменении исходного состояния – иммунокоррекции, которая может проводиться практически в любом возрасте и подчас является единственным способом предупреждения и лечения многих болезней [1]. Под иммунным ответом в широком смысле понимают всю со-

вокупность защитных реакций иммунной системы организма, направленных на ограничение распространения и элиминацию возбудителя инфекции. Нормальное функционирование иммунной системы связано с балансом Т-лимфоцитов-хелперов: Th1, осуществляющих клеточный ответ, и Th2, способствующих антителообразованию. Особенность клинического течения инфекции зависит от природы возбудителя и характера иммунитета [2, 3]. Большинство инфекций успешно разрешаются при иммунном ответе смешанного типа, включающего клеточную и гуморальную форму. В ФГБУ «НИИ детских инфекций» ФМБА России (Санкт-Петербург) был изучен характер иммунного ответа у детей с различными инфекционными заболеваниями. В результате было сделано заключение о том, что универсального типа иммунного ответа для всех инфекций не существует. Для одних заболеваний оптимален баланс между клеточным и гуморальным иммунитетом, для других – эффек-



тивная защита и элиминация инфекционного агента достигаются трансформацией Т-хелперного ответа в сторону Th1 или Th2 [3]. На сегодняшний день при лечении детей особенно актуален один из основных постулатов медицины – «не навреди». Это как нельзя более точно относится к назначению иммунных препаратов. Нередко неправильный выбор иммуномодуляторов может приводить к необратимым аутоиммунным, хроническим, аллергическим последствиям. Необоснованное назначение иммуномодуляторов, отсутствие достаточной доказательной базы, неоправданно широкое их применение значительно снижают безопасность иммунокорригирующей терапии и подрывают основы одного из самых перспективных направлений современной клинической медицины [1].

В настоящее время в педиатрической практике для коррекции выявленных иммунных нарушений применяется большое количество иммуномодулирующих препаратов разнонаправленного действия. Иммуномодуляторы – это лекарственные вещества, обладающие иммуностимулирующей, в терапевтических дозах восстанавливающие функции иммунной системы [4]. В последние годы была доказана терапевтическая эффективность различных иммуномодуляторов, в том числе бактериальных лизатов, синтетических аналогов компонентов бактерий, регуляторных пептидов. Назначение иммуномодуляторов позволяет сократить эпизоды обострения, продолжительность основных клинических симптомов, сроки пребывания в стационаре.

Основными показаниями для назначения иммуномодуляторов являются [5]:

- склонность к упорно текущим инфекционно-воспалительным заболеваниям;
- частые рецидивирующие заболевания;
- резистентность к лечению традиционными средствами;

- наличие заболеваний, вызванных внутриклеточной, герпесвирусной, условно-патогенной микрофлорой;

- наличие множественной устойчивости к этиотропным средствам.

Учитывая перечисленные позиции, необходимость назначения иммуномодуляторов у детей с частыми рецидивирующими респираторными заболеваниями при хронической респираторной патологии очевидна.

Особые затруднения в лечении испытывают врачи при лечении часто болеющих детей (ЧБД). Часто болеющий ребенок – это ребенок с повторной или рецидивирующей респираторной вирусной, бактериальной или смешанной инфекционной патологией ЛОР-органов (аденоидит, отит, тонзиллит), верхних (ларингит) или нижних (трахеит, бронхит, пневмония) дыхательных путей, развивающейся на фоне дисфункции иммунитета или неадекватного лечения острого респираторного заболевания, с повышенным риском развития местных гнойных, системных воспалительных и функциональных легочных и сердечно-сосудистых осложнений [6]. Данное определение учитывает не только частоту респираторных заболеваний, но и те функциональные изменения со стороны иммунной и других систем, которые наиболее часто выявляются у детей.

Известно, что некоторые вирусы, внутриклеточные возбудители, бактерии (респираторно-синтициальный вирус, аденовирус, хламидии, микоплазмы, гемофильная палочка, герпесвирусы, грибки), длительно персистируя в организме, вызывают дисфункцию иммунной системы, что становится причиной хронизации заболеваний. В настоящее время педиатры все чаще сталкиваются с микст-инфекцией у детей. Кроме того, вслед за инфицированием вышеперечисленными возбудителями активируется эндогенная микрофлора

ротоглотки (стрептококки, золотистый стафилококк, грибы рода кандиды, нейссерии, грамотрицательная микрофлора).

Таким образом, особого внимания заслуживают иммунные препараты, обладающие мультинаправленным действием на вирусные, бактериальные и грибковые инфекции. К таким препаратам относится пидотимод (Имунорикс), включенный в классификацию ВОЗ в качестве эффективного и безопасного иммуномодулятора для лечения и профилактики рецидивов рес-

Пидотимод (Имунорикс) включен в классификацию ВОЗ в качестве эффективного и безопасного иммуномодулятора для лечения и профилактики рецидивов респираторных заболеваний у детей и взрослых.

пираторных заболеваний у детей и взрослых. Стоит особенно подчеркнуть, что большинство иммуномодуляторов назначается в остром периоде для лечения и не назначается для профилактики. Имунорикс же может применяться как в остром периоде, так и для профилактики рецидивов различных заболеваний (как бронхолегочной, так и мочевыделительной системы).

Препарат относится к синтетическим иммуномодуляторам пептидной структуры. Основное иммунологическое воздействие Имунорикса связано со стимуляцией выработки гамма-интерферона и секреторного IgA; нормализацией баланса между Т-хелперами и Т-супрессорами; усилением хемотаксиса и фагоцитоза, увеличением пролиферации лимфоцитов. Одно из уникальных достоинств Имунорикса заключается в его влиянии на дендритные клетки, которые играют в инфекционном процессе очень важную роль. Дендритные клетки – это



клетки костномозгового происхождения, локализующиеся в лимфоидных органах и барьерных тканях. К ним относятся клетки Лангерганса, интердигитальные клетки, расположенные в лимфоузлах и тимусе. Они способны перерабатывать антигены и предоставлять их Т-хелперам. Было доказано положительное профилактическое и лечебное воздействие Имунорикса (на основе многочисленных экспериментальных данных) на вирус гриппа, простого герпеса, папилломы человека. Положительный терапевтический эффект Имунорикса был подтвержден большим количеством контролируемых исследований (более 60), в которых приняли участие более чем 3200 пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными заболеваниями. В европейских странах имеется более продолжительный опыт лечения Имунориksom (с 1990-х гг.) по сравнению с Россией (с 2008 г.).

Основное иммунологическое воздействие Имунорикса связано со стимуляцией выработки гамма-интерферона и секреторного IgA; нормализацией баланса между Т-хелперами и Т-супрессорами; усилением хемотаксиса и фагоцитоза, увеличением пролиферации лимфоцитов.

Режим назначения Имунорикса (для лечения): детям от 3 до 12 лет – 400 мг два раза в сутки вне приема пищи; детям старше 12 лет и взрослым – 800 мг два раза в сутки. В острой стадии инфекции Имунорикс рекомендуется принимать с первых признаков и симптомов заболевания. При назначении Имунорикса для профилактики рецидивов рекомендуется доза в два раза меньше. В основных зарубежных плацебоконтролируемых исследованиях, в которых изучалась эффективность лечения Имунориksom,

показано снижение частоты респираторных заболеваний верхних и нижних дыхательных путей (в 2,5–3,5 раза) и продолжительности обострений [7, 8]. Применение Имунорикса способствовало значительному уменьшению частоты назначения антибактериальных препаратов [9]. В двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях А. Ciaccia (1994) и R. Cogo (1993) у 600 больных с хроническим бронхитом было доказано, что в результате приема Имунорикса число обострений сокращалось на 35% за счет продукции секреторного IgA, улучшения цилиарной функции эпителия. Нормализация мукоцилиарного транспорта происходила только в группе детей, получавших Имунорикс [8, 9]. Иммунологическими исследованиями доказана роль Имунорикса в нормализации функций Т-клеток у больных с хроническим бронхитом и хронической обструктивной болезнью легких. Имунорикс хорошо переносится, частота развития нежелательных реакций при его приеме почти такая же, как при приеме плацебо. Исследования по изучению токсических свойств препарата при пероральном и парентеральном введении Имунорикса в эксперименте у собак и крыс в дозах, превышающих в 40–50 раз максимальную суточную дозу, показали низкую токсичность препарата. У Имунорикса не было выявлено лекарственного взаимодействия с другими лекарственными средствами, даже при одновременном приеме с антибиотиками [10]. Продолжительность курса лечения Имунориksom была изучена в ряде исследований и варьировала от 15–30 до 60–90 дней. Длительность приема зависела от целей и задач (лечебной, профилактической или их сочетания) основного заболевания. Наиболее оптимальным по продолжительности был признан 30-дневный курс лечения, 15-дневного курса, по некоторым данным, недостаточно для получения иммунореабилитирующего эффекта.

В работе А.В. Караулова (2010) при лечении острых и хронических бронхитов признана эффективной следующая схема назначения Имунорикса: 15 дней в лечебной дозировке с переходом на профилактический режим от 30 до 60 дней. В результате после курса лечения на протяжении последующих 4 месяцев у 80% пациентов не отмечалось рецидивов заболевания [1].

Профилактическая эффективность Имунорикса была доказана в совместном открытом контролируемом клиническом исследовании Научно-исследовательского института детских инфекций ФМБА (Санкт-Петербург) и Научного центра здоровья детей РАМН (Москва). Показана эффективность и безопасность 4-недельного курса Имунорикса при его профилактическом применении при респираторных заболеваниях у 20 ЧБД. Продолжительность наблюдения составила 6 месяцев. В результате исследования отмечено снижение заболеваемости в 1,7 раза, снижение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-8, что, безусловно, свидетельствовало о выраженном иммуномодулирующем действии Имунорикса [11].

О профилактической эффективности Имунорикса говорится в работе И.Н. Лупан и соавт. (2011). Исследования проводились на базе ГБОУ ВПО «УГМА» Минздравсоцразвития России (Екатеринбург). Под наблюдением находилось 300 детей с рецидивирующими респираторными заболеваниями. Результаты исследования показали быстрое купирование симптомов острой респираторной инфекции, эрадикацию возбудителей (вирусов и бактерий). 48,2% пациентов, получавших Имунорикс, в случае развития заболевания не нуждались в назначении антибиотиков, также было зарегистрировано уменьшение потребности в жаропонижающих препаратах. Срок выздоровления сокращался с 14 до 5–7 дней [12]. В научном исследовании, проведенном авторами из ГБОУ ВПО



Исследования по изучению токсических свойств Имунорикса при пероральном и парентеральном введении в эксперименте у животных в дозах, превышающих в 40–50 раз максимальную суточную дозу, показали низкую токсичность препарата. Не было выявлено лекарственного взаимодействия Имунорикса с другими лекарственными средствами, даже антибиотиками.

«РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России (2008), изучалась безопасность и эффективность иммуностимулирующего эффекта у 60 детей в возрасте от 3 до 14 лет с острым и рецидивирующим стенозирующим ларинготрахеобронхитом (крупом) при 15-дневном курсе лечения. Были получены положительные результаты, касающиеся динамики основных клинических симптомов, эрадикации бактериальных патогенов (в 73% случаев), улучшения микробиоценоза ротоглотки, а также сокращения сроков антибактериальной терапии [13]. В качестве продолжения настоящего исследования авторами было проведено лечение Имунориksom детей с бронхообструкцией с положительным результатом [14]. В аналогичной работе (2010) изучалась продолжительность клинических симптомов у детей с бронхообструктивным синдромом, получавших Имунорикс в течение 14 дней. В результате наблюдения (в течение 1 года) после проведенного курса лечения полностью отсутствовали эпизоды бронхообструкции. Однако было отмечено, что у детей, которым был назначен курс терапии более длительно (1,5–2 месяца), результаты были лучше. В иммунологическом статусе у наблюдаемых детей выявлено достоверное снижение уровней цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-8, ИФН-гамма) и повышение уровня IgA [15]. В Италии в последние годы также были продолжены исследования

по Имунориксу. В исследовании (2008) приняли участие 120 пациентов, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями. Исследование проводилось в 2 этапа: в период обострения респираторной инфекции (первые 15 дней с момента включения в исследование) и в период поддерживающей терапии (последующие 60 дней). У пациентов, принимавших Имунорикс, статистически значимо снижалось число рецидивов. Авторы подчеркивают важность этого показателя, поскольку в результате уменьшается подверженность больных воздействию инфекционных агентов. Кроме того, сокращение курса антибиотикотерапии позволяет снизить риск возникновения резистентности у штаммов бактерий и развития реакций гиперчувствительности, а также положительным образом сказывается на стоимости лечения [16].

Целью другого итальянского контролируемого исследования было сравнение эффективности иммунотерапии для предупреждения рецидивов тонзиллофарингитов в двух параллельных группах пациентов. В исследование было включено 40 пациентов – взрослых и детей, которые в течение последнего года перенесли не менее 5 эпизодов острой инфекции орофарингеальной зоны, протекавших с высокой температурой. Пациенты были рандомизированы на две группы: 1-я получала лечение препаратом пидотимод

(Имунорикс); 2-я – препарат, содержащий лиофилизат восьми бактерий. Через 90 дней от начала терапии в 1-й группе было отмечено более выраженное, чем во 2-й, увеличение параметров иммунологической реактивности (оценивались результаты провокационного теста multitest). Кроме того, в период наблюдения в группе пациентов, получавших Имунорикс, была достоверно ниже и частота рецидивов инфекций. Толерантность и приверженность проводимому лечению были хорошими в обеих группах [17].

Представляет также интерес исследование итальянских коллег, которое было проведено у 60 детей в возрасте от 2 до 8 лет с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей на фоне антибиотикотерапии. Результаты исследования достоверно показали, что Имунорикс усиливает иммунный ответ путем активации хемотаксиса и фагоцитоза полиморфно-ядерных лейкоцитов, что приводит к быстрому клиническому выздоровлению и элиминации возбудителей из организма, подтвержденной лабораторными исследованиями. Сокращались продолжительность антибактериальной терапии и время пребывания в стационаре. У пациентов, получавших Имунорикс, отмечено статистически значимое снижение вероятности обострений, что обуславливает уменьшение антибактериальной нагрузки на ребенка, снижение риска возникновения устойчивых штаммов и развития аллергических ре-

Было доказано положительное профилактическое и лечебное воздействие Имунорикса (на основе многочисленных экспериментальных данных) на вирусы гриппа, простого герпеса, папилломы человека.



акций. Применение Имунорикса при обострениях было столь же эффективно, как и при острых заболеваниях. Учитывая отсутствие изменений гематологических и биохимических параметров при приеме Имунорикса, авторами был сделан вывод, что профиль безопасности и эффективности препарата допускает его длительный прием. Таким образом, исследование показало, что Имунорикс – клинически эффективный, безопасный и хорошо переносимый препарат для лечения пациентов с рецидивирующими инфекциями мочевыводящих путей [18].

Оториноларингологами (М.Р. Богомилский и соавт., 2010) было инициировано исследование, в котором лечение Имунориksom получали 140 детей с острым паратонзиллитом, у которых было выявлено снижение иммунитета на уровне небных миндалин. В группе детей, получавших Имунорикс, у 87% пациентов уже на 2–3-и сутки отмечалось

Положительный терапевтический эффект Имунорикса был подтвержден большим количеством контролируемых исследований (более 60), в которых приняли участие более чем 3200 пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными заболеваниями.

улучшение самочувствия, снижение температуры тела до нормальных цифр, уменьшение отека в области паратонзиллярной клетчатки [19].

Как уже было сказано, особую сложность для педиатров представляет категория ЧБД, поскольку у этой группы детей происходит инфицирование сразу несколькими возбудителями, требующее своевременного лечения. Таким образом, для лечения данного контингента детей необ-

Лечение Имунориksom позволило не только в значительной степени сократить частоту эпизодов респираторных заболеваний, но и способствовало уменьшению количества детей с серопозитивными реакциями либо полному выздоровлению детей от инфекций.

ходимо соблюдение ряда обязательных требований:

- определение основных возбудителей (герпесвирусов, внутриклеточных возбудителей) на основе высокочувствительных серологических методов;
- исследование интерфероновом статусе и определение чувствительности к иммуномодуляторам;
- динамическое наблюдение за ребенком с частыми респираторными заболеваниями в течение 1 года;
- назначение этиотропных препаратов (антибактериальных или противовирусных);
- выбор адекватного иммуномодулятора.

В ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздравсоцразвития России совместно с врачами поликлиники «ОАО Газпром» была проведена оценка интерфероновом статусе, чувствительности к Имунориксу и эффективности препарата у 25 ЧБД в возрасте от 4 до 12 лет. Результаты исследования позволили определить дефектность системы интерферона в виде приобретенной недостаточности у ЧБД (снижение продукции ИФН-альфа и, в большей степени, ИФН-гамма). В ходе исследования была определена высокая чувствительность к Имунориксу у 75% детей. После 15-дневного курса лечения, к концу периода наблюдения (через 1 год) у большинства детей происходила нормализация показателей интерфероновом статусе, тогда как в группе контроля оставались сниженными уровни ИФН-альфа (в 2 раза) и ИФН-гамма (в 7,5 раз). Лечение Имунориksom позволило не только в значительной степени сократить частоту

эпизодов респираторных заболеваний, но и способствовало уменьшению количества детей с серопозитивными реакциями либо полному выздоровлению детей от инфекций (внутриклеточных, герпесвирусных и смешанных) [20].

Таким образом, учитывая результаты исследований, проведенных по изучению эффективности Имунорикса как у нас в стране, так и за рубежом, можно сделать следующие выводы.

1. Имунорикс может назначаться у детей и взрослых с острыми, рецидивирующими, хроническими заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, а также при обструктивных заболеваниях (круп и обструктивном бронхите).
2. Имунорикс оказывает положительное терапевтическое влияние у взрослых и детей с ЛОР-патологией (тонзиллофарингитами, паратонзиллитами).
3. Доказана эффективность назначения Имунорикса при заболеваниях мочевыводящих путей.
4. Выявлена клиническая, иммунологическая эффективность Имунорикса в качестве профилактического и лечебного средства при частых респираторных инфекциях.
5. Имунорикс способствует сокращению эпизодов респираторных заболеваний, снижая бактериально-вирусную нагрузку на организм.
6. Важно, что Имунорикс восстанавливает только поврежденные звенья иммунитета, может назначаться одновременно с антибактериальными препаратами и не вызывает аллергических и токсических реакций. ☺