

Дж. Карамиа, Е. Клементе, Р. Соли, В. Мэй, Р. Кера, В. Карнелли, В. Вентуроли, А. Корзини

Кафедра детской гематологии, Миланский университет, Италия

Эффективность и безопасность препарата пидотимод при лечении рецидивирующих респираторных инфекций у детей

В ДВОЙНОМ СЛЕПОМ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОМ МНОГОЦЕНТРОВОМ ИССЛЕДОВАНИИ, ПРОВЕДЕННОМ С УЧАСТИЕМ 120 ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕЦИДИВИРУЮЩИМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ, ИЗУЧАЛАСЬ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕПАРАТА ПИДОТИМОД (ИМУНОРИКС). БЫЛО ПОКАЗАНО, ЧТО ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ ПРИ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ПИДОТИМОД НАСТУПАЛО БЫСТРЕЕ, КОРОЧЕ БЫЛИ КУРС АНТИБИОТИКОТЕРАПИИ И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРЕБЫВАНИЯ В СТАЦИОНАРЕ. КРОМЕ ТОГО, ТОЛЬКО В ГРУППЕ ПАЦИЕНТОВ, ПРИНИМАВШИХ ПИДОТИМОД, БЫЛА ОТМЕЧЕНА НОРМАЛИЗАЦИЯ ХЕМОТАКСИЧЕСКОЙ И ФАГОЦИТАРНОЙ АКТИВНОСТИ НЕЙТРОФИЛОВ. В РЕЗУЛЬТАТЕ ИММУНОТЕРАПИИ РИСК РЕЦИДИВОВ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИИ СНИЗИЛСЯ НА 35%, СОКРАТИЛИСЬ СРОКИ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ (НА 86%) И ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКА (НА 47%). ПРИ РАЗВИТИИ РЕЦИДИВОВ ПРОИСХОДИЛО БОЛЕЕ БЫСТРОЕ ИХ РАЗРЕШЕНИЕ. ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ, В ТОМ ЧИСЛЕ ЗНАЧИМЫХ ОТКЛОНЕНИЙ ОСНОВНЫХ ЛАБОРАТОРНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ, В РЕЗУЛЬТАТЕ ТЕРАПИИ ПРЕПАРАТОМ ПИДОТИМОД НЕ НАБЛЮДАЛОСЬ. ТАКИМ ОБРАЗОМ, У БОЛЬШИНСТВА ДЕТЕЙ, СТРАДАЮЩИХ РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ, ПИДОТИМОД ЗНАЧИТЕЛЬНО СНИЖАЕТ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ ТЕЧЕНИЯ ОБОСТРЕНИЯ ИНФЕКЦИИ, А ТАКЖЕ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ РЕЦИДИВОВ, ПОДДЕРЖИВАЯ ДОСТИГНУТЫЙ ПОЛОЖИТЕЛЬНЫЙ ЭФФЕКТ, НЕ ВЫЗЫВАЯ РАЗВИТИЯ БИОЛОГИЧЕСКОЙ НЕПЕРЕНОСИМОСТИ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ДЕТИ, ПИДОТИМОД, РЕЦИДИВИРУЮЩИЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ЛЕЧЕНИЕ.

Рецидивирующая респираторная инфекция у детей является для педиатров важной проблемой. В настоящее время доступные лекарственные средства в сочетании с соблюдением гигиены позволяют уменьшить длительность и тяжесть течения рецидивов, в то время как интерферонотерапия и вакцинация быстро снижают риск их возникновения за счет воздействия на специфические патогены. Наблюдаемое у некоторых пациентов значительное число рецидивов, возможно, связано с иммунодефицитом, признаками которого являются изменение соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры, снижение ответа Т лимфоцитов на митогены (фитогемагглютинин и др.), снижение

* Печатается по *Arzneim.-Forsch.* — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1480–1484.

G. Caramia, E. Clemente, R. Solli, V. Mei, R. Cera,
V. Carnelli, V. Venturoli, A. Corsini

Pediatric Department, Ospedale dei Bambini G. Galilei,
Italy

Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children

THE IMMUNOMODULATING ACTIVITY OF PIDOTIMOD (IMUNORIX) WAS EVALUATED IN A DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, MULTICENTRE TRIAL, ON 120 PEDIATRIC PATIENTS AFFECTED BY RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS. ANTIBIOTIC THERAPY AND TIME OF HOSPITALIZATION WERE SHORTER IN THE PATIENTS TAKING PIDOTIMOD, AND CLINICAL RECOVERY BEGAN MORE RAPIDLY. A SIGNIFICANT TREND TO NORMALIZATION OF THE IMMUNE RESPONSE, EVIDENCED BY CHEMOTAXIS AND LEUKOCYTE PHAGOCYTOSIS INDEX, WAS FOUND ONLY IN PATIENTS TREATED WITH PIDOTIMOD. A SIGNIFICANT DECREASE IN THE RISK OF RELAPSES WAS OBSERVED IN PATIENTS TREATED WITH PIDOTIMOD (35%), AS WELL AS A REDUCTION OF HOSPITALIZATION (86%) AND A DECREASED ANTIBIOTIC THERAPY (47%). IF A RELAPSE OCCURRED, THE RESPONSE OF TREATED PATIENTS WAS QUICKER (FEVER, ANTIBIOTIC THERAPY, HOSPITALIZATION). NO SIDE EFFECTS, INCLUDING SIGNIFICANT ALTERATIONS IN MAIN LABORATORY PARAMETERS WERE OBSERVED. THE MANAGEMENT OF CHILDREN WITH RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS WITH PIDOTIMOD REDUCES THE DURATION AND SEVERITY OF ACUTE CONDITION OF INFECTIONS AND RISK OF RELAPSE. PIDOTIMOD IS WELL TOLERATED AND MAINTAINS BENEFICIAL EFFECT OF TREATMENT.

KEY WORDS: CHILDREN, PIDOTIMOD, RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS, MANAGEMENT.

хемотаксической активности нейтрофилов и их фагоцитарной активности, а также функциональной активности НК клеток. Некоторые исследователи выявляли дефицит Т клеток у 50% детей с рецидивирующими респираторными инфекциями, изменение клеточного ответа на фитогемагглютинин — у 30% детей; дефекты хемотаксиса, фагоцитоза и активности НК клеток обнаружены у 30% таких детей, снижение хемотаксической активности нейтрофилов у 66% детей [1, 3–5, 8, 11].

Результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что на Т клетки и гранулоциты положительно влияет пидотимод, стимулируя иммунный ответ [2, 10]. У людей с признаками иммунодефицита препарат вдвое повышает пролиферативную активность Т клеток в ответ на стимуляцию фитогемагглютинином или смешанной лимфоцитарной культурой [7]. Показано также, что пидотимод в 2,3 раза повышает активность НК клеток [6]. Некоторые исследования на добровольцах показали, что препарат значительно увеличивает анти-CD3-активность (мембранный антиген, который индуцирует пролиферацию лимфоцитов), активирует хемотаксис и фагоцитарную активность полиморфноядерных нейтрофилов [9]. Предыдущие исследования показывали, что у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями пидотимод нормализует нарушенное соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры.

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности и клинической безопасности препарата пидотимод по сравнению с плацебо при лечении детей, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании принимали участие 120 пациентов, страдающих рецидивирующими респираторными инфекциями. Общая длительность лечения составила 75 дней. Исследование было проведено в 2 этапа: в период обострения респираторной инфекции (первые 15 дней с момента включения в исследование) и в период поддерживающей терапии (последующие 60 дней). Пациенты были рандомизированы на 2 группы: в течение острого периода 60 пациентов получали 400 мг пидотимода дважды в день в дополнение к стандартной антибиотикотерапии (амоксциллин и клавулановая кислота); другие 60 пациентов дважды в день получали плацебо и те же антибиотики. В период поддерживающего лечения антибиотикотерапию прекращали, а дозы пидотимода и плацебо снижали (до 1 приема в день).

Исследования проводили в соответствии с Хельсинкской декларацией и всеми ее пересмотрами. Родители всех детей, принимавших участие в исследовании, были проинформированы о цели и методах исследования; было получено их информированное согласие.

В первые 2 нед у каждого пациента была установлена стадия клинического течения заболевания. Тяжесть респираторных симптомов (назальная обструкция, ринорея, боль в горле, дисфагия, воспаление слизистых оболочек, аденопатия, оталгия, кашель, выделение мокроты) и анорексии оценивали в баллах (0 — отсутствие симптома; 1, 2 и 3 — слабо, умеренно и резко выраженный симптом). Регистрировали также такие проявления рецидивов как длительность лихорадочного периода, антибиотикотерапии и госпитализации, наличие респираторных симптомов.

Анализ крови проводили в начале и на 15-й день исследования. Изучали такие показатели как число эритроцитов, лейкоцитов, уровни гемоглобина крови, мочевины, глюкозы, креатинина и билирубина, активность трансаминаз. По окончании лечения детальный вывод об эффективности и безопасности лекарства был сделан каждым из исследователей по 5 уровням (очень хорошо, хорошо, неплохо, умеренно, нет эффекта).

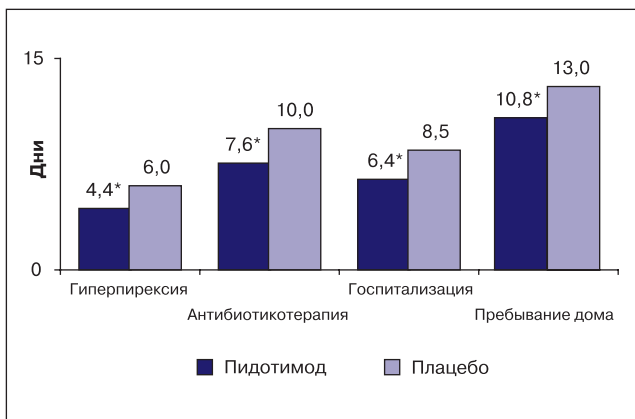
Критерии включения и исключения. В исследовании участвовали мальчики и девочки в возрасте от 2 до 8 лет, страдающие рецидивирующими респираторными инфекциями (перенесшие как минимум 6 случаев заболевания за последние 6 мес и прошедшие 3 цикла антибиотикотерапии), поступившие в стационар с острым рецидивом и имеющие отклонения в показателях, отражающих состояние иммунной системы. Дети, не соответствовавшие перечисленным критериям, а также пациенты с атопией, первичным иммунодефицитом при хроническом заболевании, болевшие вирусным потенциально иммунодепрессирующим заболеванием в последние 6 мес, получавшие длительно антибиотики, кортикостероиды или иммунодепрессанты, лечившиеся иммуностимулирующими препаратами в течение 6 мес до начала исследования, дети с аллергией на амоксициллин или другие антибиотики пенициллинового ряда, а также на клавулановую кислоту в исследование не включали.

Схема лечения. Пидотимод для перорального применения назначали по 1 флакону (400 мг) дважды в день в первые 15 дней, затем — по 400 мг 1 раз в день в последующие 60 дней. Плацебо назначали аналогичным образом. Препараты, которые могли негативно повлиять на иммунную систему, особенно иммуностимуляторы и кортикостероиды, были запрещены. Другие препараты (средства, изменяющие биохимический состав и продукцию слизи, противокашлевые, противовоспалительные, анальгетики) были разрешены к применению.

Статистический анализ. Некоторые величины были модифицированы в дихотомические (отсутствие/наличие, положительный/отрицательный). Параметрические величины оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с повторными измерениями. Непараметрические величины анализировали с помощью критерия Фридмана, Вилкоксона, U-теста Манна–Уитни. Критерий Мантела–Ханселя, критерий χ^2 или точный критерий Фишера использовали для оценки различий качественных переменных. Для определения частоты возникновения рецидивов в период поддерживающей терапии использовали логранговый (log-rang) тест; оценку эффекта определяли с 95% доверительным интервалом. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$.

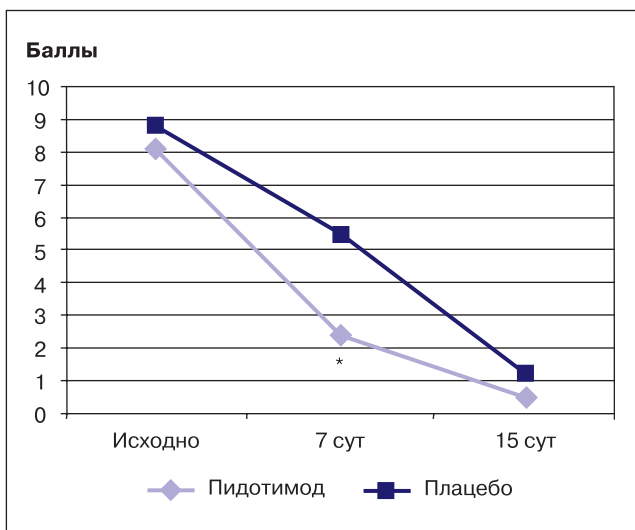
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность в остром периоде инфекции. Все пациенты, принимавшие участие в исследовании, выздоровели от острой инфекции. Нарушений протокола и выхода пациентов из исследования не отмечено. Выздоровление наступило после 8–18 дней лечения. У пациентов из группы пидотимода оно наблюдалось быстрее, чем у принимавших плацебо (рис. 1). В частности, гиперпирексия исчезала на 1,5 дня раньше ($p < 0,01$), антибиотикотерапия прекращалась раньше на 2,5 дня ($p < 0,01$), сокращалась длительность госпитализации ($p < 0,01$), период до возвращения к нормальной активности был на

Рис. 1. Показатели эффективности лечения в остром периоде

Примечание:

* достоверное ($p < 0,01$) отличие при сравнении с плацебо.

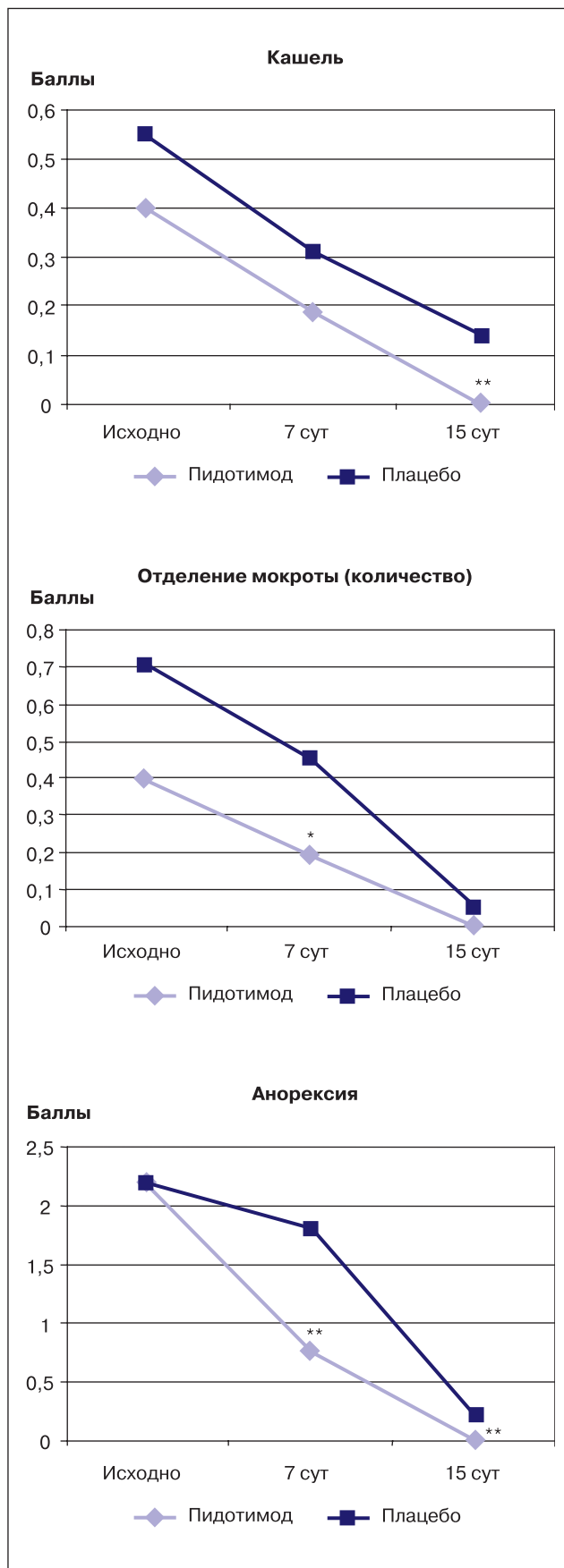
Рис. 2. Изменение выраженности общей симптоматики в результате лечения

Примечание:

* достоверное ($p < 0,01$) отличие при сравнении с плацебо.

2,2 дня короче ($p < 0,01$). Изучение основных клинических параметров — таких, как боль в горле, признаки воспаления слизистых оболочек, аденопатия, кашель, отделение мокроты, снижение аппетита, а также данных о прогрессировании общей симптоматики и числе пациентов без явных симптомов заболевания показало, что выздоровление при применении пидотимода происходило быстрее, чем в группе плацебо (рис. 2, 3).

Профилактика рецидивов. В период поддерживающей терапии было зарегистрировано 189 рецидивов у 99 пациентов, из них 39 детей получали пидотимод и 60 — плацебо. Анализ частоты рецидивов с помощью логрангового критерия показал, что пидотимод снижает риск развития рецидива у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями на 35% ($p < 0,001$). Более того, поддерживающая терапия этим препаратом снижает риск госпитализации — на 86%, а также потребность в антибиотикотерапии на 47%. Необходимость в дополнительных методах лечения также уменьшилась. Среднее число рецидивов на каждого пациента значительно со-

Рис. 3. Динамика клинических показателей при лечении препаратом пидотимод

Примечание:

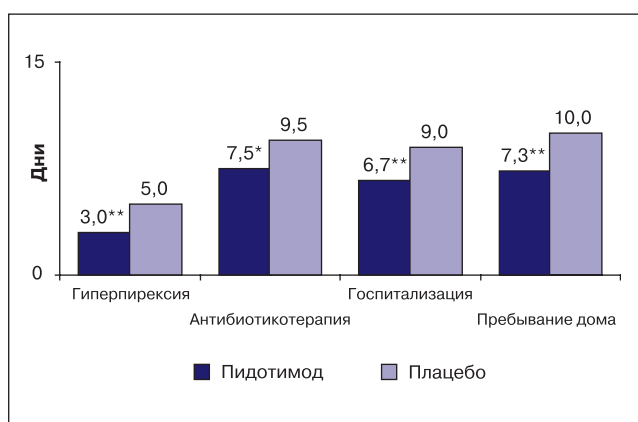
* $p < 0,05$;

** $p < 0,01$ — достоверное отличие при сравнении с плацебо.

кратилось — показатель того, что пидотимод эффективен и при длительном применении. Было установлено, что степень защиты не снижается со временем, как это происходит при пассивной иммунотерапии. При развитии рецидива иммунотерапия пидотимодом и соответствующая антибиотикотерапия и симптоматическое лечение оказывали благоприятный эффект, как и в острую фазу заболевания. Длительность гиперпирексии, антибиотикотерапии и госпитализации была короче для пациентов, получавших пидотимод, по сравнению с группой плацебо (рис. 4).

Лабораторные параметры. У пациентов, получавших пидотимод, значительное повышение хемотаксической и фагоцитарной активности нейтрофилов наблюдалось уже после 15 дней терапии (рис. 5, 6). В конце острого периода лабораторные показатели приближались к нормальным. Нормализация лейкоцитарных показателей (в частности, индекс эффективности антибиотиков) не

Рис. 4. Эффективность поддерживающей терапии с применением препарата пидотимод

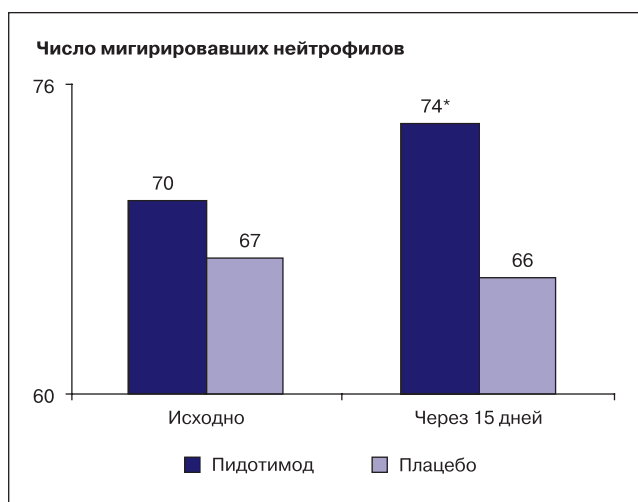


Примечание:

* $p < 0,05$;

** $p < 0,01$ — достоверное отличие при сравнении с плацебо.

Рис. 5. Изменение хемотаксической активности нейтрофилов в результате лечения в остром периоде заболевания



Примечание:

* достоверное ($p < 0,01$) отличие при сравнении с плацебо.

ВАРИАНТОВ МНОГО ...



КОД к здоровому иммунитету ОДИН

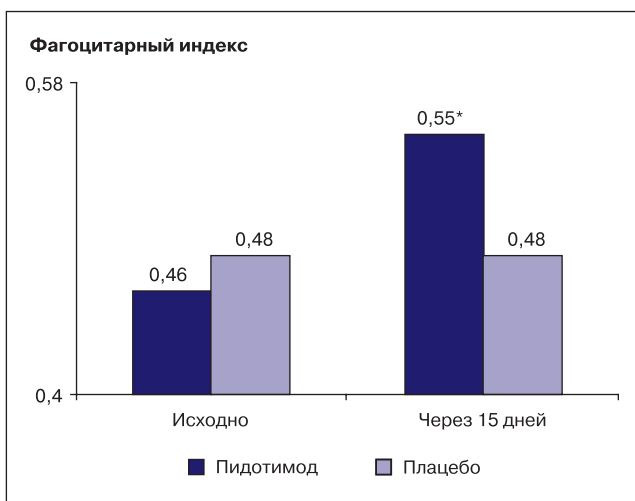
ИМУНОРИКС



**SOLVAY
PHARMA**

119334, г. Москва, ул. Вавилова, 24, этаж 5
Тел.: (495) 411-6911. Факс: (495) 411-6910
E-mail: info@solvay-pharma.ru
<http://www.solvay-pharma.ru>

Рис. 6. Изменение фагоцитарного индекса в результате лечения в остром периоде заболевания



Примечание:

* достоверное ($p < 0,01$) отличие при сравнении с плацебо.

зависела от лечения, но отмечалось значительное улучшение иммунологических параметров. Напротив, у пациентов, получавших плацебо, значительных изменений иммунологических параметров не наблюдалось.

Клиническая эффективность. Мнение всех исследователей по поводу лечения острых респираторных инфекций и рецидивов было единодушным: пидотимод во всех случаях превосходил плацебо. Такие же отзывы получены от родителей, отмечавших улучшение (по сравнению с предыдущим годом) состояния детей в период поддерживающей терапии.

Безопасность. Лечение все пациенты переносили хорошо, побочных эффектов не наблюдалось. Только у 12 детей (5 принимали пидотимод и 7 — плацебо) отмечены нежелательные проявления, возможно, обусловленные сопутствующей антибиотикотерапией или какими-либо случайными факторами. Отмечены следующие неблагоприятные эффекты: в группе пациентов, принимавших пидотимод: 2 случая тошноты, 1 — рвоты, 1 — головной

боли, 1 — кожной сыпи; в группе пациентов, принимавших плацебо: 3 случая тошноты и рвоты, 2 — тошноты, 1 — крапивницы и 1 — эритемы. Ни одна из этих реакций не потребовала выхода пациента из исследования. Клиническая безопасность оценена исследователями как хорошая в отношении каждого пациента. В конце лечения изменений в лабораторных показателях не было, при этом параметры, измененные в начале исследования вследствие болезни, нормализовались или продемонстрировали тенденцию к нормализации.

Таким образом, исследование показало, что пидотимод стимулирует иммунный ответ при рецидивирующих респираторных инфекциях у детей, активируя хемотаксис и фагоцитарную активность нейтрофилов. В период обострения пидотимод и адекватная антибиотикотерапия способствуют симптоматическому и клиническому выздоровлению. В результате сокращаются длительность применения антибиотиков, сроки госпитализации и число пропусков школьных занятий. Самым важным результатом оказалось статистически значимое снижение числа рецидивов у пациентов, принимавших пидотимод. Это очень важно для детей, поскольку уменьшается их подверженность воздействию инфекционных агентов. Более того, за счет сокращения курса антибиотикотерапии, снижается риск возникновения резистентности у штаммов бактерий и развития реакций гиперчувствительности. Уменьшение необходимости в применении антибиотиков положительным образом сказывается и на стоимости лечения для семьи, снижается риск инфекций, тяжело поддающихся лечению. По мнению исследователей, исследование проводилось во время, когда очень велика вероятность развития у пациентов частых рецидивов. Именно поэтому положительные эффекты препарата пидотимод весьма значимы. Использование его во время рецидивов у пациентов дает тот же положительный эффект, что и применение в острую фазу заболевания. Результаты исследования показали, что пидотимод не вызывает существенных изменений клинических или лабораторных показателей и хорошо переносится даже при длительном применении. Отсюда можно сделать вывод, что пидотимод безопасен и хорошо переносится часто болеющими детьми с рецидивирующими респираторными инфекциями.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Beard L.J., Maxwell G.M., Thong Y.H. Immunocompetence of children with frequent respiratory infections // Arch. Dis. Child. — 1981. — V. 56, № 2. — P. 101–105.
2. Capsoni F., Minonzio F., Ongari A.M. et al. In vitro and ex vivo enhancement of neutrophil functions by PGT/1 A, a new immunostimulating peptide // J. Chemother. — 1991. — V. 3 (Suppl. 3). — P. 147–149.
3. De Martino M., Cosenza Biagnoli E., Novembre E. et al. I linfociti T in bambini in corso di infezioni respiratorie ricorrenti. Valutazione delle rosette E attive // Riv. Ital. Ped. — 1979. — V. 5. — P. 361.
4. De Martino M., Galli L., Vierucci A. Pathogenesis and control of viral infections / Aiuti F. (ed.). — New York: Raven Press, 1985. — P. 225.
5. De Martino M., Veneruso G., Vierucci A. Medico Bambino. — 1984. — V. 8. — P. 506.
6. Illeni M., Bombelli G., Pattarino P. et al. // J. Chemother. — 1991. — V. 3 (Suppl. 3). — P. 157.
7. Illeni M., Bombelli G., Mailland F. et al. // Transfusione sanguine. — 1991. — V. 36. — P. 256.
8. Lepore L., Longo F., Panizon F. Il Bambino con infezioni respiratorie ricorrenti // Medico Bambino. — 1986. — V. 8. — P. 626–629.
9. Meroni P., Borghi M., Barcellini W. et al. // J. Chemother. — 1991. — V. 3 (Suppl. 3). — P. 150.
10. Pugliese A., Girardello R., Marinelli L. et al. // J. Chemother. — 1991. — V. 3 (Suppl. 3). — P. 144.
11. Vierucci A. // Riv. Ital. Ped. — 1988. — V. 14. — P. 499.