

ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

ПРАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА



ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ
АЛЛЕРГОЛОГИЯ
ПУЛЬМОНОЛОГИЯ

ISSN 2072-1757
WWW.MFVT.RU

№3 (51) 2011

Е.В. ВОРОНИНА

Медицинский директор ЗАО «ПЕПТЕК», Россия

УДК 615.03

ГМДП (Ликопид®) в снижении сезонной заболеваемости у взрослых (данные слепого плацебо-контролируемого исследования)

В статье приведены результаты слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности Ликопида® (ЗАО «ПЕПТЕК», Россия) в снижении сезонной заболеваемости у 150 жителей Нижнего Тагила. Показано, что применение Ликопида® по 1 мг 3 раза в день сублингвально в течение 10 дней приводило к положительной динамике заболеваемости у 94% пациентов, из них у 63% отмечено отсутствие эпизодов острых респираторных инфекций (ОРИ) в течение года наблюдений. При применении плацебо положительная динамика заболеваемости отмечена у 36% пациентов, отсутствие эпизодов ОРИ — у 8% пациентов.

Ключевые слова: сезонная заболеваемость, иммуномодулирующая терапия, глюкозаминилмурамилдипептид, Ликопид, взрослые.

E.V. VORONINA

Medical Director Closed Joint Stock Company «PEPTEK», Russia

GMDP (Licopid®) in reducing the seasonal morbidity in adults (data of blind, placebo-controlled study)

The results of a blind, placebo-controlled study of efficacy and safety Licopid® (JSC «PEPTEK», Russia) in reducing the seasonal incidence of 150 residents of Nizhny Tagil are presented. It is shown that the use of Licopid® 1 mg 3 times a day sublingually for 10 days led to positive dynamics of disease in 94% of patients, of whom 63% noted the lack of episodes of acute respiratory infections (ARI) in the year of observation. For placebo — the positive dynamics of disease was observed in 36% of patients, no episodes of ARI — 8% of patients.

Keywords: seasonal incidence, immunotherapy, glucosaminylmuramyldipeptide, Licopid, adults.

Вопросам диагностики, лечения и профилактики острых респираторных инфекций (ОРИ) дыхательных путей в литературе последних лет уделено значительное внимание [1-2]. Вакцинопрофилактика респираторных инфекций на сегодняшний день признана наиболее эффективным методом предупреждения гриппа и ряда других ОРИ [1, 3]. Однако возможности метода ограничены более широким спектром респираторных возбудителей и отсутствием средств специфической иммунотерапии большинства из них. По данным Роспотребнадзора, в 2010 году (январь-май) заболеваемость гриппом в Российской Федерации составила 24 962 случая, тогда как острые инфекции верхних дыхательных путей множественной или неуточненной локализации зафиксированы в 13 917 422 случаев [4]. Кроме того, невысокий на сегодняшний день охват вакцинацией широких слоев населения не всегда позволяет достичь эпидемиологического эффекта, наблюдаемого при вакцинации

не менее 70-80% населения. По данным некоторых авторов, в этиологии ОРВИ до 40% всех случаев приходится на активацию герпесвирусных инфекций, что также необходимо учитывать при назначении противовирусной терапии [5].

Одним из важных факторов, влияющих на частоту простудных заболеваний, является проживание в экологически неблагоприятных районах. Повышение содержания различных ксенобиотиков в воздухе, воде, продуктах питания приводит к нарушениям гомеостаза и иммунной защиты [6].

Максимальное снижение заболеваемости ОРИ может быть достигнуто при использовании вакцинации и средств неспецифической иммунопрофилактики [3]. С этой точки зрения среди иммуностропных препаратов значительный интерес представляют препараты не только с доказанной безопасной эффективностью, но и с изученным на молекулярном уровне механизмом и предсказуемым действием на иммунную систему, к которым



в полной мере можно отнести Ликопид® (ЗАО «ПЕПТЕК», Россия, рег. номер ЛС-001438). Ликопид® является лекарственной формой ГМДП (глюкозаминилмурамиддипептида), относится к иммуномодуляторам микробного происхождения, содержащим минимальные биологически активные фрагменты, а именно — универсальный фрагмент пептидогликана клеточной стенки Грам+ и Грам- бактерий [7]. ГМДП (Ликопид®) как структурный компонент бактериальной стенки распознается рецептором системы врожденного иммунитета NOD2, который экспрессируется фагоцитирующими клетками и эпителиальными клетками дыхательного тракта [8]. Воздействуя на молекулярную мишень (рецептор) в иммунной системе, ГМДП (Ликопид®) активирует прежде всего фагоцитарное звено иммунитета, а также гуморальные и клеточные звенья иммунной системы.

В естественных условиях гликопептиды (ГМДП) высвобождаются из клеточной стенки бактерий в результате ферментативного гидролиза как при инфицировании патогенной микрофлорой, так и при деградации нормальной и условно-патогенной микрофлоры желудочно-кишечного тракта [7]. Таким образом, действие Ликопида® (ГМДП) в наибольшей степени приближено к процессу естественной иммунорегуляции.

Ликопид® по сумме проведенных клинических исследований разрешен к применению в пульмонологии и терапии при хронических инфекциях верхних и нижних дыхательных путей и в комплексной терапии герпесвирусных инфекций, включая офтальмогерпес. Помимо упомянутых ранее иммуномодулирующих возможностей препарата в литературе описаны: влияние Ликопида® на механизм аллергического воспаления и эффективность его использования при atopических заболеваниях, противоопухолевое действие, протективные возможности в условиях септического шока и адьювантное действие при вакцинации экспериментальных животных с дозозависимым увеличением антителообразования [9-11].

Целью настоящего исследования явилась оценка безопасности и эффективности снижения сезонной заболеваемости ОРИ и обострений хронических неспецифических заболеваний дыхательных путей при применении таблеток Ликопид® 1 мг у взрослых, проживающих в экологически неблагоприятном регионе.

Материалы и методы

Слепое плацебо-контролируемое исследование было выполнено в г. Нижнем Тагиле, в структуре заболеваемости которого первое место занимают заболевания органов дыхания. Исследование проводилось совместно ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ с городской лабораторией иммунологии и Управлением здравоохранения города.

В исследование были включены 150 человек, имеющих непрерывной стаж работы на вредном коксохимическом производстве более 5 лет, с частотой эпизодов ОРИ или обострений хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей 4 раз в год и более (в течение года, предшествующего исследованию). На момент приема исследуемого препарата (Ликопид® или плацебо) все пациенты находились вне заболевания или в периоде ремиссии.

Все пациенты получали идентичные по внешнему признаку таблетки по схеме: сублингвально по 1 таблетке (содержащей 1 мг ГМДП или плацебо) 3 раза в день в течение 10 дней. Препарат с действующим веществом и плацебо были изготовлены ЗАО «ПЕПТЕК» (Москва, Россия) с учетом требований GMP («Надлежащей производственной практики»).

Все пациенты были распределены в две группы. Первую группу составили 100 человек, получавшие иммунотерапию

Ликопидом®, вторую группу составили 50 человек, получавшие плацебо.

В день 0 проводился осмотр, сбор анамнеза, оценка критериев включения и исключения, а также лабораторно-иммунологические исследования. День 1 считался первым днем назначения исследуемого препарата или плацебо. Лабораторно-иммунологические исследования после проведенного лечения проводились на 20–22-й день, т.е. через 10-12 дней после окончания терапии. Период наблюдения за пациентами составлял один год.

Безопасность лечения оценивали по наступлению нежелательных побочных реакций, отмеченных во время приема Ликопида® или плацебо.

Основной критерий эффективности — частота эпизодов ОРИ и обострений хронических неспецифических заболеваний через год после проведенной терапии Ликопидом и плацебо. Дополнительные критерии — динамика абсолютного числа лимфоцитов и их субпопуляций, иммуноглобулинов класса А, М, G и E, фагоцитарной активности.

Результаты

Применение Ликопида® приводило к достоверному снижению уровня респираторной заболеваемости в течение одного года после проведенного курса иммунотерапии (табл. 1).

Таблица 1.

Динамика заболеваемости в группах через 1 год после проведенного лечения

Группы	До лечения	После лечения		
	4 эпизода ОРИ и более	Отсутствие эпизодов ОРИ в течение года	1-2 эпизода ОРИ	3 эпизода ОРИ и более
Ликопид (n=100)	100%	63%	31%	6%
Плацебо (n=50)	100%	8%	28%	64%

После проведенного курса лечения Ликопидом® (общая курсовая доза — 30 мг) у 63% пациентов отмечено отсутствие эпизодов ОРИ в течение последующего года. При проведении курса плацебо отсутствие заболеваний отмечено лишь у 8% пациентов.

При суммарной оценке эффективности в группах — положительная динамика (снижение числа заболеваний через год после лечения по сравнению с первоначальными данными до лечения) отмечена у 94% пациентов, принимавших Ликопид®, и только у 36% в группе плацебо.

Состояние не изменилось у 6% в группе пациентов, получавших иммунотерапию, и у 64% пациентов, принимавших плацебо.

Пациенты хорошо переносили терапию, побочных нежелательных реакций выявлено не было.

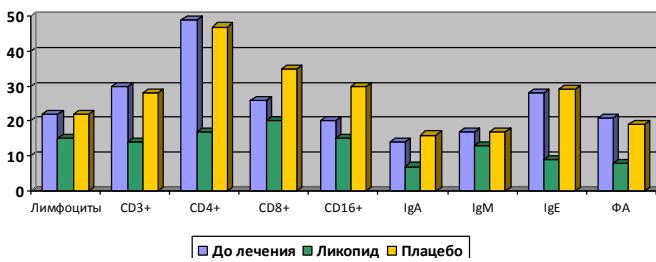
При оценке дополнительных критериев было выявлено достоверное улучшение ряда иммунологических показателей в группе Ликопид, в отличие от группы плацебо, исследуемые иммунологические показатели которых остались без изменений (рисунок 1).

После курса иммунотерапии происходила нормализация уровня CD3+ и CD4+ лимфоцитов, фагоцитарной активности

нейтрофилов и уровня IgA, снижение уровня которых было выявлено до начала исследования. Под влиянием Ликопида® количество лиц, имевших повышенный уровень IgE, снизилось в 3 раза.

Рисунок 1.

Частота отклонений от референсных значений показателей иммунного статуса до и после лечения в группах Ликопид и плацебо (в %)



Примечание.

Лимфоциты — абсолютное число лимфоцитов, ФА — фагоцитарная активность

Обсуждение

Результаты проведенного исследования полностью согласуются с клиническими данными, полученными в исследованиях с плацебо контролем эффективности Ликопида® при хронических неспецифических заболеваниях легких у взрослых и рецидивирующих инфекциях дыхательных путей у детей [12, 13]. Клинико-иммунологический эффект Ликопида® у пациентов с хроническим неспецифическим бронхитом проявлялся статистически значимым по сравнению с плацебо удлинением ремиссии заболевания и улучшением показателей функционального состояния фагоцитирующих клеток. Фармакоэпидемиологическое исследование, проведенное в одном из районов г. Владимира, показало, что заболеваемость детей с рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, посещающих организованные коллективы и получавших Ликопид®, была в 2-2,5 раза ниже по сравнению с этим показателем по району в течение года наблюдений [13].

Кроме того, в ранних работах на модели экспериментальной гриппозной инфекции (штамм вируса А/Ленинград/399/76 (H3N2)) было показано увеличение титра антител при введении ГМДП на фоне однократной вакцинации. Нарастание титра антител по отношению к контролю было зафиксировано при введении ГМДП за неделю до вакцинации, так и спустя 1-4 суток после нее [11].

ГМДП (Ликопид®) не сокращал частоты вирусемии, но уменьшал накопление вируса в печени и легких каждой отдельной мыши.

Таким образом, приведенные в статье клинико-экспериментальные данные свидетельствуют о перспективности использования Ликопида® при рецидивирующих инфекциях дыхательных путей у взрослых. Приведенные результаты плацебо-контролируемого исследования показали, что применение Ликопида® в исследованной схеме (по 1 мг 3 раза

в день сублингвально в течение 10 дней) приводило к снижению более чем на 50% сезонной заболеваемости ОРИ и нормализации нарушенных параметров иммунного статуса у жителей, проживающих и работающих в условиях экологического неблагополучия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Маркова Т.П., Чувилов Г.Н. Вакцинопрофилактика и противовирусная терапия гриппа // РМЖ, 2007. — Т. 15. — № 2.
2. Казюкова Т.В., Панкратов И.В., Алеев А.С., Дудина Т.А. Семейная профилактика гриппа и острых респираторных инфекций в период подъема сезонной заболеваемости // РМЖ, 2011. — Т. 19. — № 2.
3. Заплатников А.Л. Иммунопрофилактика и иммунотерапия острых респираторных инфекций у детей // Лечащий врач, 2006. — № 9. — С. 50-56.
4. Сведения об инфекционных и паразитарных заболеваниях (Форма 1) за январь-декабрь 2010. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. <http://rosпотребнадзор.ru/>
5. Кокорева С.П. Оптимизация комплексного подхода к оздоровлению детей дошкольного возраста организованных коллективов в условиях крупного промышленного центра: — Автореф. ... д.м.н. — Воронеж, 2008.
6. Токмакова О.Г. Изменения состояния иммунной системы детей под влиянием неблагоприятных факторов окружающей среды и возможные пути их коррекции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Пермь, 2003. — 23 с.
7. Несмеянов В.А. Глюкозаминилмурамоилпептиды: на пути к пониманию молекулярного механизма биологической активности // International Journal of Immunorehabilitation, 1998. — № 10. — С. 19-29.
8. Gomez M.I., Prince A. Airway Epithelial Cell signaling in response to bacterial pathogens // Pediatric Pulmonology, 2008, 43: 11-19.
9. Ревякина В.А., Козлов И.Г., Воронина Е.В. и др. Возможность глюкозаминилмурамилдипептида в лечении atopических заболеваний у детей // Вопросы практической педиатрии, 2009. — Т. 4. — № 4. — С. 42-49.
10. Козлов И.Г., Воронина Е.В., Валякина Т.И. и др. Ликопид в иммунотерапии опухолей: обзор экспериментальных данных // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2011. — Т. 10. — № 2. — С. 32-38.
11. Отчет о лабораторных испытаниях иммуностимулирующей и противовирусной активности препарата ГМДП в отношении экспериментальной гриппозной инфекции. — Ленинградский НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера, 1988 г.
12. Сетдикова Н.Х., Борисова А.М., Голубева Н.М., Андропова Т.М., Пинегин Б.В. Функциональная активность фагоцитирующих клеток периферической крови больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких при лечении их новым отечественным иммуномодулятором Ликопидом // Иммунология, 1995. — № 3. — С. 59-62.
13. Кирюхин А.В., Парфенова Н.А., Максимова Т.А. Оптимизация лечения часто и длительно болеющих детей: иммунокоррекция Ликопидом // Российский педиатрический журнал, 2001. — № 5. — С. 27-29.