

## 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 иммуностимулятора 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 <sup>a</sup> [21]	1994	ЛОР	Взрослые	6	168	160
MR10 <sup>a</sup>	1994	СО	Дети	6	158	162
MR11 <sup>a</sup> [45]	1983	ЛОР	Дети	6	67	69
MR12 <sup>a</sup> [46]	1986	ЛОР	Дети < 5 лет	6	55	56
MR13 <sup>a</sup> [12]	1989	СО / ССО	Дети	3	78	77
MR14 <sup>a</sup>	1989	ЛОР / БЛ	Дети	6	86	86
MR15 [22]	1989	ЛОР	Дети < 5 лет	6	32	32
MR16 <sup>a</sup>	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 <sup>a</sup>	1988	ЛОР / БЛ	Взрослые <sup>b</sup>	6	70	70
MR20 <sup>a</sup>	1988	ЛОР / БЛ	Взрослые	6	88	92
MR21 <sup>a</sup>	1988	ЛОР / БЛ	Дети	6	60	53
MR22	1990	ЛОР	Дети	3	20	20
MR23	1990	ХОБ	Взрослые	3	19	19
MR24 <sup>a</sup>	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: <sup>a</sup> — многоцентровые исследования; <sup>b</sup> — 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 ( $\chi^2$ -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  $\chi^2$ -тесту, тестам Фишера, Вилкоксона или Манна–Уитни;
- частота наблюдений, распределенных в таблицах сопоставимости, анализировалась по  $\chi^2$ -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 <sup>c</sup> (mean $\pm$ SD)	Число дней с инфекцией на пациента (mean $\pm$ SD) <sup>d</sup>	$N (n)^b$	Число рецидивов на пациента <sup>c</sup> (mean $\pm$ SD)	Число дней с инфекцией на пациента (mean $\pm$ SD) <sup>d</sup>
MR11	РИ	52 (44)	2,12 $\pm$ 2,0	14,30 $\pm$ 8,3	47 (43)	4,04 $\pm$ 4,2	25,5 $\pm$ 18,4
	Плацебо	47 (43)	2,89 $\pm$ 2,2	19,90 $\pm$ 15,3	40 (36)	5,38 $\pm$ 3,7	35,0 $\pm$ 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 $\pm$ 1,1	11,30 $\pm$ 6,0	45 (44)	3,24 $\pm$ 2,1	18,20 $\pm$ 22,8
	Плацебо	46 (41)	3,08 $\pm$ 2,5	19,48 $\pm$ 12,8	42 (38)	4,90 $\pm$ 4,3	30,38 $\pm$ 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 $\pm$ 0,2	NA	31(31)	3,39 $\pm$ 0,4	NA
	Плацебо	30	2,90 $\pm$ 0,2		30 (30)	5,56 $\pm$ 0,4	
	Сравнение		$p = 0,002$ , $\Delta - 40$ %			$p = 0,0009$ , $\Delta - 39$ %	
MR25	РИ	13 (10)	1,31 $\pm$ 0,2	7,15 $\pm$ 1,9			
	Плацебо	12 (12)	3,25 $\pm$ 0,6	11,08 $\pm$ 1,4			
	Сравнение		$p < 0,01$ , $\Delta - 60$ %	$p = NS$ , $\Delta - 35$ %			
MR17 <sup>e</sup>	РИ	15 (12)	1,20 $\pm$ 0,86	6,17 $\pm$ 3,81			
	Плацебо	15 (14)	3,73 $\pm$ 2,05	18,00 $\pm$ 7,37			
	Сравнение		$p < 0,001^*$ , $\Delta - 68$ %	$p < 0,01$ , $\Delta - 66$ %			
MR22	РИ	20	3,00 $\pm$ 1,0	Нет документации			
	Плацебо	20	6,20 $\pm$ 1,4				
	Сравнение		$p < 0,001$ , $\Delta - 52$ %				

Примечание: <sup>a</sup> — оценка после 4 мес. в исследовании MR17; <sup>b</sup> — количество оцениваемых пациентов ( $N$ ) и количество пациентов, у которых был хотя бы 1 рецидив ( $n$ ); <sup>c</sup> — среднее кумулятивное количество рецидивов на пациента, рассчитанное по оцениваемым пациентам; <sup>d</sup> — среднее кумулятивное количество дней с инфекцией на пациента, рассчитанное по пациентам с хотя бы одним рецидивом; <sup>e</sup> — 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;  $\Delta$  — 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 <sup>d</sup>	1,32 ± 0,4 <sup>d</sup>	16,17 ± 12,8 <sup>d</sup>	18,8 ± 17,9 <sup>d</sup>
	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: <sup>a</sup> — число и процент пациентов, получивших, по крайней мере, 1 курс антибактериальной терапии по поводу ЛОР-инфекции; <sup>b</sup> — кумулятивное число (*mean* ± *SD*) антибактериальных курсов на пациента, рассчитанное по всем оцениваемым пациентам; <sup>c</sup> — кумулятивное число (*mean* ± *SD*) дней антибактериальной терапии, рассчитанной для пациентов, которые получили, по крайней мере, один антибактериальный курс (остальные данные уточнены в табл. 3); <sup>d</sup> — *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<sup>®</sup>, по сравнению с плацебо, были следующие: пропорция детей, которым проводились хирургические манипуляции (например, миригнотомия или тонзиллэктомия), в каждой группе (Рибомунил<sup>®</sup> — 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<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>, а 156 — плацебо, в течение

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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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 <sup>c</sup>	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: <sup>a</sup> — среднее кумулятивное число рецидивов или дней с инфекцией на пациента через 6 мес.; <sup>b</sup> — отчет "месяц за месяцем"; результаты даны начиная с 6-го мес.;

<sup>c</sup> — 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.



Таблица 5

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 <sup>a</sup>	продолжительность инфекции (d) на пациента <sup>a</sup>	число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента <sup>a</sup>	продолжительность инфекции (d) на пациента
MR13	РИ	75 <sup>b</sup>	0,73 ± 0,1	11,80 ± 1,6			
	Плацебо	69	1,54 ± 0,2	17,05 ± 1,8		NA	
	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: <sup>a</sup> — среднее кумулятивное число рецидивов или дней (d) инфекции на пациента (*mean* ± *SEM* в MR13; *mean* ± *SD* в MR10); <sup>b</sup> — основной критерий эффективности (число рецидивов инфекций на пациента), рассчитанный по всем леченым пациентам, среди которых исключение из исследования рассматривалось 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-

Таблица 6

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

№ иссле- дования	Леч. группа	Антибактериальная терапия			Местная операция	
		число оцененных пациентов	число курсов на пациента <sup>b</sup>	продолжительность инфекции (d) на пациента <sup>c</sup>	аденоидэктомия 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, Δ – 52 % p = 0,04, Δ – 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, Δ – 26 % p = 0,009, Δ – 27 %			p = 0,01	p = 0,45

Примечание: <sup>a</sup> — продолжительность исследования: 3 мес. — MR13, 6 мес. — MR10; <sup>b</sup> — среднее кумулятивное число курсов на пациента (*mean* ± *SEM* в исследованиях MR13 и MR10), рассчитанное для всех пациентов; <sup>c</sup> — 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**

№ исследова-	Леч. группа	Лечение в течение 3 (4) мес.			Лечение в течение 6 мес.		
		число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] <sup>b</sup>	продолжительность инфекции (°) на пациента [mean ± SD] <sup>c</sup>	число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] <sup>b</sup>	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean ± SD] <sup>c</sup>
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, Δ – 38 %			p = 0,001, Δ – 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, Δ – 80 %			NT, Δ – 58 %	

Примечание: <sup>a</sup> — оценка после 3 мес. (MR9) и / или после 4 мес. (MR17); <sup>b</sup> — среднее кумулятивное число рецидивов на пациента, рассчитанное для всех оцениваемых пациентов, у которых был хотя бы один рецидив; <sup>c</sup> — 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- / БИ-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, получавших антибактериальные препараты по поводу ЛОР-инфекций (3-месячное исследование)**

№ исследова-	Леч. группа	№	ЛОР-инфекции через 3 мес.		Число пациентов, получавших антибактериальные препараты
			число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] <sup>b</sup>	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean ± SD] <sup>c</sup>	
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, Δ – 63 %		NT

Примечание: <sup>a</sup> — число оцененных пациентов в РИ группе (8 детей и 7 взрослых) и в плацебо-группе (7 детей и 5 взрослых); <sup>b</sup> — среднее кумулятивное число рецидивов на пациента, рассчитанное для всех оцениваемых пациентов, и процент пациентов, у которых был хотя бы один рецидив; <sup>c</sup> — 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 <sup>a</sup>	Число дней антибактериальной терапии <sup>b</sup>
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: <sup>a</sup> — 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; <sup>b</sup> — 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;  $\Delta$  — 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 ± SD (n)] <sup>a</sup>	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean ± SD] <sup>b</sup>	число оцененных пациентов	число рецидивов на пациента [mean ± SD (n)] <sup>a</sup>	продолжительность инфекции (d) на пациента [mean ± SD] <sup>b</sup>
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: <sup>a</sup> — среднее число рецидивов на пациента, рассчитанное для всех пациентов, и процент пациентов с хотя бы одним рецидивом; <sup>b</sup> — среднее кумулятивное число дней с острой инфекцией, рассчитанное среди пациентов с хотя бы одним рецидивом; MR = основные ссылки; NA = не оценено; NS = не значимо;  $\Delta$  — 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 <sup>б</sup>	Средний показатель продолжительности на пациента <sup>а</sup>
MR19 <sup>б</sup>	РИ	70	0,20 ± 0,5	0,22 ± 0,6
	Плацебо	67	0,78 ± 0,9	1,00 ± 0,9
	Сравнение		$p < 0,01$	$p < 0,02$
MR20 <sup>с</sup>	РИ	87	0,23 ± 0,5	0,30 ± 0,6
	Плацебо	90	0,39 ± 0,7	0,39 ± 0,7
	Сравнение		$p < 0,05$	$p < 0,05$

Примечание: <sup>а</sup> —  $mean \pm SD$  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.); <sup>б</sup> — показатель частоты — это комбинация, содержащая 8 параметров: тонзиллит-отит-фарингит, бронхит-пневмония, лихорадка, обращения к врачу, частота эпизодов, конкурентное лечение и дни отсутствия; <sup>с</sup> — 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 протеоглики + рибосомы

*Сочетание свойств пероральной вакцины и неспецифического иммунокорректора*

**Пероральная вакцина:**

- Максимальная степень очистки и наименьшая токсичность
- Вызывает 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, титрованные 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
Протеоглики мембранной части <i>Klebsiella pneumoniae</i>	0,375 мг	1,125 мг	1,125 мг

*Отпускается по рецепту врача.*



**Пьор 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 подтверждаются 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 миригнотомии) 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. *Antonissen 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 isolés 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. *Calot 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. Haguenauer 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., Dangl-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