

**А.В. Караулов**

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

## Препарат пидотимод — новое эффективное средство в иммунопрофилактике и иммунотерапии респираторных инфекций у детей

В СТАТЬЕ ПРЕДСТАВЛЕН АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ МЕЖДУНАРОДНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕПАРАТА ПИДОТИМОД (ИМУНОРИКС). ПИДОТИМОД ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ НОВЫЙ БЕЗОПАСНЫЙ ИММУНОМОДУЛЯТОР, ЭФФЕКТИВНЫЙ КАК ПРИ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОМ ПРИМЕНЕНИИ, ТАК И В КАЧЕСТВЕ ЛЕЧЕБНОГО СРЕДСТВА. ПРИ ЭТОМ ПРЕПАРАТ СПОСОБЕН УСИЛИВАТЬ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ И ЖАРОПОНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ. ЭТОТ ФАКТ ПОДТВЕРЖДЕН РЕЗУЛЬТАТАМИ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ С УЧАСТИЕМ БОЛЬШОГО ЧИСЛА ПАЦИЕНТОВ. ПИДОТИМОД СПОСОБСТВУЕТ БОЛЕЕ БЫСТРОМУ ИСЧЕЗНОВЕНИЮ ПРИЗНАКОВ И СИМПТОМОВ ИНФЕКЦИИ, УСКОРЯЯ ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ С УМЕНЬШЕНИЕМ ПРИЕМА СОПУТСТВУЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** ПИДОТИМОД, ИММУНОМОДУЛЯТОР, ОСТРЫЕ РЕСПИРАТОРНЫЕ ИНФЕКЦИИ, ПРОФИЛАКТИКА, ЛЕЧЕНИЕ.

96

### Контактная информация:

Караулов Александр Викторович,  
чл.-корр. РАМН, заведующий кафедрой  
клинической иммунологии и аллергологии  
факультета послевузовского  
профессионального образования врачей  
Московской медицинской академии  
им. И.М. Сеченова,  
Адрес: 119992, Москва,  
ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2  
тел. (495) 118-50-47  
Статья поступила 01.11.2007 г.,  
принята к печати 28.01.2008 г.

Респираторные инфекции остаются самой распространенной патологией у человека. Их прирост регистрируется во многих странах мира вне зависимости от климатогеографической зоны и уровня социально-экономического развития страны. Глобализация усиливает риск распространения этих заболеваний, способствует возникновению новых инфекций, которые быстро распространяются и плохо поддаются традиционной терапии. Новые возбудители и новые штаммы уже известных патогенов легко преодолевают все социальные и биологические барьеры, вызывают порой тяжелые респираторные заболевания, приводят к социально-стрессорным расстройствам у населения и к экономическим потерям государства [1].

Известно более 200 возбудителей респираторных инфекций, которые вызывают грипп, острые респираторные инфекции (ОРИ) и «простуду» (в это понятие объединяют комплекс острых и обострений хронических вирусных и бактериальных инфекций верхних дыхательных путей). ОРИ — основная причина заболеваемости и смертности у детей [2]. Необоснованное (в связи с невозможностью создания специфических методов иммунопрофилактики) применение антибактериальной и противовоспалительной терапии не только не позволяет контролировать частоту этой патологии, но приводит к формированию хронических форм, увеличивает число резистентных возбудителей и аллергических заболеваний.

**A.V. Karaulov**

I.M. Sechenov Moscow Medical Academy

## Pidotimod — a new efficient product in immunological prophylaxis and immunological therapy of respiratory infections in children

THE ARTICLE CONTAINS ANALYSIS OF RESULTS OF INTERNATIONAL TRIAL OF PIDOTIMOD (IMUNORIX) EFFICIENCY. PIDOTIMOD IS A NEW SAFE IMMUNOMODULATOR, WHICH IS BOTH EFFICIENT IN PROPHYLACTIC USE AND AS A MEDICATION. AT THE SAME TIME, THE DRUG IS CAPABLE OF INTENSIFY THE EFFECT OF ANTIBIOTICS AND OTHER MEDICATIONS. THIS FACT IS CONFIRMED BY THE RESULTS OF CONTROLLED TRIALS WITH PARTICIPATION OF A LARGE NUMBER OF PATIENTS. PIDOTIMOD IS MINISTERIAL TO A FASTER DISAPPEARANCE OF SIGNS AND SYMPTOMS OF INFECTION, ANTICIPATING THE RECOVERY WITH REDUCED ADMINISTRATION OF ASSOCIATED DRUGS.

**KEY WORDS:** PIDOTIMOD, IMMUNOMODULATOR, ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS, PROPHYLAXIS, TREATMENT.

Одним из наиболее перспективных способов предотвращения этих заболеваний, снижения тяжести их течения, профилактики возможных осложнений является адекватный контроль факторов систем врожденного и адаптивного иммунитета на всех этапах ведения пациентов — от профилактики до реабилитации. Принципы и методы иммунотерапии и иммунореабилитации, возможности сочетания иммунокоррекции с антибактериальной, противовоспалительной терапией были сформулированы еще в начале 80-х годов прошлого века [3, 4], но не могли быть реализованы из-за отсутствия безопасных и эффективных иммуномодуляторов. Дальнейшие исследования привели к созданию ряда новых иммуностропных препаратов, различающихся по природе и механизму действия [5–7]. Широкое внедрение иммуномодуляторов в клиническую практику способствовало разработке ряда алгоритмов их применения [8, 9]. Однако анализ международных клинических исследований с иммуномодуляторами у детей с позиций медицины, основанной на доказательствах, убедительно показывает, что лишь небольшая часть этих препаратов может быть отнесена к средствам выбора для иммунопрофилактики ОРВИ [10]. Это в частности, топические бактериальные лизаты, которые сокращают общее количество инфекций дыхательных путей в 1,7 раза [10]. При этом частота нежелательных проявлений была достаточно низкой и не отличалась от таковой в группе плацебо. В настоящей статье представлен анализ результатов международных исследований эффективности препарата пидотимод, который будет представлен в России под торговым названием Имунорикс (Солвей Фарма, Франция).

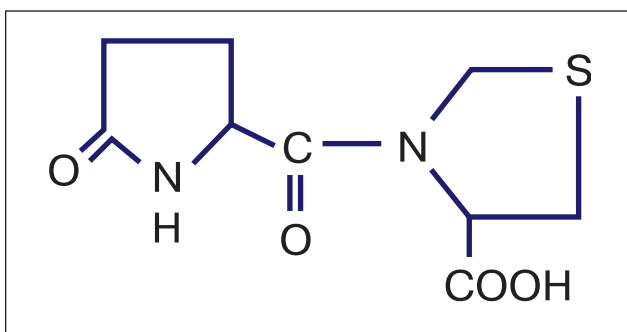
### СТРУКТУРА И МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ПРЕПАРАТА ПИДОТИМОД

Пидотимод (3-L-пироглютамат-L-тиазолидин-4-карбоксильная кислота) — это синтезированный иммуномодулирующий препарат пептидной структуры (рис. 1) с высокой биодоступностью при приеме внутрь.

После перорального приема пидотимод быстро всасывается — пик содержания вещества в плазме крови достигается через 1,5 ч после приема. Биодоступность составляет 43–45% независимо от дозы, период полураспада — 4 ч, выведение с мочой — 95%. После повторного введения препарата эффекта кумуляции или самоиндукции не обнаружено.

Пидотимод относится к группе синтетических иммуномодуляторов и осуществляет иммунокорригирующее действие. Экспериментальное изучение на животных, а также исследования с участием человека показали, что пероральное применение препарата приводит к значительному увеличению активности фагоцитов, включая макрофаги и нейтрофилы [11, 12]. Кроме того, пидотимод активизирует другие составляющие врожденного иммунитета, в том числе естественные клетки-киллеры, которые обеспечивают одну из первых линий защиты организма от патогенных вирусов, а также неопластических клеток. Влияние на параметры врожденного иммунитета обуславливает протективный эффект препарата, проявляющийся уже на 5-е сутки введения в дозе от 0,01 до 100 мг/кг. При этом степень защиты от бактериальных инфекций была такой же или даже превосходила таковую у уже применяемых иммуномодуляторов: бестатина, тафцина и мурамилпептидов [11]. В этой серии экспериментов были также показаны протективный эффект препарата, направленный против бактериальных инфекций

Рис. 1. Строение молекулы пидотимода и его молекулярная формула ( $C_9H_{12}N_2O_4S$ )



у мышей с ослабленным после введения циклофосфана иммунитетом, а также синергизм пидотимода в комбинации с β-лактамами антибиотиками.

Иммуномодулирующие свойства препарата пидотимод можно наблюдать по восстановлению числа В и Т лимфоцитов, их ответа на митогены и реакций гиперчувствительности замедленного типа [12]. При этом пидотимод оказался эффективным в плане гуморального ответа как на тимусзависимые (эритроциты барана), так и на тимуснезависимые (липополисахарид) антигены.

В экспериментах на молодых и старых крысах было доказано, что пидотимод относится к истинным иммуномодуляторам: он восстанавливает активность Т лимфоцитов и продукцию интерлейкина 2 только у старых животных, не изменяя нормальный уровень параметров иммунитета [13]. Препарат усиливает экспрессию гена интерлейкина (ИЛ) 2 и фактора некроза опухолей α в клетках селезенки старых крыс во время экспериментального токсического шока [14]. Пидотимод активизирует также выработку γ-интерферона — естественного противовирусного агента организма.

Таким образом, проведенный цикл работ позволяет отнести пидотимод к иммуномодуляторам, реализующим свои эффекты на разных этапах иммунного ответа, а это служит обоснованием для его применения как в острой фазе заболевания, так и в качестве средства профилактики частых респираторных инфекций.

### ОПЫТ КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

Эффективность пидотимода на протяжении последних 2 десятилетий изучена более чем в 60 контролируемых клинических исследованиях с использованием доказательных методов. Клинические исследования в большинстве случаев дополнялись определением различных иммунных параметров. Эффективность применения препарата в педиатрической практике изучалась у 3200 пациентов с острыми и рецидивирующими респираторными инфекциями.

В одном из первых многоцентровых двойных плацебо-контролируемых исследований изучали клиническую эффективность препарата, его переносимость, а также оценивали соотношение риск/выгода на базе 41 университетских центров и клиник оториноларингологического профиля [15]. В эксперименте участвовали 416 пациентов в возрасте от 3 до 14 лет (55% — мальчики). Условием отбора было наличие частых фарингитов/тонзиллярных инфекций в зимние месяцы, предшествовавшие исследованию. Схема назначения предусматривала прием (в интервале между приемами пищи) 1 флакона раствора пидотимода 400 мг (или плацебо) в день.

Иммунотерапия длилась 2 мес, после чего пациенты в течение 3 мес наблюдались с целью контроля эффективности терапии, критериями оценки эффективности терапии были количество рецидивов и их длительность. Лечение препаратом пидотимод позволило значительно уменьшить число случаев заболевания детей. В целом достоверный эффект снижения заболеваемости был выражен как в течение 2 мес лечения (-33%,  $p < 0,01$ ), так и в контрольный период наблюдения (-53%,  $p < 0,01$ ) (рис. 2). Показано, что в группе пациентов, принимавших пидотимод, значительно реже возникали повторные фаринготонзиллярные инфекции. Происходило также значительное сокращение длительности периода повышенной температуры тела, причем в основной группе результат оказался на 46% лучше, чем в группе с плацебо, в период лечения и на 65% в течение 3 мес последующего наблюдения (рис. 3). Переносимость препаратов в сравниваемых группах была хорошей. Однако у получавших плацебо побочные эффекты встречались чаще, но были незначительными и быстро обратимыми. Кроме того, важно отметить, что иммунотерапия с использованием препарата пидотимод позволяет уменьшить финансовые расходы семьи на лечение эпизодов ОРИ.

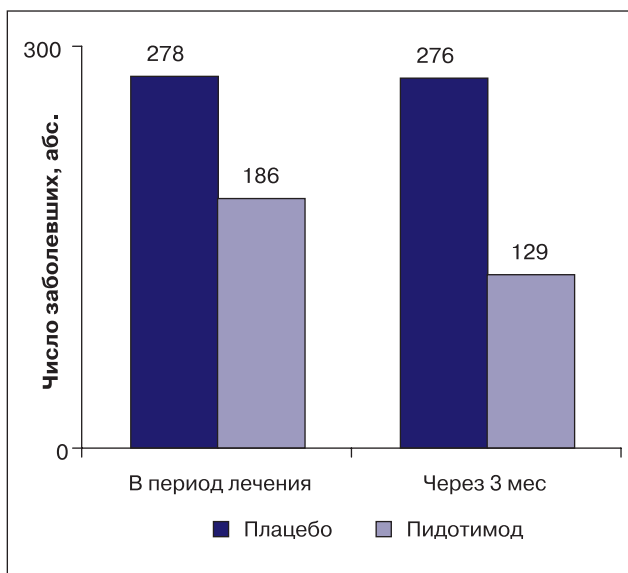
В ряде других исследований оценивали такие значимые в клинике параметры, как сокращение длительности инфекционных эпизодов в целом и лихорадочного периода в частности, снижение потребности в приеме антибиотиков и (или) жаропонижающих средств на фоне приема препарата пидотимод, а также его профилактическую эффективность и безопасность. Отмечено, что в группе принимавших пидотимод, возникали рецидивы на 20% реже, чем в группе плацебо, а общее количество эпизодов инфекции было значительно ниже ( $p < 0,01$ ). Обнаружена также существенная разница между группами в длительности лихорадочного состояния, продолжавшегося при приеме пидотимода в среднем 1,8–2,8 дня по сравнению с 2,8–3,2 днями в группе плацебо ( $p < 0,01$ ) [16].

Таким образом, активация защитных реакций организма под воздействием препарата пидотимод в сравнении с плацебо способствовали значительному сокращению времени отсутствия в школе, а также затраченного на нахождение в медицинских учреждениях.

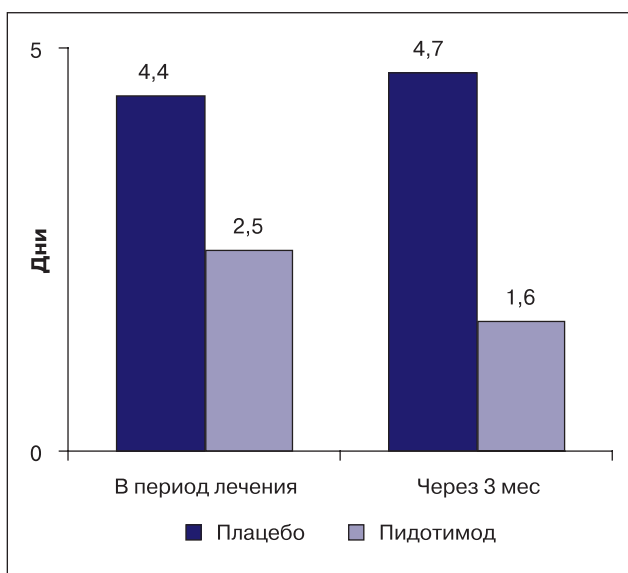
В результате исследований продемонстрирована высокая безопасность препарата. Контроль параметров биохимического анализа крови во всех случаях не показал значительных изменений по сравнению с исходными показателями. Безопасность препарата оценена как хорошая либо отличная у 94% детей, получавших пидотимод, и у 97% из группы плацебо [17].

Профилактический эффект препарата пидотимод сохранялся и после окончания лечения. В процессе наблюдения признаки инфекции были зарегистрированы у 29% детей из основной группы и у 59% — из группы плацебо ( $p < 0,01$ ). Кроме того, в группе пациентов, получавших пидотимод, было значительно меньше эпизодов респираторной инфекции (13%), чем среди получавших плацебо (30%). Профилактический эффект препарата проявил себя и в увеличении времени от окончания лечения до 1-й вспышки респираторной инфекции: в группе с пидотимодом этот показатель составил 65 дней и лишь 19 дней — в группе плацебо ( $p < 0,01$ ). Что касается пациентов, которые были вынуждены принимать антибиотики и (или) жаропонижающие препараты для лечения острых эпизодов респираторных инфекций, возникших в

**Рис. 2.** Число заболевших в период лечения и через 3 мес последующего наблюдения



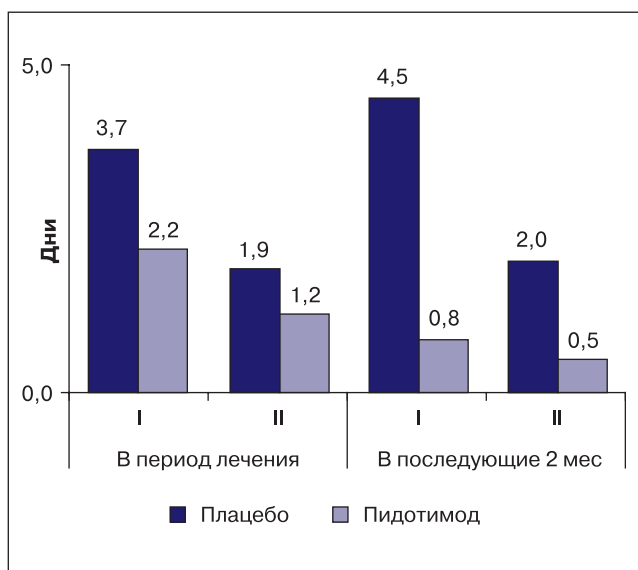
**Рис. 3.** Количество дней с повышенной температурой в период лечения и в течение 3 мес последующего наблюдения



период лечения и последующего наблюдения, то разница между 2 группами была значительной (рис. 4) [16]. Результаты мультицентровых исследований также подтвердили высокую клиническую эффективность препарата пидотимод у часто болеющих детей, что позволило снизить количество пропущенных ребенком дней в школе (детском саду). Отсутствие побочных эффектов препарата и легкость его применения, подтвержденная пациентами и их родителями, доказали практичность его использования при лечении часто болеющих детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. С клинической точки зрения представляет интерес сравнение эффективности пидотимода и лиофилизата из 8 бактерий, проведенное в открытом контролируемом проспективном исследовании. В рандомизированном исследовании участвовали 40 пациентов разного возраста (взрослые и дети) с наличием в анамнезе не менее 5 эпизодов фарингита и (или) тонзиллита за послед-



**Рис. 4.** Потребность в приеме антибиотиков (I) и жаропонижающих препаратов (II) при лечении пидотимодом и при последующем наблюдении в сравниваемых группах



ний год, протекавших с высокой температурой [18]. Схема приема была следующей: пидотимод — 800 мг/сут (для взрослых) и 400 мг/сут (для детей) в течение 60 дней; капсулированный лиофилизат — 1 капсула в день по 7 мг (для взрослых) или по 3,5 мг/сут (для детей) в течение 10 дней в месяц; длительность лечения — 3 мес. Контрольный осмотр осуществляли в 1-й день исследования и через 3 мес, что соответствовало 30-му дню после прекращения лечения препаратом пидотимод и 20-му дню — после цикла приема капсулированного лиофилизата бактерий. Пациентов осматривал врач, у них оценивали иммунологические характеристики с помощью теста Multitest-IMC, используемого для обнаружения дефицита Т-клеточного звена иммунитета. Тест выполняется следующим образом: делают подкожную инъекцию 7 антигенов-«приманок»; через 48 ч подсчитывают результат, определяя число и диаметр подкожных уплотнений. Положительной считается реакция при уплотнении диаметром хотя бы 2 мм. Посчитав диаметры всех положительных ответов, определяют сумму диаметров, которая обозначает степень выраженности иммунитета. Затем вычисляют соотношение между суммой диаметров и числом положительных ответов. В ходе исследования оценивали изменение в группах параметров мультитеста по сравнению с начальными значениями. Показано, что у пациентов, леченных препаратом пидотимод, через 3 мес с начала лечения значительно увеличилось число и интенсивность положительных ответов в мультитесте — на 137 и 155% соответственно по сравнению с ростом на 14 и 28% у детей, принимавших лиофилизат бактерий. Значительные различия обнаружены и в клинической картине. Так, у 65% больных, принимавших пидотимод, за весь период наблюдения не было ни одного случая рецидива инфекции, тогда как в группе пациентов, принимавших капсулированный лиофилизат бактерий, не заболели только 25% ( $p = 0,026$ ). Таким образом, клинический и иммунологический мониторинг продемонстрировал наличие корреляции между активностью иммунной системы и частыми респираторными инфекциями; более выраженному ответу на мультитест соответствует наиболее благоприятное течение заболева-

## ВАРИАНТОВ МНОГО ...



## КОД к здоровому иммунитету ОДИН

# ИМУНОРИКС



**SOLVAY  
PHARMA**

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

ния. Это означает, что выраженный иммунный ответ обеспечивает быстрое угасание рецидива инфекции и наступление ремиссии. У пациентов, принимавших пидотимод, клинические и иммунологические результаты оказались лучше, чем в группе, где применялся капсулированный препарат лиофилизата бактерий. Кроме того, в ходе исследования подтвердился оптимальный профиль эффективности и переносимости препарата пидотимод, продемонстрированный при длительном лечении пациентов, подверженных риску частых инфекций дыхательных путей. Исследования, проведенные впоследствии в разных странах, подтвердили высокую эффективность пидотимода [19–21]. Последнее исследование, проведенное у детей в возрасте от 2 до 16 лет, страдающих аллергическими заболеваниями (аллергический ринит, atopическая бронхиальная астма), подтвердило не только возможность применения пидотимода, но и значительное снижение при этом частоты и продолжительности респираторных инфекций у детей [21]. После курса лечения пидотимодом среднее число инфекций у 1 пациента снизилось с 5,7 до 4,0 в течение 6 мес наблюдений ( $p < 0,005$ ), а средняя продолжительность инфекционно-го эпизода — с 6,1 до 4,2 дня ( $p < 0,01$ ).

В ходе клинических исследований анализировались механизмы действия препарата. Так, было показано, что пидотимод уменьшает *in vitro* экспрессию CD30, что наблюдается как у здоровых детей, так и у больных atopической бронхиальной астмой [22]. Поскольку фенотип CD30 напрямую связан с Th-2-хелперами, активность которых повышена у больных atopической бронхиальной астмой, можно заключить, что пидотимод способен изменять дифференцировку Th-1/Th-2 в сторону Th-1. Указанное предположение подтверждается увеличением продукции  $\gamma$ -интерферона и снижением уровня ИЛ 4 при действии препарата.

Таким образом, пидотимод представляет собой новый безопасный иммуномодулятор, эффективный как при профилактическом применении (монотерапия), так и в качестве лечебного средства. При этом препарат способен усиливать действие антибиотиков и других лекарственных средств. Этот факт подтвержден результатами контролируемых исследований с участием большого числа пациентов. Пидотимод способствует более быстрому исчезновению признаков и симптомов инфекции, ускоряя выздоровление с уменьшением приема сопутствующих препаратов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Караулов А.В., Ликов В.Ф. Иммунотерапия респираторных заболеваний. — М., 2004. — С. 33.
2. WHO. Acute respiratory infections: the forgotten pandemic. Bulletin of the World Health Organisation. — 1998. — V. 76, № 1. — P. 101–103.
3. Сильвестров В.П., Караулов А.В. Принципы иммунорегулирующей терапии некоторых заболеваний органов дыхания // Тер. архив. — 1982. — № 4. — С. 3–9.
4. Сильвестров В.П., Караулов А.В. Антибактериальная и иммуномодулирующая терапия заболеваний органов дыхания // Тер. архив. — 1983. — № 3. — С. 3–9.
5. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы: механизм действия и клиническое применение // Иммунология. — 2003. — № 4. — С. 196–203.
6. Караулов А.В., Сокуренок С.И. Имунофан: опыт применения препарата при лечении больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких // Medical market. — 2000. — Т. 34, № 1. — С. 20–22.
7. Караулов А.В., Калюжин О.В. Биологическая активность гликозидных производных N-ацетилмурамил-L-аланил-D-изоглутамина // Рос. биотерапевт. журн. — 2002. — № 1. — С. 40–68.
8. Хаитов Р.М. Иммунология. Учебник для вузов с компакт-диск. — М.: Гэотар-Медиа, 2006. — С. 311.
9. Караулов А.В., Калюжин О.В. Иммунотропные препараты: принципы применения и клиническая эффективность. — М.: МЦФЭР, 2007. — С. 144.
10. Колбин А.С., Харчев А.В. Применение иммуностимуляторов при острых инфекциях дыхательных путей у детей. Зарубежный опыт — взгляд с позиций доказательной медицины // Педиатр. фармакология. — 2007. — Т. 4, № 3. — С. 27–34.
11. Coppi G., Manzandro S. Experimental immunological screening tests on pidotimod // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1411–1416.
12. Coppi G., Falcone A., Manzandro S. Protective effects of pidotimod against bacterial infections in mice // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1417–1421.
13. Chiarenza A., Iurato M., Barbera N. et al. Modulating effects of the synthetic thymic dipeptide pidotimod on the immune system in the aging rat // Pharmacol. Toxicol. — 1994. — V. 74, № 4–5. — P. 262–266.
14. Annoni G., Arosio B., Santambrogio D. et al. Gene expression for interleukin 2 and tumor necrosis factor-alpha in the spleen of old rats under physiological condition and during septic shock. Possible pharmacological modulation. // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12A. — P. 1433–1436.
15. Passali D., Calearo C., Conticello S. Pidotimod in the management of recurrent pharyngotonsillar infections in childhood // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1511–1516.
16. Burgio G.R., Marseglia G.L., Severi F. et al. Immunoactivation by pidotimod in children with recurrent respiratory infections // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1525–1529.
17. Careddu P., Mei V., Venturoli V. et al. Pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in paediatric patients // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1485–1489.
18. Di Filippo C., Varacalli C., Sardo F. Pidotimod in treatment of recurrent pharyngotonsillitis // Acta Med. Drug Review. — 1995. — V. 34, № 7. — P. 324–328.
19. Caramia G., Clemente E., Solli R. et al. Efficacy and safety of pidotimod in the treatment of recurrent respiratory infections in children // Arzneimittel Forschung. — 1994. — V. 44, № 12. — P. 1480–1484.
20. Motta G. Pidotimod: treatment and prophylaxis of recurrent tonsillitis episodes in childhood (results of a multicentre study group). 3rd International Conference on Pediatric Otorhinolaryngology. European Working Group on Pediatric Otorhinolaryngology. — Jerusalem, Israel, 1993. — P. 206.
21. Vargas Correa J.B., Espinosa Morales S., Bolanos Ancona J.C. et al. Pidotimod in recurring respiratory infection in children with allergic rhinitis, asthma, or both conditions // Rev. Alerg. Mex. — 2002. — V. 49, № 2. — P. 27–32.
22. Gourgiotis D., Papandopoulos N., Bossios A. Immune modulator pidotimod decreases the *in vitro* expression of CD30 in peripheral blood mononuclear cells of atopical asthmatic and normal children // J. Asthma. — 2004. — V. 41, № 3. — P. 285–287.