

Рибосомальная иммуностимуляция.

Обзор исследований, оценивающих ее клиническую значимость в предотвращении инфекций верхних и нижних дыхательных путей у взрослых и детей

1 — Отделение педиатрии и микробиологии-иммунологии, Медицинская школа университета Джорджтауна, Вашингтон, США;

2 — Отделение болезней органов дыхания, Университет Пармы, Парма, Италия;

3 — Отделение ЛОР, шейной и лицевой хирургии, Больница университета Рангей, Тулуза, Франция

Joseph A. Bellanti, Dario Olivieri, Elie Serrano

Ribosomal immune stimulation.

The review of trials evaluating clinical significance of the point in prevention of upper and lower respiratory tract infections in adults and children

Хотя инфекции верхних и нижних дыхательных путей обычно протекают в легкой форме, они иногда могут осложняться синуситом, средним отитом и бронхолегочными (БЛ) инфекциями [1–3]. Кроме того, такие инфекции могут быть рецидивирующими или хроническими, приводить к инвалидизации и представлять значительную сложность для лечения [4–6]. Будучи частым заболеванием, инфекции верхних и нижних дыхательных путей у детей и взрослых являются значительной глобальной проблемой здравоохранения. Например, в развитых странах до 25 % детей младше 1 года и 18 % детей в возрасте от 1 до 4 лет подвержены таким инфекциям [7, 8]. У взрослых обострения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) часто провоцируются респираторной инфекцией [7]. Кроме того, рецидивирующие инфекции не только становятся причиной заболеваемости и смертности, они также являются частой причиной пропусков школы или работы, что увеличивает социально-экономическое бремя болезни [7, 9–12].

Из-за того, что не всегда удается идентифицировать этиологический фактор этих инфекций [13], в таком качестве, как правило, выступают бактериальные и, чаще, вирусные агенты. Чаще всего бактериальная флора, вызывающая эти инфекции, содержит *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Klebsiella pneumoniae* и *Streptococcus pyogenes* группы А. Наиболее частыми вирусными этиологическими агентами являются РС-вирус, аденовирус, вирусы парагриппа и гриппа [9].

Большинство инфекций возможно вылечить путем проведения повторных курсов антибактериальной терапии, но ее эффективность в случае с вирусными инфекциями минимальна. Даже при бактериальных инфекциях эффективная антибактериальная терапия не предотвращает возникновение рецидива, а зачастую

приводит также к образованию штаммов, резистентных к антибактериальным лекарственным средствам [14–18]. Таким образом, широкая распространенность подобных заболеваний, их возрастающий негативный социально-экономический аспект, а также проблема антибактериальной резистенции во всем мире стали причиной поиска превентивного подхода.

Несмотря на то что иммуностимулирующие препараты использовались для профилактики инфекций дыхательных путей и в прошлом, последние клинические исследования показали хорошие результаты при профилактике ХОБЛ [19, 20] и рецидивирующих ЛОР-инфекций у взрослых [21], также как и инфекций верхних дыхательных путей у детей в детских учреждениях [22, 23]. Все эти исследования в совокупности возродили интерес к клиническому применению иммуностимуляторов [9, 24].

Рибомунил® является рибосомальной вакциной, воздействующей как на специфический, так и на неспецифический иммунитет. Он разрешен в 60 странах мира для профилактики рецидивирующих бронхитальных и ЛОР-инфекций у детей и взрослых. Препарат состоит из рибосомальных фракций *K. pneumoniae*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* группы А и из мембранной фракции *K. pneumoniae*. Иммуногенные свойства рибосом были впервые описаны для рибосом *Mycobacterium tuberculosis* [25] и впоследствии были подтверждены [26, 27]. Было продемонстрировано, что рибосомальный иммуностимулятор вызывает у людей выработку гуморальных и секреторных специфических антител против 4 бактериальных возбудителей, входящих в состав препарата [28, 30]. При пероральном приеме Рибомунил® стимулирует секреторную иммунную систему [24, 31, 32]. Более того, адьювантные иммуностимулирующие свойства мембранной фракции *K. pneumoniae*

были продемонстрированы в случае поликлональной стимуляции В- [32, 33] и Т-лимфоцитов [34], активизации полиморфноядерных клеток [35–39], а также макрофагов через фагоцитоз [40], образования цитокинов [41–43] и стимуляции натуральных клеток-киллеров [44]. Таким образом, благодаря своему составу Рибомунил® имеет двойной механизм действия, обеспечивающий профилактику как бактериальных, так и вирусных инфекций [24].

Методы

Исследования, включенные в мета-анализ

Далее представлен обзор всех 19 клинических исследований рибосомального иммуностимулянта Рибомунила® в клинической секции международного регистрационного файла продуктов, который включает в себя данные о 2 117 пациентах. Результаты 4 исследований были опубликованы в полном объеме [21, 22, 45, 46]. Все 19 исследований, 11 из которых были международными многоцентровыми двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми, с параллельными группами, и в данной статье ссылки на них делаются в соответствии с номерами из "основных ссылок" (MR), присвоенными им в регистрационном файле (табл. 1) [23, 47].

Наилучшая оценка эффективности иммуностимуляторов осуществляется путем сравнения ответов, полученных в группах пациентов, получавших лечение исследуемым препаратом и плацебо. Проведение двойного слепого рандомизированного плацебо контролируемого исследования этически обосновано, поскольку классические методы лечения, т. е. антибактериальная терапия, возможна в качестве лечебной терапии в случае возникновения острых инфекций в ходе проведения исследования. Из 2 117 включенных пациентов 1 215 были дети (608 рандомизированы для получения рибосомального иммуностимулятора) и 902 — взрослые (из которых 454 были рандомизированы для получения Рибомунила®). В 9 исследованиях выборка пациентов была достаточна для достоверного определения межгрупповых различий. С другой стороны, лечебные группы в 8 исследованиях были небольшими (< 20 пациентов), что могло не обеспечить достаточную статистическую достоверность при сравнении исследуемого препарата и плацебо. Тем не менее результаты некрупных исследований имели корреляцию с результатами крупных и, следовательно, могут рассматриваться как дополнительные доказательства эффективности продукта.

Диагнозы пациентов, включенных в исследование, основывались на предшествующем анамнезе, клинических и рентгенологических обследованиях, в т. ч. отоскопии при среднем отите и определении

Таблица 1
Двойные слепые плацебо-контролируемые исследования рибосомального иммуностимулятора (РИ) в параллельных группах

Номер	Год	Диагноз	Возр. группа	Длительность лечения, мес.	Число больных	
					РИ	Плацебо
MR9 ^a [21]	1994	ЛОР	Взрослые	6	168	160
MR10 ^a	1994	СО	Дети	6	158	162
MR11 ^a [45]	1983	ЛОР	Дети	6	67	69
MR12 ^a [46]	1986	ЛОР	Дети < 5 лет	6	55	56
MR13 ^a [12]	1989	СО / ССО	Дети	3	78	77
MR14 ^a	1989	ЛОР / БЛ	Дети	6	86	86
MR15 [22]	1989	ЛОР	Дети < 5 лет	6	32	32
MR16 ^a	1987	ХОБ	Взрослые	6	58	54
MR17	1988	ЛОР	Дети	4	15	15
			Взрослые		8	8
MR18	1988	ЛОР / БЛ	Взрослые	6	16	18
MR19 ^a	1988	ЛОР / БЛ	Взрослые ^b	6	70	70
MR20 ^a	1988	ЛОР / БЛ	Взрослые	6	88	92
MR21 ^a	1988	ЛОР / БЛ	Дети	6	60	53
MR22	1990	ЛОР	Дети	3	20	20
MR23	1990	ХОБ	Взрослые	3	19	19
MR24 ^a	1990	ЛОР / БЛ	Дети	6	16	17
MR25	1990	ЛОР	Дети	3	13	12
MR26	1990	ЛОР	Дети	3	8	8
			Взрослые		7	7
MR27	1990	ЛОР / БЛ	Престарелые	3	20	20
В целом					1 062	1 055

Примечание: ^a — многоцентровые исследования; ^b — включая престарелых пациентов; БЛ — бронхолегочные инфекции; ХОБ — хронический обструктивный бронхит; ЛОР — ухогорло-нос-инфекции; MR — основная ссылка; СО — средний отит; ССО — секреторный средний отит.

насыщения крови O_2 и исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) при ХОБЛ. Несмотря на то что инфекции дыхательных путей и их симптоматика требуют лучшей диагностики [13, 47], эти объективные параметры обеспечили однородную популяцию. Критерии включения как для детей, так и для взрослых, основывались на частоте предшествующих рецидивных эпизодов заболевания за определенный промежуток времени, а также на корреляции лечения с диагнозом (визитах к врачу, назначенной терапии). Несмотря на то, что рецидивы ЛОР-инфекций или ХОБЛ могут по-разному оцениваться врачом и пациентом, документально подтвержденная медикаментозная терапия, сопровождающая эпизоды обострения, улучшала объективность оценочного критерия. Таким образом, несмотря на известную сложность в точном определении подходящих пациентов, гомогенность целевой популяции наиболее вероятно была достигнута при обеспечении сравнимости лечебных групп в исследовании.

Частота возникновения эпизодов инфекции за определенный период была наиболее последовательным и объективным критерием при оценке профилактики рецидивирующих инфекций дыхательных путей. Фактически, это было основным итоговым критерием во всех 19 исследованиях с Рибомунилом®. Возникновение рецидива фиксировалось исследователем как на основе анамнеза ЛОР-заболевания пациента и / или бактериальной суперинфекции, так и на основе определения рецидива острого среднего отита по алгоритму Парадиза [48]. Другим последовательно используемым критерием эффективности были количество и продолжительность курсов антибактериальной терапии. Этот объективный первичный параметр мог быть, тем не менее, предметом различий в практике и назначаемого лечения среди врачей. Иные критерии эффективности, такие как продолжительность госпитализации, число пропусков школы или рабочих дней, а также общие оценки пациентов и врачей, оказались менее достоверными, субъективными оценками результата. Тем не менее двойной слепой дизайн исследований и вероятное случайное распределение вариантов медицинского лечения и клинической оценки, а также поведение пациентов и окружающая среда минимизировали любой дисбаланс при оценке лечебных групп.

Лечение Рибомунилом® назначалось в соответствии со схемами введения, рекомендованными в конкретной стране, где проводилось лечение: 3 таблетки по 0,25 мг, 1 таблетка по 0,75 мг (или 1 пакетик в день в течение 4 дней в нед.) последовательно в течение 3 нед., а затем вспомогательное 4-дневное лечение на протяжении всего исследования (3–6 мес.). Продолжительность лечения, а также схема оценки в течение месяца позволили оценить динамику эффективности, т. е. скорость возникновения ответа, эффективность в течение 3-месячного лечения и потенциал для дальнейшего улучшения или устойчивость клинического ответа после 6 мес.

Принимая во внимание потенциальные сложности в определении гомогенной популяции целевых пациентов, а также отсутствие более четко определенных клинических критериев заболеваний дыхательных путей, методы, использованные в исследованиях с Рибомунилом®, можно считать адекватными для оценки препарата при стандартной продолжительности лечения. Эти методы также позволяют оценить потенциальную социально-экономическую пользу, которую можно ожидать при применении рибосомального иммуностимулятора.

Статистический анализ

В большинстве исследований анализ осуществлялся среди пациентов "по протоколу" или оцениваемых пациентов, за исключением 2 исследований (MR: 9, 10), в которых основной анализ проводился на всех лечившихся пациентах, а также на всех пациентах "по протоколу".

В большинстве исследований применялись одни и те же статистические тесты:

- сравнимость групп определялась по t-тесту Стьюдента для последовательных данных и по непараметрическим тестам (χ^2 -тест, тесты Фишера, Вилкоксона или Манна–Уитни) для ординарных данных;
- изменения параметров в группах и между ними анализировались (для последовательных данных) по t-тесту Стьюдента для парных выборок и (для независимых выборок) по t-тесту Стьюдента или по F-тесту (анализ вариантов в одном направлении), или (для ординарных данных) по χ^2 -тесту, тестам Фишера, Вилкоксона или Манна–Уитни;
- частота наблюдений, распределенных в таблицах сопоставимости, анализировалась по χ^2 -тесту и тесту Фишера.

В некоторых исследованиях использовались специальные анализы и статистические детерминанты с подходящими тестами:

- анализ вариантов проводился в 2 исследованиях (MR: 12, 17) для оценки центра и возраста;
- относительный риск рецидива инфекции в 2 исследованиях (MR: 9, 10) был рассчитан по мультивариантному анализу (генерализация модели Кокса).

Результаты

Исключительно среди детей проводились 9 из 19 клинических исследований (MR: 10–15, 21, 22, 24, 25), 7— исключительно среди взрослых и / или пожилых (MR: 9, 16, 18–20, 23, 27), 2 включали в себя группы с детьми и взрослыми, в которых дети и взрослые оценивались отдельно (MR17) и совместно (OC26). Результаты, представленные в табл. 2–11, получены в популяции оцениваемых пациентов.

Эффективность у детей

Среди исследований, в которых участвовали дети, 7 включали пациентов с рецидивирующими ЛОР-инфекциями (MR: 11, 12, 15, 17, 22, 25, 26), 3 — с рецидивирующими смешанными ЛОР- и БЛ-инфекциями (MR: 14, 21, 24), а 2 исследования — пациентов со средним отитом (MR: 10, 13).

Как будет показано ниже, Рибомунил® эффективно сократил частоту рецидивов острых инфекционных эпизодов и / или значительно сократил необходимость применения антибактериальных препаратов и иных лекарственных средств (отхаркивающих) или операции у детей при рецидиве острых ЛОР-инфекций, смешанных ЛОР / БЛ инфекций и среднего отита.

ЛОР-инфекции

Профилактика Рибомунилом® рецидива острых ЛОР-инфекций была продемонстрирована в 6 исследованиях, в которые были включены дети (MR: 11, 12, 15, 17, 22, 25) — 406 пациентов (202 — в группу с препаратом, и 204 — в плацебо-группу). В течение 3 мес. терапия Рибомунилом® была более эффективна по сравнению с плацебо-группой у детей с острыми ЛОР-инфекциями по первичному критерию эффективности (табл. 2) при значительно меньшем

среднем числе рецидивов (сокращение на 26–68 %) и меньшей длительности инфекции (сокращение на 28–66 %) на пациента. В группе, получавшей Рибомунил®, последовательно меньше пациентов нуждалось в применении системных антибактериальных препаратов при меньшей средней продолжительности курса на пациента (сокращение на 20–60 %), и средняя продолжительность антибактериальной терапии была меньше (сокращение на 9–43 %) (табл. 3). По итогам 6-месячного курса лечения эти положительные результаты были подтверждены или даже улучшились, особенно в части применения антибактериальных средств (на 38–60 % меньше курсов и на 25–48 % меньше дней их применения).

Исследование MR17 основано на общем числе рецидивов, после терапии антибактериальными препаратами, при этом в 9 из 18 эпизодов в группе применялся рибосомальный иммуностимулятор, а в 27 из 56 эпизодов — плацебо ($n = 15$ на группу). Среднее количество дней симптоматического и / или антибактериального лечения составило 10,3 vs. 25,5 дней в активной и плацебо-группах соответственно. В MR22 по принципу "месяц за месяцем" 55 % пациентов, получавшим Рибомунил®, проводилась антибактериальная терапия по поводу рецидива ЛОР-инфекции в 1-й мес., по сравнению с 75 % пациентов, получавших плацебо ($n = 20$ пациентов на группу). Во 2-й и 3-й мес. исследования лишь 5 % пациентов,

Таблица 2
Оценка эффективности РИ у детей с рецидивирующими ЛОР-инфекциями, количество и продолжительность рецидива

№ исследования	Леч. группа	3-мес. лечение			6-мес. лечение		
		$N (n)^b$	Число рецидивов на пациента ^c (mean ± SD)	Число дней с инфекцией на пациента (mean ± SD) ^d	$N (n)^b$	Число рецидивов на пациента ^c (mean ± SD)	Число дней с инфекцией на пациента (mean ± SD) ^d
MR11	РИ	52 (44)	2,12 ± 2,0	14,30 ± 8,3	47 (43)	4,04 ± 4,2	25,5 ± 18,4
	Плацебо	47 (43)	2,89 ± 2,2	19,90 ± 15,3	40 (36)	5,38 ± 3,7	35,0 ± 27,9
	Сравнение		$p < 0,04, \Delta - 27 \%$	$p < 0,05, \Delta - 28 \%$		$p < 0,01, \Delta - 25 \%$	$p < 0,02, \Delta - 27 \%$
MR12	РИ	47 (45)	1,94 ± 1,1	11,30 ± 6,0	45 (44)	3,24 ± 2,1	18,20 ± 22,8
	Плацебо	46 (41)	3,08 ± 2,5	19,48 ± 12,8	42 (38)	4,90 ± 4,3	30,38 ± 12,5
	Сравнение		$p = 0,05, \Delta - 37 \%$	$p = 0,002, \Delta - 42 \%$		NS, - 34 %	$p = 0,027, \Delta - 40 \%$
MR15	РИ	31	1,74 ± 0,2	NA	31(31)	3,39 ± 0,4	NA
	Плацебо	30	2,90 ± 0,2		30 (30)	5,56 ± 0,4	
	Сравнение		$p = 0,002, \Delta - 40 \%$			$p = 0,0009, \Delta - 39 \%$	
MR25	РИ	13 (10)	1,31 ± 0,2	7,15 ± 1,9			
	Плацебо	12 (12)	3,25 ± 0,6	11,08 ± 1,4			
	Сравнение		$p < 0,01, \Delta - 60 \%$	$p = NS, \Delta - 35 \%$			
MR17 ^e	РИ	15 (12)	1,20 ± 0,86	6,17 ± 3,81			
	Плацебо	15 (14)	3,73 ± 2,05	18,00 ± 7,37			
	Сравнение		$p < 0,001^e, \Delta - 68 \%$	$p < 0,01, \Delta - 66 \%$			
MR22	РИ	20	3,00 ± 1,0	Нет документации			
	Плацебо	20	6,20 ± 1,4				
	Сравнение		$p < 0,001, \Delta - 52 \%$				

Примечание: ^a — оценка после 4 мес. в исследовании MR17; ^b — количество оцениваемых пациентов (N) и количество пациентов, у которых был хотя бы 1 рецидив (n); ^c — среднее кумулятивное количество рецидивов на пациента, рассчитанное по оцениваемым пациентам; ^d — среднее кумулятивное количество дней с инфекцией на пациента, рассчитанное по пациентам с хотя бы одним рецидивом; ^e — тест на основе разницы между числом рецидивов в течение исследования и числом рецидивов за предшествующую зиму; MR — основные ссылки; NA = не оценено; NS — не значимо; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

Таблица 3
Оценка эффективности РИ у детей с рецидивирующими острыми ЛОР-инфекциями; количество и продолжительность курсов антибактериальной терапии

№ исследования	Леч. группа	Число оцениваемых пациентов	Число пациентов, получавших антибактериальное лечение, %		Число антибактериальных курсов, %		Число дней антибактериальной терапии, %	
			3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.	3 мес.	6 мес.
MR11	РИ	52 / 47	32 (62)	NA	1,2 ± 1,4	2,3 ± 2,4	13,65 ± 8,3	19,5 ± 16,2
	Плацебо	47 / 40	34 (72)	NA	1,7 ± 1,7	3,7 ± 2,6	16,4 ± 7,9	26,0 ± 12,2
	Сравнение				NS, Δ - 29 %	p = 0,01, Δ - 38 %	p = NS, Δ - 17 %	p = 0,02, Δ - 25 %
MR12	РИ	47 / 45	NA	NA	1,26 ± 1,1	2,0 ± 1,9	11,07 ± 6,5	16,08 ± 11,5
	Плацебо	46 / 42	NA	NA	2,26 ± 2,1	3,48 ± 3,5	19,41 ± 11,9	31,07 ± 20,7
	Сравнение				p = 0,04, Δ - 44 %	NS, -43 %	p = 0,03, Δ - 43 %	p = 0,034, Δ - 48 %
MR15	РИ	31 / 31	12 (39)	17 (55)	0,74 ± 0,2 ^d	1,32 ± 0,4 ^d	16,17 ± 12,8 ^d	18,8 ± 17,9 ^d
	Плацебо	30 / 30	22 (73)	25 (83)	1,87 ± 0,2	3,29 ± 0,4	17,70 ± 6,1	27,9 ± 10,5
	Сравнение				p = 0,002, Δ - 60 %	p = 0,0009, Δ - 60 %	NS, Δ - 9 %	p = 0,17, Δ - 33 %
MR25	РИ	13	7 (54)	NA	NA	NA	NA	NA
	Плацебо	12	9 (75)	NA	NA	NA	NA	NA

Примечание: ^a — число и процент пациентов, получивших, по крайней мере, 1 курс антибактериальной терапии по поводу ЛОР-инфекции; ^b — кумулятивное число (*mean* ± *SD*) антибактериальных курсов на пациента, рассчитанное по всем оцениваемым пациентам; ^c — кумулятивное число (*mean* ± *SD*) дней антибактериальной терапии, рассчитанной для пациентов, которые получили, по крайней мере, один антибактериальный курс (остальные данные уточнены в табл. 3); ^d — *mean* ± *SEM*; MR = основные ссылки; NA = не оценено; NS = не значимо; SEM = средняя ошибка среднего числа; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

получавших рибосомальный иммуностимулятор, нуждались в антибактериальной терапии. Для сравнения: 40 % пациентов в плацебо-группе проводилась антибактериальная терапия на 2-м мес. исследования, и 20 % — на 3-м.

Среди других важных различий в пользу преимущества Рибомунила[®], по сравнению с плацебо, были следующие: пропорция детей, которым проводились хирургические манипуляции (например, миригнотомия или тонзилэктомия), в каждой группе (Рибомунил[®] — 2 %; плацебо — 21 % — в исследовании MR11, *p* = 0,02), среднее число обращений к врачу по поводу острых ЛОР-инфекций (1,32 vs. 3,27 в исследовании MR15, *p* = 0,001), среднее число дней пропуска школы или детского сада (MR: 11, 17, 22) и

среднее число больничных листов родителей по болезни ребенка (MR15). Хотя отдельный анализ исследования, в котором участвовали 16 детей и 14 взрослых (MR26), не проводился, результаты данного исследования (табл. 8) подтверждают результаты 6 исследований, о которых говорилось выше.

ЛОР- и БЛ-инфекции

Эффективность Рибомунила[®] далее была продемонстрирована на примере 3 исследований, проводившихся с участием детей, страдавших рецидивами острых смешанных ЛОР / БЛ-инфекций (MR: 14, 21, 24). Из 318 включенных в исследование пациентов, 162 получали Рибомунил[®], а 156 — плацебо, в тече-

Таблица 4
Оценка эффективности РИ у детей с рецидивирующими острыми ЛОР-, БЛ-инфекциями после 6-месячного лечения: число и продолжительность рецидивов

№ исследования	Леч. группа	Число оцениваемых пациентов	Число рецидивов на пациента (<i>mean</i> ± <i>SD</i>)			Общее число рецидивов		Число дней инфекции на пациента (<i>mean</i> ± <i>SD</i>)
			все типы	ЛОР-инфекции	бронхит	все типы	бронхит	
MR24 ^a	РИ	16	0,36 ± 0,5	0,29 ± 0,5	0,71 ± 1,0	NA	0,64 ± 0,8	
	Плацебо	17	0,92 ± 0,8	0,46 ± 0,5	1,08 ± 1,0	NA	1,54 ± 1,2	
	Сравнение		p < 0,05, Δ - 61 %	p = NS, Δ - 37 %	p = NS, Δ - 34 %		p < 0,05, Δ - 58 %	
MR21 ^b	РИ	45	0,54 ± 0,6	0,46 ± 0,5	0,72 ± 1,0	NA	0,97 ± 1,1	
	Плацебо	42	0,95 ± 0,5	0,76 ± 0,6	1,38 ± 1,0	NA	1,57 ± 1,1	
	Сравнение		p < 0,05, Δ - 43 %	p < 0,01, Δ - 39 %	p < 0,01, Δ - 48 %		p < 0,01, Δ - 38 %	
MR14 ^c	РИ	78	1,7 ± 0,2 (60)	NA	NA	131	35	14,3 ± 13
	Плацебо	78	2,5 ± 0,2 (68)			193	82	20,8 ± 17
	Сравнение		p = 0,009, Δ - 32 %					p = 0,018, Δ - 31 %

Примечание: ^a — среднее кумулятивное число рецидивов или дней с инфекцией на пациента через 6 мес.; ^b — отчет "месяц за месяцем"; результаты даны начиная с 6-го мес.; ^c — период времени равен 6 мес.; данные по числу рецидивов включают число (*n*) пациентов, у которых был, по крайней мере, один рецидив; MR = основные ссылки; NA = не оценено; NS = не значимо; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

Оценка эффективности РИ у детей с рецидивирующим острым средним отитом: количество и продолжительность рецидивирующей инфекции

№ исследования	Леч. группа	Лечение 3 мес.			Лечение 6 мес.		
		число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента ^a	продолжительность инфекции (d) на пациента ^a	число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента ^a	продолжительность инфекции (d) на пациента
MR13	РИ	75 ^b	0,73 ± 0,1	11,80 ± 1,6	NA	NA	NA
	Плацебо	69	1,54 ± 0,2	17,05 ± 1,8			
	Сравнение		$p = 0,0016, \Delta - 53 \%$	$p = 0,036, \Delta - 31 \%$			
MR10	РИ	158	0,56 ± 0,8	NA	158	1,31 ± 1,2	NA
	Плацебо	161	0,62 ± 0,8		161	1,32 ± 1,4	
	Сравнение		$p = 0,71, \Delta - 10 \%$			$p = 0,031, \Delta - 14 \%$	

Примечание: ^a — среднее кумулятивное число рецидивов или дней (d) инфекции на пациента (*mean* ± *SEM* в MR13; *mean* ± *SD* в MR10); ^b — основной критерий эффективности (число рецидивов инфекций на пациента), рассчитанный по всем леченым пациентам, среди которых исключение из исследования расценивалось как неудача лечения. Продолжительность инфекции была вторичным критерием эффективности; 144 оцениваемых пациента (75 — в группе РИ; 69 — в плацебо-группе) были включены в сравнения для первого критерия; MR = основные ссылки; NA = не оценено; SEM = средняя ошибка среднего числа; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

ние 6 мес. И снова число рецидивов всех типов инфекций значительно сократилось (на 32–61 %) на фоне терапии Рибомунилом[®] по сравнению с плацебо, также как и продолжительность инфекции (31–58 %) (табл. 4). В 1 исследовании антибактериальная терапия была выделена из всех применимых методов лечения (MR14). Продолжительность приема антибактериальных лекарственных средств была ниже в группе, получавшей Рибомунил[®], по сравнению с плацебо-группой (5,7 vs. 8,2 дней), хотя разница была незначительна. Другие существенные различия в пользу уменьшения симптомов на фоне рибосомальной иммуностимуляции были следующими: существенно меньший прием отхаркивающих средств (8 vs. 13 в группе плацебо; $p = 0,016$), общее снижение терапии всех видов (MR: 21, 24), сокращение среднего числа дней с подъемом температуры, среднего числа обращений к врачу (MR: 21, 24) и числа пропусков школы (MR21).

Средний отит

При анализе данных по 475 детям, страдавшим рецидивами острого среднего отита, была доказана эф-

фективность рибосомальной иммуностимуляции. Исследование MR13 по поводу секреторного среднего отита проводилось в течение 3 мес., в нем участвовали 78 детей, получавших активный препарат, и 77, получавших плацебо. Во 2-е исследование, которое длилось 10 мес. (MR10), были включены 158 детей в группу рибосомальной иммуностимуляции и 162 ребенка — в плацебо-группу. И снова оценка, основанная на первичном критерии эффективности (число рецидивов инфекции на пациента), была в пользу Рибомунила[®] по сравнению с плацебо (табл. 5). После 3 мес. лечения число рецидивов инфекции на пациента было меньше в группе с Рибомунилом[®] (сокращение на 53 и 10 %), несмотря на то, что статистически значимым различие с плацебо было только в исследовании MR13. В этом исследовании продолжительность рецидивирующей инфекции была существенно меньше в группе, получавшей Рибомунил[®], по сравнению с плацебо; тем не менее этот пункт не учли в исследовании MR10. По данным детских исследований по поводу иных инфекций, Рибомунил[®] значительно сократил число курсов антибактериальной терапии на пациента (52 %) и число дней приема этих средств на пациен-

Оценка эффективности РИ у детей с рецидивирующими острыми средним отитом: назначенная антибактериальная терапия и проведенные местные операции

№ исследования	Леч. группа	Антибактериальная терапия			Местная операция	
		число оцененных пациентов	число курсов на пациента ^b	продолжительность инфекции (d) на пациента ^c	аденоидектомия n (%)	введение трубки n (%)
MR13	РИ	75	0,73 ± 0,1	13,04 ± 1,7	Нет документации	
	Плацебо	69	1,52 ± 0,2	18,18 ± 1,7		
	Сравнение		$p = 0,0018, \Delta - 52 \%$	$p = 0,04, \Delta - 28 \%$		
MR10	РИ	158	1,4 ± 1,8	12,2 ± 13,9	2 (1,3)	2 (1,3)
	Плацебо	161	1,9 ± 2,1	15,3 ± 17,8	11 (6,8)	5 (3,1)
	Сравнение		$p = 0,05, \Delta - 26 \%$	$p = 0,009, \Delta - 27 \%$	$p = 0,01$	$p = 0,45$

Примечание: ^a — продолжительность исследования: 3 мес. — MR13, 6 мес. — MR10; ^b — среднее кумулятивное число курсов на пациента (*mean* ± *SEM* в исследованиях MR13 и MR10), рассчитанное для всех пациентов; ^c — среднее кумулятивное число дней (d) инфекции на пациента, рассчитанное для всех пациентов (MR10; *mean* ± *SD*) или только для пациентов, получавших антибактериальную терапию (MR13; *mean* ± *SEM*); MR = основные ссылки; SEM = средняя ошибка среднего числа; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

Таблица 7
Оценка эффективности РИ у взрослых с рецидивами острых ЛОР-инфекций:
число и продолжительность рецидивов

№ исследования	Леч. группа	Лечение в течение 3 (4) мес.			Лечение в течение 6 мес.		
		число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] ^b	продолжительность инфекции (°) на пациента [mean ± SD] ^c	число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] ^b	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean ± SD] ^c
MR19	РИ	168	0,5 ± 0,7	Нет документации	168	1,0 ± 1,1 (103)	Нет документации
	Плацебо	159	1,8 ± 0,8		159	1,5 ± 1,4 (112)	
	Сравнение		$p = 0,003, \Delta - 38 \%$			$p = 0,001, \Delta - 33 \%$	
MR17	РИ	8	0,37 ± 0,74 (2)	5,0 ± 0,00			
	Плацебо	8	1,87 ± 1,88 (5)	11,8 ± 5,76			
	Сравнение		$p < 0,02, \Delta - 80 \%$	NT, $\Delta - 58 \%$			

Примечание: ^a — оценка после 3 мес. (MR9) и / или после 4 мес. (MR17); ^b — среднее кумулятивное число рецидивов на пациента, рассчитанное для всех оцениваемых пациентов, у которых был хотя бы один рецидив; ^c — среднее кумулятивное число дней на пациента, рассчитанное для пациентов с хотя бы одним рецидивом; MR = основные ссылки; NT = тест не проводился; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

та (28 %) в 3-месячном исследовании MR13 и на 26 % и 27 % соответственно в 10-месячном исследовании (MR10) по сравнению с плацебо (табл. 6). Более того, в 6-месячном исследовании значительно снизилось количество хирургических вмешательств (аденоидэктомии) (1,3 % vs. 6,8 % для Рибомунила® и плацебо соответственно).

Заключение об эффективности у детей

Во всех указанных двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях среди детей сравнение лечебных групп проводилось на основе демографических данных, медицинского и хирургического анамнеза, предшествующей частоты рецидивов, условия проживания, что позволило провести непредвзятый статистический анализ. Значительные существенные различия в критериях эффективности отражали клинически значимую профилактику рецидивов (меньшая частота), также как и клинически значимое улучшение острых эпизодов заболеваний (меньшая потребность в антибактериальной терапии) на фоне лечения рибосомальным иммуностимулянтном. Эти позитивные изменения стали заметны после 3 мес. лечения, а по прошествии 6 мес. они закрепились или даже улучшились. Иные показатели эффективности последовательно не изучались, но, тем не менее, они отражали сокращение обращений к врачу, пропуски

работы и, что крайне важно, сокращение хирургических вмешательств в 2 исследованиях с рибосомальной иммуностимуляцией (MR: 10, 11).

Эффективность у взрослых и пожилых

С участием взрослых пациентов было проведено 1 исследование по поводу рецидивирующего инфекционного ринита (MR9), а также прошли 6 исследований по поводу рецидивирующих ЛОР- / БЛ-инфекции (MR: 16, 18, 19, 20, 23, 27). Среди последних в 2 (MR: 18, 23) включались пациенты с хроническим обструктивным бронхитом, у которых изучались рецидивы острых бронхиальных инфекций.

Как описано ниже, рибосомальная иммуностимуляция эффективно снижает частоту рецидивов острых инфекций, а также значительно снижает потребность взрослых и престарелых пациентов в антибактериальной терапии при рецидиве острой ЛОР-инфекции, смешанных легочных инфекций или хронического обструктивного бронхита.

ЛОР-инфекции

Эффективность рибосомальной иммунотерапии при ЛОР-инфекциях была основательно показана в недавнем 6-месячном исследовании (MR9 с 328 пациентами, из которых 168 получали Рибомунил®, 160 — плацебо (табл. 7). В 2 других исследованиях участво-

Таблица 8
Оценка эффективности РИ у детей и взрослых с рецидивами острых ЛОР-инфекций:
число и продолжительность рецидивов; число пациентов, получивших антибактериальные препараты по поводу ЛОР-инфекций (3-месячное исследование)

№ исследования	Леч. группа	№	ЛОР-инфекции через 3 мес.		Число пациентов, получивших антибактериальные препараты
			число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] ^b	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean ± SD] ^c	
MR26	РИ	15	1,20 ± 0,2 (87)	4,00 ± 0,6	2 из 15 (13 %)
	Плацебо	12	3,25 ± 0,5 (100)	7,67 ± 0,8	5 из 12 (42 %)
	Сравнение		$p < 0,01, \Delta - 63 \%$	$p < 0,01, \Delta - 48 \%$	NT

Примечание: ^a — число оцененных пациентов в РИ группе (8 детей и 7 взрослых) и в плацебо-группе (7 детей и 5 взрослых); ^b — среднее кумулятивное число рецидивов на пациента, рассчитанное для всех оцениваемых пациентов, и процент пациентов, у которых был хотя бы один рецидив; ^c — среднее кумулятивное число дней с инфекцией на пациента, рассчитанное для всех оцениваемых пациентов; MR = основные ссылки; NT = тест не проводился; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

Таблица 9
Оценка эффективности РИ у взрослых с рецидивами острых ЛОР-инфекций: число и продолжительность антибактериальных курсов, необходимых для ЛОР-инфекций (рассчитано на всех оцениваемых пациентов)

№ иссл.	Леч. группа	Число оцененных пациентов	Число антибактериальных курсов ^а	Число дней антибактериальной терапии ^б
MR9	РИ	168	0,8 ± 1,3	5,61 ± 9,3
	Плацебо	159	1,3 ± 1,6	9,1 ± 12,1
	Сравнение		$p = 0,00011$, $\Delta - 48\%$	$p = 0,002$, $\Delta - 38\%$
MR17	РИ	8	2 курса, 1 пациент	9 дней, 1 пациент
	Плацебо	8	8 курсов, 2 пациента	19 дней, 2 пациента
	Сравнение		NT	NT

Примечание: ^а — для MR9 — 6-месячные данные по среднему (\pm SD) числу курсов на пациента; для MR17 — 4-месячные данные по общему числу курсов на всех пациентов и число пациентов, прошедший хотя бы один курс антибактериальной терапии; ^б — для MR9 — 4-месячные данные по среднему (\pm SD) числу антибактериальных курсов; для MR17 — 4-месячные данные по числу дней лечения для всех пациентов и число пациентов, получавших антибактериальную терапию; MR = основные ссылки; NT = тест не проводился; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

вало существенно меньшее число пациентов, поэтому их результаты можно рассматривать как дополнение к основному — MR17 (табл. 7) и MR26 (табл. 8). В исследовании MR9 Рибомунил[®] был существенно эффективнее плацебо при снижении среднего числа рецидивов инфекций (на 38 % после 3 мес., $p = 0,003$, и на 33 % — после 6 мес., $p = 0,001$). Дополнительно сократились средние числа курсов антибактериальных средств и дней приема этих препаратов на 38 % ($p = 0,002$) (табл. 9). Данные исследований с меньшим числом включенных пациентов — MR17 (табл. 7) и MR26 (табл. 8) — соответствовали итогам исследования MR9 (табл. 7).

ЛОР- и БЛ-инфекции

Профилактический эффект Рибомунила[®] на рецидивы смешанных острых инфекций или суперинфекций верхних и нижних дыхательных путей был показан в 6 исследованиях (MR16, 18–20, 23 27),

в которые были включены 544 пациента (271 получали исследуемый препарат, 273 — плацебо; табл. 10, 11). В 2 исследованиях (MR23, 27) сравнивались небольшие группы пациентов, поэтому эти исследования рассматривают как дополнительные. Во всех этих исследованиях после 3 мес. рибосомальной иммуностимуляции значительно сократились среднее число рецидивов у пациентов (на 54–78 %) и средняя продолжительность инфекции на пациента (на 42–79 %). Два 6-месячных исследования (MR16, 18) подтвердили профилактический эффект препарата существенным сокращением частоты (47–55 %) и продолжительности (43–47 %) эпизодов заболевания ($p < 0,05$). Отчет по частоте показателей в 2 основных исследованиях (MR19, 20; 137 и 177 оцениваемых пациентов, соответственно) по принципу "месяц за месяцем" доказал, что Рибомунил[®] последовательно и существенно более эффективен ($p < 0,05$), чем плацебо, со 2-й по 6-й мес. лечения (табл. 11). В 6 исследованиях антибактериальная терапия последо-

Таблица 10
Оценка эффективности РИ у взрослых с рецидивами острых инфекций дыхательных путей: число и продолжительность рецидивов

№ исследования	Леч. группа	Лечение в течение 3 мес.			Лечение в течение 6 мес.		
		число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean \pm SD (n)] ^а	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean \pm SD] ^б	число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean \pm SD (n)] ^а	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean \pm SD] ^б
MR23	РИ	19	0,26 ± 0,1 (26)	2,11 ± 0,9	NA		
	Плацебо	19	1,16 ± 0,3 (53)	10,16 ± 2,7			
	Сравнение		$p < 0,05$, $\Delta - 78\%$	$p < 0,01$, $\Delta - 79\%$			
MR27	РИ	20	0,5 (45)	1,25	NA		
	Плацебо	16	1,65 (94)	4,50			
	Сравнение		$p < 0,011$, $\Delta - 70\%$	$p = NS$, $\Delta - 72\%$			
MR16	РИ	51	0,39 ± 0,1 (29)	8,53 ± 1,0	49	0,82 ± 0,2 (49)	11,38 ± 1,2
	Плацебо	52	0,85 ± 0,2 (46)	14,83 ± 2,5	49	1,55 ± 0,2 (69)	20,03 ± 2,4
	Сравнение		$p = 0,04$, $\Delta - 54\%$	$p = 0,03$, $\Delta - 42\%$		$p = 0,01$, $\Delta - 47\%$	$p = 0,01$, $\Delta - 43\%$
MR18	РИ		NA		14	0,5 ± 0,1	1,7 ± 0,2
	Плацебо				16	1,1 ± 0,2	3,2 ± 0,5
	Сравнение					$p < 0,05$, $\Delta - 55\%$	$p < 0,05$, $\Delta - 47\%$

Примечание: ^а — среднее число рецидивов на пациента, рассчитанное для всех пациентов, и процент пациентов с хотя бы одним рецидивом; ^б — среднее кумулятивное число дней с острой инфекцией, рассчитанное среди пациентов с хотя бы одним рецидивом; MR = основные ссылки; NA = не оценено; NS = не значимо; Δ — указывает на сокращение на фоне терапии РИ.

вательно не документировалась, и, тем не менее, в исследовании MR16 после 3 мес. приема препарата средние число и продолжительность курсов антибактериальной терапии сократились на 58 и 34 % соответственно, а после 6 курсов терапии — на 47 и 34 % соответственно.

Заключение об эффективности у взрослых

Сравнимость лечебных групп по большинству характеристик (демография, сопутствующие факторы, история заболевания, тип рецидива легочной инфекции частота рецидивов за предыдущие периоды) подтверждена в каждом исследовании. Единственное исключение касается исследования MR9, в котором количество пациентов женского пола несколько превысило число пациентов мужского пола, а средний возраст пациентов в плацебо-группе был не намного, но значимо больше, чем в группе с Рибомунилом®. Положительные клинически и статистически значимые результаты, полученные по первичным критериям эффективности в исследованиях с участием взрослых, строго соответствуют результатам у детей. Они очевидно доказывают, что терапия рибосомальным иммуностимулянтom снижает частоту рецидивов острых инфекций дыхательных путей, а также уменьшает потребность в антибактериальной терапии в остальных случаях. 2 крупных исследования у взрослых (MR19, 20) показали, что терапевтический эффект возникает на 2-м мес. приема препарата, и, как и у детей, эффект закрепляется на протяжении 6 мес.

Обсуждение

Из 19 проведенных рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (2 117 пациентов) в 18 продемонстрирована эффективность рибосомального иммуностимулянта для профилактики рецидивов острых легочных инфекций у детей (всего 895) и взрослых (всего 902). Действительно, было показано, что час-

тота подобных инфекций значительно сократилась у пациентов, получавших терапию рибосомальным иммуностимулянтom, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, после 3–6 мес. лечения. Эффективность препарата соотносится с его специфическими и неспецифическими иммуностимулирующими свойствами, что доказано здоровыми добровольцами и пациентами детского возраста.

В данном отчете не затрагивается клиническая переносимость и лабораторная безопасность препарата, т. к. они хорошо известны. Тем не менее отчеты по переносимости препарата в 19 рассматриваемых клинических исследованиях, как и постмаркетинговые исследования, подтверждают, что рибосомальный иммуностимулянт хорошо переносится [12, 21, 22, 45, 46, 49].

5 исследований в регистрационном файле Рибомунила® (MR: 9 [21], 11 [45], 12 [46], 13 [12], 15 [22]) ранее были опубликованы в рецензированных медицинских журналах. Данные этих 5 исследований наряду с данными других 23 исследований также использовались в мета-анализе, проведенном Boyle et al. [50]. Их анализ, как и результаты данного отчета, подтвердил, что Рибомунил® значительно сокращает число инфекций и число проводимых курсов антибактериальной терапии по сравнению с плацебо.

Более того, эти клинические исследования подтвердили терапевтическую ценность иммунопрофилактики рецидивирующих ЛОР- и БЛ-инфекций. Тем не менее, несмотря на то, что иммуностимуляторы есть в Европе уже несколько лет, клиническая практика свидетельствует, что иммуностимуляторы используют так часто, как этого можно было бы ожидать [13, 51]. Возможно, существуют некоторые заблуждения относительно роли подобного препарата, который, в отличие от антибактериальной терапии, предназначен не для лечения, а для профилактики острых эпизодов заболеваний. В данном случае оценка этих параметров основана на гипотетических событиях, которые могли бы произойти, если бы профилактическую терапию не назначали. Как продемонстрировано в исследованиях, о которых говорится в данной статье, эффективность рибосомального иммуностимулянта

Таблица 11
Оценка эффективности РИ у взрослых с рецидивами острых инфекций дыхательных путей: оценка "месяц за месяцем" в течение 6 мес. с использованием показателей

№ исследования	Леч. группа	Число оцениваемых пациентов	Средний показатель частоты на пациента ^b	Средний показатель продолжительности на пациента ^a
MR19 ^b	РИ	70	0,20 ± 0,5	0,22 ± 0,6
	Плацебо	67	0,78 ± 0,9	1,00 ± 0,9
	Сравнение		<i>p</i> < 0,01	<i>p</i> < 0,02
MR20 ^c	РИ	87	0,23 ± 0,5	0,30 ± 0,6
	Плацебо	90	0,39 ± 0,7	0,39 ± 0,7
	Сравнение		<i>p</i> < 0,05	<i>p</i> < 0,05

Примечание: ^a — *mean* ± *SD* на пациента на 6-й мес. (существенные различия между группами были не видны между 2-м и 6-м мес., за исключением среднего показателя продолжительности для MR20, где существенные различия заметны с 3-го по 6-й мес.); ^b — показатель частоты — это комбинация, содержащая 8 параметров: тонзиллит-отит-фарингит, бронхит-пневмония, лихорадка, обращения к врачу, частота эпизодов, конкурентное лечение и дни отсутствия; ^c — частота эпизодов: 1 — 1 рецидив, 2 — 2 рецидива, 3 — > 2 рецидивов. Продолжительность рецидива: 1 = < 3 дней, 2 = 3–6 дней, 3 = > 6 дней; MR = основные ссылки; NT = тест не проводился.

**НОВАЯ ФОРМА
ВЫПУСКА**

**Рецидивирующие
инфекции уха, горла, носа
и дыхательных путей**

РИБОМУНИЛ®

Мембранные протеогликианы + рибосомы

Сочетание свойств пероральной вакцины и неспецифического иммунокорректора

Пероральная вакцина:

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вырабатывает длительную иммунную память
- Не вызывает активизации аллергических заболеваний
- Может применяться в острой стадии заболевания в сочетании с антибиотиками

Корректор неспецифического иммунитета:

- Не требует исходного определения иммунного статуса
- Увеличивает сопротивляемость организма респираторным вирусным и бактериальным инфекциям
- Облегчает течение болезни и ускоряет выздоровление
- Укрепляет защитные свойства организма

РИБОМУНИЛ - ключевое решение проблемы рецидивирующих инфекций:

- В педиатрической практике: часто и длительно болеющие дети, сезонная профилактика простудных заболеваний в организованных детских коллективах
- Клиническая целесообразность и экономически обоснованная альтернатива частому приему антибиотиков и противовоспалительных средств
- Прекрасная переносимость
- Отсутствие значимых побочных эффектов

Состав и форма выпуска

Таблетки, в упаковке 12 шт. (по 1/3 разовой дозы) и 4 шт. (по одной разовой дозе)
Пакетики для приготовления питьевого раствора, в упаковке 4 шт.

Состав	1 таблетка (1/3 разовой дозы)	1 таблетка (1 разовая доза)	1 пакетик
Рибосомы, титрованы до 70% РНК (включая рибосомы <i>Klebsiella pneumoniae</i> 35 долей, рибосомы <i>Streptococcus pneumoniae</i> 30 долей, рибосомы <i>Streptococcus pyogenes</i> 30 долей, рибосомы <i>Haemophilus influenzae</i> 5 долей)	0,250 мг	0,750 мг	0,750 мг
Протеогликианы мембранной части <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,375 мг	1,125 мг	1,125 мг

Отпускается по рецепту врача.



Пьер Фабр

119048 Москва, ул. Удальцова, д. 33, стр. 1
тел.: (095) 745-26-50 факс: (095) 745-26-54



доказана через существенное сокращение числа острых эпизодов и потребности в антибактериальной терапии. Данные находки поддерживаются такими социальными аспектами, как возможное сокращение расходов системы здравоохранения (как результата меньшего числа инфекций, медикаментов, обращений к врачу, пропуска рабочих дней или потенциальной операции) или отсутствием детей в школе. Эти важные социальные аспекты могут не так активно поддерживаться врачами [52], а бесспорное улучшение на фоне приема препаратов может изначально не полностью оцениваться потенциальными пациентами.

В одном исследовании (MR10) Рибомунил® не дал клинического улучшения, как в других исследованиях. Это, возможно, было результатом различий в определении первичных критериев оценки, использовавшихся в исследовании (т. е. острый средний отит, по определению Парадиза [48]) и используемых в текущей практике среди различных исследовательских центров. Действительно, некоторые дети, у которых не было рецидива, могли бы быть включены по числу предшествующих эпизодов заболеваний, хотя, как выяснилось по небольшому числу эпизодов в течение исследования, у них не было рецидива, по определению Парадиза. Невариантные параметры, прием антибактериальных средств и хирургическое вмешательство (аденоидэктомии и миринготомии) последовательно сократились на фоне приема Рибомунилла® в тех исследованиях, в которых этот параметр учитывался.

Интуитивно, терапевтические успехи, обеспеченные приемом Рибомунилла®, позволяют предположить, что бюджет здравоохранения может быть сбережен. Данное мнение подтверждается экономической оценкой иммунопрофилактики по сравнению с ее отсутствием у детей с рецидивирующими ЛОР-инфекциями во Франции, Италии и Австрии после 6 холодных месяцев года [47, 52–54]. Выяснилось, что 2 типа лечения равнозначны по себестоимости для увеличения эффективности иммунопрофилактики рецидивирующего среднего отита (7,4–17,5 %) и рецидивирующего ринофарингита (8,9–26,1 %); такая эффективность в большой мере была достигнута в исследованиях, о которых говорится в данном отчете. Консервативная оценка также продемонстрировала, что профилактика инфекций экономит средства пациентов, страдающих 2 или более эпизодами заболевания за зиму. Недавняя экономическая оценка Рибомунилла® у пациентов с хроническими ЛОР-инфекциями и инфекциями дыхательных путей в Италии [54] подтвердила эти данные: возрастание эффективности иммунопрофилактики по сравнению с ее отсутствием по затратам была в пределах от 2 до 20 % в зависимости от типа инфекции. Таким образом, можно ожидать, что увеличение эффективности профилактики может существенно сократить расходы здравоохранения на лечение, как это было показано в двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях, о которых говорится в данном отчете [54].

Заключение

Итак, анализ 19 двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых, выбранных из международного регистрационного файла исследований у детей и взрослых очевидно продемонстрировал эффективность Рибомунилла® при профилактике рецидивов инфекций и суперинфекций верхних и нижних дыхательных путей. Эффективность препарата в первую очередь подтверждается значительным сокращением числа рецидивов и приема антибактериальных средств. После 3 мес. лечения проявлялась терапевтическая польза, после 6 — она закреплялась или усиливалась. Настоящий анализ поддерживает предположение, что применение Рибомунилла® может также сократить затраты здравоохранения. Учитывая огромное число пациентов, которые получают пользу от этой формы иммунопрофилактики, а также глобальное сокращение затрат, мы настоятельно рекомендуем использование Рибомунилла® в качестве возможного эффективного иммунопрофилактического вспомогательного средства при лечении рецидивирующих инфекций верхних дыхательных путей у соответствующей целевой группы пациентов.

Уведомление

При подготовке данного исследования не использовались никакие средства финансирования, и у авторов отсутствует конфликт интересов, который напрямую связан с содержанием настоящего отчета.

Литература

1. Paradise J.L., Rockette H.E., Colburn D.K., et al. Otitis media in 2253 Pittsburgh-area infants: prevalence and risk factors during the first two years of life. *Pediatrics* 1997; 99 (3): 318–333.
2. Wald E.R., Guerra N., Byers C. Upper respiratory tract infections in young children: duration of and frequency of complications. *Pediatrics* 1991; 87 (2): 129–133.
3. Teele D.W., Klein J.O., Rosner B. et al. Epidemiology of otitis media during the first seven years of life in children in greater Boston: a prospective, cohort study. *J. Infect. Dis.* 1989; 160 (1): 83–94.
4. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis: International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994; 49 (suppl. 19): 1–34.
5. Falcoff H., Francois M., de Saint-Hardouin G., et al. Dixieme conference de consensus en therapeutique anti-infectieuse, 19 Juin 1996: les infections ORL. *Med. Mal. Infect.* 1997; 27: 334–388.
6. Current estimates from the National Health Interview Survey (1993): Vital and health statistics; US Department of Health and Human Services. Public Health Service; 1994.
7. Graham M.H. The epidemiology of acute respiratory infections in children and adults: a global perspective. *Epidemiol. Rev.* 1990; 120: 149–178.
8. Wald E.R. Sinusitis in infants and children. *Ann. Otol. St. Louis* 1992; suppl. 155: 37–41.
9. Bellanti J.A. Recurrent respiratory tract infections in paediatric patients. *Drugs* 1997; 54 (suppl. 1): 1–4.

10. *McCutcheon H., Fitzgerald M.* The public health problem of acute respiratory illness in childcare. *J. Clin. Nurs.* 2001; 10 (3): 305–310.
11. *Le Fur P., Sermet C.* Rhinopharyngites et antibiotherapie en 1992: rapport CREDES n° 1105. Paris; 1995.
12. *Garabedian E.N., Dubreuil C., Triglia J.C.* Effectiveness and tolerance of Ribomunyl® tablets in preventing middle ear infections in children affected by S.O.M. [poster and abstract]. Jn: International congress on prevention of infection, 1990 June, Nice. Nice; 1990. 21.
13. *Anthonisen N.R.* 0M-8BV for COPD. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (6): 1713–1714.
14. *Heikkinen T., Ruuskanen O., Ziegler T. et al.* Short-term use of amoxicillin-clavulanate during upper respiratory tract infection for prevention of acute otitis media. *J. Pediatr.* 1995; 126 (2): 313–316.
15. *Autret E., Ployet M.J.* Le rapport benefice/risque de l'antibiotherapie des rhinopharyngites de l'enfant. In: Gehanno P., Leophonte P., Mouton Y. eds. La colonisation microbienne des voies respiratoires. Paris: John Libbey Eurotext; 1995. 209–213.
16. *Todd J.K., Todd N., Damato J. et al.* Bacteriology and treatment of purulent nasopharyngitis: a double blind, placebo-controlled evaluation. *Pediatr. Infect. Dis.* 1984; 3 (3): 226–232.
17. *Garabedian E.N., Bellity A., Tashjian G. et al.* Etat de la resistance du pneumocoque a la penicilline dans le cadre de l'epidemiologie bacterienne actuelle de l'otite moyenne aigue de l'enfant. *Med. Mal. Infect.* 1994; 24: 674–680.
18. *Geslin P., Fremaux A., Sissia G.* Evolution de la resistance aux betalactamines des pneumocoques isoles d'otites moyennes aigues de l'enfant en France depuis 1987: bilan du Centre National de Reference. *Lettre Infectiol.* 1994; 9: 4–10
19. *Collet J.P., Shapiro P., Ernst P., et al.* Effect of an immunostimulating agent on acute exacerbations and hospitalizations in patients with chronic obstructive pulmonary disease: the PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. Prevention of acute respiratory infection by an immunostimulant. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156 (6): 1719–1724.
20. *Centanni S., Allegra L.* Influenza in patients with chronic respiratory diseases: a comparison between two prophylactic regimens in elderly patients. *J. Chemother.* 1997; 9 (4): 273–278.
21. *Serrano E., Demanez J.P., Morgon A. et al.* Effectiveness of ribosomal fractions of *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* and the membrane fraction of Kp (Ribomunyl®) in the prevention of clinical recurrences of infectious rhinitis: results of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 1997; 254 (8): 372–375.
22. *Vautel J.M., Cauquil J., Perruchet A.M. et al.* Prevention of recurrent ear, nose and throat infections in young children with Ribomunyl®: double-blind, placebo-controlled study. *Curr. Ther. Res.* 1993; 53: 722–729.
23. *Collet J.P., Floret D., Ducruet T. et al.* Therapeutic efficacy of Imocur in reducing recurrent respiratory infections in children attending day care centers [abstract]. Jn: Presented at the European Respiratory Disease Society; 1991 Sept. Brussels. Brussels; 1991. 54.
24. *Clot J.* Pharmacology of ribosomal immunotherapy. *Drugs* 1997; 54 (suppl. 1): 33–36.
25. *Youmans A.S., Youmans G.P.* Immunogenic activity of a ribosomal fraction obtained from *Mycobacterium tuberculosis*. *J. Bacteriol.* 1965; 89: 1291–1298.
26. *Nikolaeva L.V., Savel'ev E.P.* Molecular-biological and immunological properties of ribosomal vaccines. *Biomed. Sci.* 1991; 2 (1): 1–10.
27. *Levenson V.J., Mallett C.P., Hale T.L.* Protection against local *Shigella sonnei* infection in mice by parenteral immunization with a nucleoprotein subcellular vaccine. *Infect. and Immun.* 1995; 63 (7): 2762–2765.
28. *Faure G.C., Bene M.C., Simon C. et al.* Increase in specific antibody-forming cells in human tonsils after oral stimulation with D-53, a ribosomal vaccine. *Int. J. Immunopharmacol.* 1990; 12 (3): 315–320.
29. *Zanin C., Perrin P., Bene M.C. et al.* Antibody-producing cells in peripheral blood and tonsils after oral treatment of children with bacterial ribosomes. *Int. J. Immunopharmacol.* 1994; 16 (7): 497–505.
30. *Kolopp-Sarda M.N., Bene M.C., Allaire J.M. et al.* Kinetics of specific salivary IgA responses in man after oral challenge by ribosomal immunostimulant. *Int. J. Immunopharmacol.* 1997; 19 (3): 181–186.
31. *Caliot E., Libon C., Kerneis S. et al.* Translocation of ribosomal immunostimulant through an in vitro-reconstituted digestive barrier containing M-like cells. *Scand. J. Immunol.* 2000; 52 (6): 588–594.
32. *Lafont S., Millet I., Kouassi E. et al.* Induction of murine B cell proliferation and immunoglobulin synthesis by some bacterial ribosomes. *Microbiol. and Immunol.* 1988; 32 (10): 1043–1058.
33. *Maccario R., De Amici M., Montagna D. et al.* Evaluation of immune response of Waldeyer's tissues after local stimulation with bacterial ribosomal extracts: B, T and NK lymphocyte phenotype and function. *Adv. Otorhinolaryngol.* 1992; 47: 332–337.
34. *Millet I., Lafont S., Jeannin M., et al.* Proliferative response of human T lymphocytes to a vaccinal preparation of ribosomes from *Streptococcus pyogenes*. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1988; 86 (4): 432–435.
35. *Roques C., Frayret M.N., Luc J. et al.* Effect of an in vivo immunostimulant treatment on PMN functions: interactions with antibiotics in vitro. *Int. J. Immunopharmacol.* 1991; 13 (8): 1051–1057.
36. *Roques C., Frayret M.N., Luc J. et al.* Immunostimulant effects on granulocyte functions during an acute respiratory infection. *Dev. Biol. Stand.* 1992; 77: 183–187.
37. *Kantar A., Oggiano N., Romagnoni G.G. et al.* Effect of oral administration of bacterial extracts on the bactericidal capacity of polymorphonuclear leucocytes in children with recurrent respiratory infections. *J. Int. Med. Res.* 1991; 19 (6): 451–456.
38. *Hbabi L., Roques C., Michel G. et al.* In vitro stimulation of polymorphonuclear cell adhesion by Ribomunyl® and antibiotic plus Ribomunyl® combinations: effects on CD 18, CD35 and CD 16 expression. *Int. J. Immunopharmacol.* 1993; 15 (12): 163–173.
39. *Hbabi-Haddioui L., Roques C.* Inhibition of *Streptococcus pneumoniae* adhesion by specific salivary IgA after oral immunisation with a ribosomal immunostimulant. *Drugs* 1997; 54 (suppl. 1): 29–32.
40. *Balbi B., Aufiero A., Pesci A. et al.* Lower respiratory tract inflammation in chronic bronchitis: evaluation by bronchoalveolar lavage and changes associated with treatment with Immucytal, a biological response modifier. *Chest* 1994; 106 (3): 819–826.

41. Pujol J.L., Klein B., Godard P. et al. Bacterial ribosomal immunostimulants prime alveolar macrophages in vivo to produce interleukin 1 in vitro. *Chest* 1991; 100 (3): 644–645.
42. Sironi M., Sica A., Riganti F. et al. Interleukin-6 gene expression and production induced in human monocytes by membrane proteoglycans from *Klebsiella pneumoniae*. *Int. J. Immunopharmacol.* 1990; 12 (4): 397–402.
43. Luini W., De Rossi M., Licciardello L. et al. Chemotactic cytokine gene expression and production induced in human monocytes by membrane proteoglycans from *Klebsiella pneumoniae*. *Int. J. Immunopharmacol.* 1991; 13 (6): 631–637.
44. Allavena P., Erroi A., Pirelli A. et al. Stimulation of cytotoxic and non-cytotoxic functions of natural killer cells by bacterial membrane proteoglycans and ribosomes. *Int. J. Immunopharmacol.* 1989; 11 (1): 29–34.
45. Lacomme Y., Narcy P. Prevention par immunotherapie ribosomale des episodes de surinfection recidivante de la sphere O.R.L. chez l'enfant: resultats cliniques d'une etude multicentrique. *Immunol. Med.* 1985; 11: 73–75.
46. Haguenaer J.P. Prevention des episodes infectieux recidivants de la sphere O.R.L. par Ribomunyl® comprimés chez l'enfant de moins de 5 ans. *Immunologie Med.* 1987; 18: 36–39.
47. Elies W., Pletan Y. An international medico-economic survey of 2007 children with recurrent nasopharyngitis and acute otitis media. *Drugs* 1997; 54 (suppl. 1): 5–12.
48. Paradise J.L. On classifying otitis media as suppurative or nonsuppurative, with a suggested clinical schema. *J. Pediatr.* 1987; 111 (6, pt 1): 948–951.
49. Periodic safety update report. France: Laboratoires Pierre Fabre SA. (Data on file).
50. Boyle P., Bellanti J.A., Robertson C. Meta-analysis of published clinical trials of a ribosomal vaccine (Ribomunyl®) in prevention of respiratory infections. *Bio-Drugs* 2000; 14 (6): 389–408.
51. Perruchet A.M. Bilan epidemiologique de l'otite seromuqueuse chez 458 ORL francais. *Rev. Soc. Fr. ORL* 1991; 7: 59–62.
52. Banz K., Schwicker D., Thomas A.M. Economic evaluation of immunoprophylaxis in children with recurrent ear, nose and throat infections. *Pharmacoeconomics* 1994; 6 (5): 464–477.
53. Schwarz B., Dangel-Neugaard B. An economic analysis using ribosomal immunotherapy to treat children with recurrent upper respiratory tract infections. *Clin. Drug Invest.* 1997; 14 (3): 206–210.
54. Banz K., Thomas A.M., Olivieri D. Economic evaluation of ribosomal immunotherapy in patients with chronic ear, nose and throat and respiratory tract infections: results for Italy. *Bio-Drugs* 1998; 10 (5): 385–396.

Поступила 31.08.05

УДК 616.2-092:612.017.1+615.275.014.46