

ИММУНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

составитель:

д.м.н., доцент

С.В. Дьяченко

Хабаровск, 2016

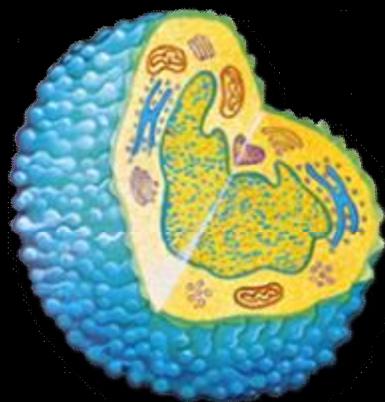


**Как многообразны болезни,
так и существует множество способов лечения их**

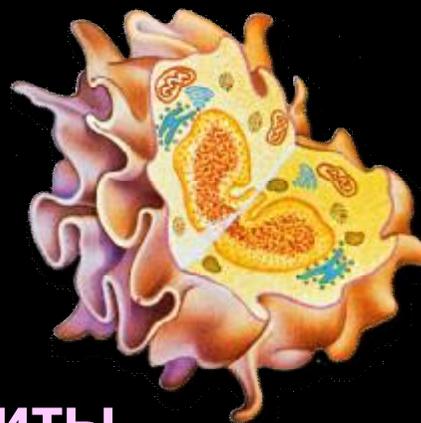
Гиппократ

Лейкоциты

Лимфоциты



Моноциты



Гранулоциты



нейтрофил



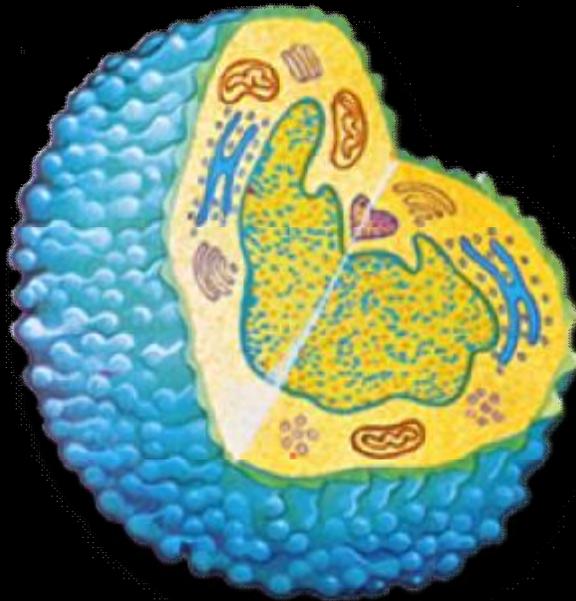
базофил



эозинофил

Лейкоциты

Лимфоциты :

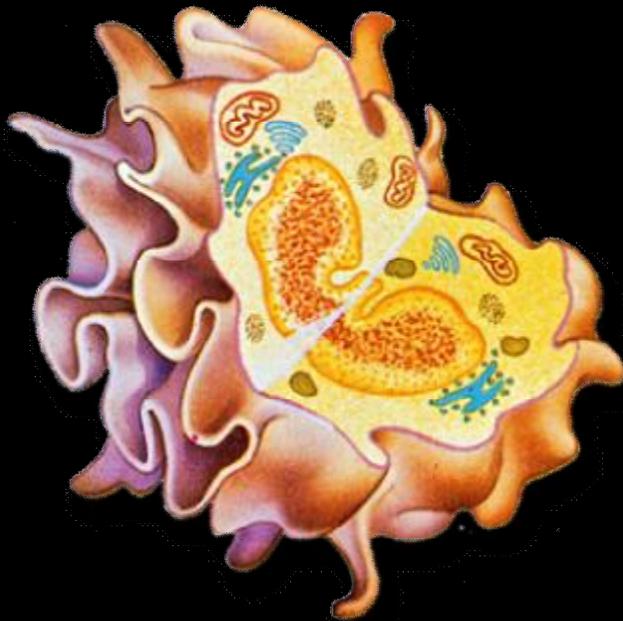


- Т-лимфоциты отвечают за клеточный иммунитет;
- В-лимфоциты - за гуморальный иммунитет.

«Реакция антиген-антитело»

Лейкоциты

Моноциты :



● **Макрофаги:** поглощают состарившиеся и бактериальные клетки.

Важны для неспецифических иммунных процессов.

Цитокины

К цитокинам относятся:

- ∅ Интерлейкины (1 — 17);
- ∅ Интерфероны (α , β , γ);
- ∅ Колониестимулирующие факторы (гранулоцитарно-макрофагальный, гранулоцитарный, макрофагальный);
- ∅ Фактор, влияющий на макрофаги (фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, — MIF);
- ∅ Цитотоксины (фактор некроза опухолей; лимфотоксин)

Цитокины

| | Основные клетки-продуценты | Клетки-«мишени» | Основные свойства |
|------|-----------------------------------|---|--|
| ИЛ-1 | Моноциты / макрофаги, В-лимфоциты | Т- и В-лимфоциты | Стимулирует рост костного мозга, продукцию медиаторов воспаления, индуцирует ИЛ-2 и его рецепторы, повышает активность макрофагов и естественных клеток-киллеров |
| ИЛ-2 | Активированные Т-лимфоциты | Т- и В-лимфоциты | Фактор роста Т- и В-лимфоцитов, активирует цитотоксические Т-лимфоциты и естественные клетки-киллеры, вызывает секрецию интерферона, повышает продукцию других цитокинов |
| ИЛ-3 | Активированные Т-лимфоциты | Стволовые клетки костного мозга, тучные клетки | Стимулирует рост клеток костного мозга, тучных клеток |
| ИЛ-4 | Активированные Т-лимфоциты | Т- и В-лимфоциты | Фактор роста для активированных В-лимфоцитов, а так-же Т-лимфоцитов. Активирует тучные клетки и макрофаги |
| ИЛ-5 | Активированные Т-лимфоциты | В- и Т-лимфоциты | Фактор роста В-лимфоцитов. Стимулирует образование цитотоксических Т-лимфоцитов |
| ИЛ-6 | Активированные Т-лимфоциты | В- и Т-лимфоциты, стволовые клетки костного мозга и др. | Стимулирует созревание активированных В-лимфоцитов. Стимулирует рост и дифференцировку В- и Т-лимфоцитов и образование цитотоксических Т-лимфоцитов |

Цитокины

| Цитокины | Основные клетки-продуценты | Клетки-«мишени» | Основные свойства |
|--|---|--|---|
| Интерфероны (ИФН) | | | |
| ИНФ- α и β | Лейкоциты (α) Фибробласты (β) | Лимфоциты, естественные клетки- киллеры и др. | Противовирусное и пролиферативное действие; повышает активность естественных клеток- киллеров |
| ИНФ-γ | Активированные Т- лимфоциты | Лимфоциты, моноциты / макрофаги, естественные клетки-киллеры | Противовирусное действие; активирует макрофаги и естественные клетки- киллеры; повышает продукцию цитокинов |

ЦИТОКИНЫ

| Цитокины | Основные клетки-продуценты | Клетки-«мишени» | Основные свойства |
|--|-------------------------------|--|--|
| Колонiestимулирующие факторы | | | |
| Гранулоцитарно-макрофагальный | Т-лимфоциты | Гранулоциты, нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги | Стимулирует клетки костного мозга (пролиферацию и дифференцировку клеток-«мишеней»), активирует зрелые гранулоциты |
| Гранулоцитарный | Макрофаги | Нейтрофилы | Способствует созреванию нейтрофилов из клеток-прекурсоров, активирует нейтрофилы |
| Макрофагальный | Макрофаги | Макрофаги | Повышает пролиферацию моноцитов/макрофагов |
| Фактор, влияющий на макрофаги | | | |
| Фактор, ингибирующий миграцию (МИФ; MIF) | Сенсибилизированные лимфоциты | Макрофаги, моноциты | Ингибирует миграцию макрофагов |

ЦИТОКИНЫ

| Цитокины | Основные клетки-продуценты | Клетки-«мишени» | Основные свойства |
|--|----------------------------|---|---|
| Цитотоксины | | | |
| Фактор некроза опухолей (α и β) | Макрофаги | Некоторые опухолевые клетки, нейтрофилы, клетки эндотелия | Вызывает некроз опухолей; активирует нейтрофилы, индуцирует продукцию ИЛ-1, изменяет рост, морфологию и функцию эндотелиальных клеток, стимулирует синтез цитокинов |
| Лимфотоксин | T-лимфоциты | Некоторые опухолевые клетки и др. | Вызывает некроз опухолей; активирует нейтрофилы, индуцирует продукцию ИЛ-1, изменяет рост, морфологию и функцию эндотелиальных клеток, стимулирует синтез цитокинов |

Иммунотерапия

Назначение иммуностропных препаратов химической или биологической природы с лечебной или профилактической целью при заболеваниях, связанных с нарушением иммунитета.

ВАРИАНТЫ ИММУНОТЕРАПИИ

- ∅ **Заместительная** (донорские препараты Ig, цитокинов, клеток, гормонов, компонентов донорской плазмы, генов)
- ∅ **Иммунодепрессия** (трансплантология, аутоиммунные болезни, хроническое иммунное воспаление)
- ∅ **Вакцинация** (формирование иммунологической памяти)
- ∅ **Специфическая иммунотерапия (АСИТ)**
- ∅ **Иммуномодуляция, (иммуностимуляция, иммунокоррекция)**

«нормализация,
активация»

Иммунотерапия

- ∅ Исходя из этого, а также учитывая то, что в клинической практике врача может возникнуть необходимость в проведении как иммуносупрессии, так и иммуностимуляции, - все иммуноактивные препараты разделены на иммунодепрессанты и иммуностимуляторы.
- ∅ Иммуностимуляторами называют, как правило, лекарственные препараты, интегрально, в целом увеличивающие гуморальный и клеточный иммунный ответ.

Функция иммунной системы

| | Гуморальный | Клеточный |
|------------|--|--|
| Специф. | Иммуноглобулины (вырабатываются В-лимфоцитами). | Т-лимфоциты: Т-хелперы (выделяют интерлекин-2), Т-супрессоры; киллеры, клетки памяти. |
| Не специф. | Ферменты (напр. лизоцим, хим. вещества). | Фагоциты (например, макрофаги). |

ИММУНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация иммуноактивных препаратов:

Иммуностимулирующие препараты:

I. ИС микробного и грибкового происхождения:

- ü **Вакцины (BCG, CP)**
- ü **Полисахариды бактериального происхождения (продигиозан, пирогенал, зимозан, декстраны, глюканы и др.).**
- ü **Лизаты и рибосомы бактериального происхождения (бронхомунал, рибомунил и др.).**
- ü **Низкомолекулярные иммунокорректоры (ликопид).**

II. Препараты животного происхождения

- ü **Препараты тимуса (тималин, **тактивин**, тимоген).**
- ü **Препараты костно-мозгового генеза (миелопид = В активин и др.).**

III. Рекомбинантные иммуностимуляторы

- ü **Интерфероны (альфа, бета, гамма)**
- ü **Колониестимулирующие факторы (филграстим, молграмостим и др.).**
- ü **Интерлейкины (ИЛ-2) (алдеслейкин)**

IV. Синтетические иммуноактивные препараты

- ü **Производные пиримидинов (метилурацил, пентоксил, оротовая кислота)**
- ü **Производные имидазола (**левализол**, дибазол)**
- ü **Микроэлементы (Соединения Zn, Cu и др.)**

V. Регуляторные пептиды (тафцин, даларгин)

VI. Другие иммуноактивные препараты (витамины, адаптогены)

ИММУНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация иммуноактивных препаратов:

Иммуносупрессирующие препараты

I. Глюкокортикоиды

II. Цитостатики

ü Антиметаболиты

- а) антагонисты пурина;
- б) антагонисты пиримидина;
- в) антагонисты аминокислот;
- г) антагонисты фолиевой кислоты.

ü Алкилирующие препараты

ü Антибиотики

ü Алкалоиды

ü Ферменты и ингибиторы ферментов

Иммуномодуляторы

– это лекарственные препараты,
восстанавливающие в
терапевтических дозах функции
иммунной системы (эффективную
иммунную защиту)



ИММУНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация иммуноактивных препаратов:

Иммуностимулирующие препараты:

I. ИС микробного и грибкового происхождения:

- ü **Вакцины (BCG, CP)**
- ü **Полисахариды бактериального происхождения (продигиозан, пирогенал, зимозан, декстраны, глюканы и др.).**
- ü **Лизаты и рибосомы бактериального происхождения (бронхомунал, рибомунил и др.).**
- ü **Низкомолекулярные иммунокорректоры (ликопид).**

II. Препараты животного происхождения

- ü **Препараты тимуса (тималин, тактивин, тимоген).**
- ü **Препараты костно-мозгового генеза (миелопид = В активин и др.).**

III. Рекомбинантные иммуностимуляторы

- ü **Интерфероны (альфа, бета, гамма)**
- ü **Колониестимулирующие факторы (филграстим, молграмостим и др.).**
- ü **Интерлейкины (ИЛ-2) (алдеслейкин)**

IV. Синтетические иммуноактивные препараты

- ü **Производные пиримидинов (метилурацил, пентоксил, оротовая кислота)**
- ü **Производные имидазола (леваamisол, дибазол)**
- ü **Микроэлементы (Соединения Zn, Cu и др.)**

V. Регуляторные пептиды (тафцин, даларгин)

VI. Другие иммуноактивные препараты (витамины, адаптогены)

Иммуномодуляторы микробного и грибкового происхождения

Первый препарат - вакцина БЦЖ.

- ∅ Первое поколение - **пирогенал и продигиозан** - полисахариды бактериального происхождения. - пирогенность - **применяются редко.**
- ∅ Второе поколение - лизаты (**Бронхо-мунал, ИРС-19, Имудон, Бронхо-Ваксом**) и рибосомы (**Рибомунил**) бактерий, возбудителей респираторных инфекций *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae* и др. - **двойное назначение специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее).**
- ∅ Третье поколение - **Ликопид** - состоит из природного дисахарида – глюкозаминилмурамила и присоединенному к нему синтетического дипептида – L-аланил-D-изоглутамина.

Иммуномодуляторы микробного и грибкового происхождения

Главной мишенью для ИМ микробного происхождения являются фагоцитарные клетки.

- ∅ усиливаются функциональные свойства фагоцитов (фагоцитоз и внутриклеточный киллинг поглощенных МО),
- ∅ возрастает продукция провоспалительных цитокинов, необходимых для инициации гуморального и клеточного иммунитета.
- ∅ увеличивается продукция антител,
- ∅ активируется образование антигенспецифических Т-хелперов и Т-киллеров.

ИС микробного и грибкового происхождения

- ∅ В эту группу входят дрожжевые полисахариды, действие которых на иммунную систему менее выражено, чем действие бактериальных полисахаридов.
- ∅ Однако они менее токсичны, не обладают пирогенностью, антигенностью.
- ∅ Также как и бактериальные полисахариды, они активируют функции макрофагов и нейтрофильных лейкоцитов.
- ∅ Выраженное влияние препараты данной группы оказывают на лимфоидные клетки причем это влияние на Т-лимфоциты более выражено, чем на В-клетки.

ИС микробного и грибкового происхождения

- Ø **Дрожжевые полисахариды** - прежде всего *зимозан* (биополимер дрожжевой оболочки *Saccharomyces cerevisi*; в амп. 1-2 мл), **глюканы, декстраны** - эффективны при инфекционных, гематологических осложнениях, возникающих при радио- и химиотерапии онкологических больных.
- Ø *Зимозан* вводится по схеме : в/м по 1-2 мл через день, на курс лечения 5- 10 инъекций.

ИС микробного и грибкового происхождения

- ∅ **Используется также дрожжевая РНК - нуклеинат натрия** (натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемой гидролизом дрожжей с дальнейшей очисткой).
- ∅ **Препарат обладает широким спектром эффектов, биологической активности: ускоряются процессы регенерации, активизируется деятельность костного мозга, стимулируется лейкопоэз, возрастает фагоцитарная активность, а также активность макрофагов, Т- и В-лимфоцитов, неспецифических факторов защиты.**

ИС микробного и грибкового происхождения

- ∅ *Нуклеинат натрия* эффективен при многих заболеваниях, но особенно показан при лейкопениях, агранулоцитозе, при острой и затяжной пневмонии, обструктивном бронхите, применяется также в восстановительном периоде у больных с патологией крови и у онкобольных.
- ∅ Препарат применяют по схеме : внутрь 3-4 раза в сутки, суточная доза 0,8 г - курсовая доза - до 60 г.

Бронхо-мунал

- ∅ В каждой капсуле Бронхо-мунала содержится 7 мг лиофилизированного лизата бактерий.
- ∅ В капсулах Бронхо-мунала П (для детей) содержится 3.5 мг лиофилизированного лизата бактерий.

Бронхо-мунал

Содержат лиофилизированный лизат наиболее часто встречаемых, возбудителей инфекций дыхательных путей:

- Ø *Haemophilus influenzae*,
- Ø *Diplococcus pneumoniae*.
- Ø *Streptococcus viridans*,
- Ø *Streptococcus pyogenes*,
- Ø *Klebsiella pneumoniae*,
- Ø *Klebsiella ozenae*,
- Ø *Staphylococcus aureus*,
- Ø *Neisseria (Branhamella) catarrhalis*.

Бронхо-мунал

- Ø Эффект достигается путем повышения активности натуральных киллеров, В-лимфоцитов, повышения уровня ИЛ-1, ИЛ-6, альфа-интерферона, и образования специфических сывороточных антител к 4 рибосомальным антигенам.
- Ø Он стимулирует В-клетки, повышает уровень IgA, секреторного IgA на слизистых и в слюне, бронхоальвеолярной лаважной жидкости, повышает функциональную и метаболическую активность макрофагов (в т.ч. альвеолярных).
- Ø При назначении бронхо-мунала у больных с заболеваниями респираторного тракта и носоглотки также отмечается повышение уровня сывороточных IgM, G и A, снижается количество Т- супрессоров (CD8 клетки), повышается иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+), функциональная активность Т-клеток.

Бронхо-мунал

РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

Бронхо-мунал принимают утром натощак.

- ∅ Курс лечения острой стадии заболевания длится 10-30 последовательных дней по 1 капсуле в сутки.
- ∅ Если необходима антибиотикотерапия, Бронхо-мунал назначают одновременно с антибиотиком.
- ∅ Для профилактики назначают по 1 капсуле в сутки последовательно 10 дней в месяц на протяжении 3 месяцев.
- ∅ Каждый последующий месяц принимать лекарство, по возможности, в те же дни, что и в предыдущий.
- ∅ Схема назначения детям моложе 12 лет такая же как для взрослых, причем дети получают капсулы Бронхо-мунал П.

Бронхо-мунал

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- ∅ Побочные эффекты очень редки.
- ∅ Имеются сообщения о расстройствах пищеварения (боли в желудке, тошнота, рвота, диарея) и реакциях гиперчувствительности.

Рибомунил

∅ В состав препарата Рибомунил
ВХОДЯТ:

∅ рибосомы *Klebsiella pneumoniae*,

∅ *Streptococcus pneumoniae*,

∅ *Streptococcus pyogenes*,

∅ *Haemophilus influenzae*,

∅ протеогликаны мембраны *Klebsiella pneumoniae*.

Рибомунил

- ∅ Препарат стимулирует выработку специфических антител IgM, IgG и секреторного IgA, повышает количество CD3+, CD4+ - клеток при изначально сниженных показателях, активирует Т-клетки и макрофаги.
- ∅ При назначении рибомунила в виде спрея в основном наблюдаются влияние на систему местного иммунитета и выработка IgA.

Рибомунил

Режим дозирования

- ∅ Существует определенный режим приема препарата : по 3 таблетки утром в течение 4 дней в неделю на протяжении 3 недель, а затем в течение 4 дней в месяц на протяжении 5 месяцев;
- ∅ подкожно : вводят 1 раз в неделю в течение 5 недель, а затем 1 раз в месяц на протяжении 5 месяцев.

Вакцина поликомпонентная ВП-4

В состав вакцины поликомпонентной ВП-4 (Россия) входят:

- Ø лизаты *Staphylococcus aureus*,
- Ø *Proteus vulgaris*,
- Ø *Klebsiella pneumoniae*,
- Ø *Escherichia coli*.

Вакцина поликомпонентная ВП-4

∅ Со стороны иммунологических показателей отмечали усиление фагоцитоза, увеличение CD4⁺, CD8⁺, CD 16⁺-клеток, сывороточного IgA при изначально сниженных показателях, уровень сывороточного IgE не повышался.

Биостим

∅ Биостим представляет собой гликопротеины *Klebsiella pneumoniae* в дозе 1 мг.

Биостим

- ∅ Биостим активирует макрофаги, в том числе перекисную систему окисления, высвобождение лизосомальных ферментов, а также хемотаксис и фагоцитоз, что приводит к усилению опсонизации и адгезии патогенных агентов.
- ∅ Препарат непосредственно действует на В-лимфоциты, усиливая синтез антител, в частности, IgG, при этом не отмечается усиления синтеза IgE .

Биостим

∅ Назначение биостима в дозе 4 мг или 8 мг в день при вакцинации против гриппа почти в 2 раза повышает выработку специфических противовирусных антител у 50% вакцинированных.

IPC19

| | |
|--|----------------|
| Streptococcus pneumoniae type I | 1,11 мл |
| Streptococcus pneumoniae type II | 1,11 мл |
| Streptococcus pneumoniae type III | 1,11 мл |
| Streptococcus pneumoniae type V | 1,11 мл |
| Streptococcus pneumoniae type VIII | 1,11 мл |
| Streptococcus pneumoniae type XII | 1,11 мл |
| Haemophilus influenzae type B | 3,33 мл |
| Klebsiella pneumoniae ss pneumoniae | 6,66 мл |
| Staphylococcus aureus | 9,99 мл |
| Acinetobacter calcoaceticus baumannii variety | 3,33 мл |
| Moraxella catarrhalis | 2,22 мл |
| Neisseria subflava flava variety | 2,22 мл |
| Neisseria subflava perflava variety | 2,22 мл |
| Streptococcus pyogenes group A | 1,66 мл |
| Streptococcus dysgalactiae group C | 1,66 мл |
| Enterococcus faecium | 0,83 мл |
| Enterococcus faecalis | 0,83 мл |
| Streptococcus group G | 1,66 мл |

ИРС19

- ∅ ИРС19 повышает естественный специфический и неспецифический иммунитет. При распылении ИРС19 образуется мелкодисперсный аэрозоль, который покрывает слизистую оболочку носа, что приводит к быстрому развитию местного иммунного ответа.
- ∅ Специфическая защита обусловлена локально образующимися антителами класса секреторных иммуноглобулинов типа А (IgА), препятствующими фиксации и размножению возбудителей инфекции на слизистой.
- ∅ Неспецифическая иммунозащита ИРС19 проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов и увеличении содержания лизоцима.

ИРС19

Показания к применению

- ∅ **Сезонная профилактика острых и обострения хронических заболеваний верхних дыхательных путей и бронхов (весна /осень).**
- ∅ **Острые и хронические бактериальные инфекции верхних дыхательных путей и бронхов: ринит, ларингит, фарингит, ангина, тонзиллит; острый и хронический бронхит, трахеит; синусит, отит; осложнения гриппа и других вирусных инфекций; вазомоторный ринит.**
- ∅ **Подготовка к плановому оперативному вмешательству на ЛОР-органах и послеоперационный период.**

ИРС19

Способ применения и дозы

- ∅ в целях профилактики впрыскивают по 1 дозе препарата (1 доза = 1 короткое нажатие пульверизатора) в каждый носовой ход 2 раза в день в течение 2-х недель;
- ∅ В острой стадии заболевания впрыскивают по одной дозе препарата в каждый носовой ход от 2 до 5 раз в день до исчезновения симптомов инфекции.

ИРС19

**∅ ИРС19 можно назначать как
взрослым, так и детям с 3-х
месячного возраста.**

Имудон

- ∅ В состав препарата Имудон входят лизаты:
- ∅ *Lactobacillus acidophilus*,
- ∅ *L.fermentum*,
- ∅ *L.helveticus*,
- ∅ *L.lactis*,
- ∅ *Streptococcus pyogenes*,
- ∅ *Enterococcus faecalis*,
- ∅ *Streptococcus sanglus*,
- ∅ *Staphylococcus aureus*,
- ∅ *Klebsiella pneumoniae*,
- ∅ *Corynebacterium pseudodiphtheriae*,
- ∅ *Fusiformis fusiformis*,
- ∅ *Candida albicans*.

Имудон

Фармакологические свойства

- ∅ Препарат представляет собой поливалентный антигенный комплекс, включающий наиболее распространенных возбудителей рецидивирующих инфекций носоглотки.
- ∅ Иммуностимулирующий препарат бактериального происхождения для местного применения в стоматологии.
- ∅ Имудон активирует фагоцитоз, увеличивает содержание лизоцима слюны, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает содержание секреторного иммуноглобулина А в слюне.

Имудон

Показания к применению.

- ∅ **Лечение: поверхностных и глубоких пародонтозов, пародонтита, стоматита, глоссита, афтозного стоматита; воспалительных и инфекционных поражений ротовой полости; эритематозного и язвенного гингивита.**
- ∅ **Профилактика: изъязвлений, вызванных зубными протезами; инфекций после удаления зубов, имплантаций искусственных зубных корней.**

Имудон

- ∅ Для взрослых и подростков с 14 лет.
- ∅ При острых воспалительных заболеваниях полости рта и обострении хронических заболеваний препарат принимают по 8 таблеток в день. Таблетки рассасывают (не разжёвывая) в ротовой полости с интервалом 2-3 часа. Средняя продолжительность курса лечения 10 дней.
- ∅ Для профилактики хронических воспалительных заболеваний полости рта препарат принимают по 6 таблеток в день. Таблетки рассасывают (не разжёвывая) в ротовой полости с интервалом 3-4 часа. Продолжительность курса 20 дней.
- ∅ Рекомендуется проводить профилактические курсы приёма Имудона 2-3 раза в год.

Имудон

- ∅ Для детей от 1 года и до 14 лет.
- ∅ При лечении острых и обострения хронических воспалительных заболеваний полости рта, а также для профилактики препарат принимают по 6 таблеток в день. Таблетки рассасывают (не разжёвывая) в ротовой полости с интервалом 3-4 часа. Продолжительность курса лечения при острых заболеваниях 10 дней, для профилактики хронических - 20 дней.
- ∅ Также рекомендуется проводить профилактическое курсовое лечение препаратом 2-3 раза в год.
- ∅ Дети от 1 года до 3-х лет обязательно рассасывают таблетки в полости рта под наблюдением взрослого человека.

Имудон

Особые указания

- ∅ В случае необходимости рот следует полоскать не ранее, чем через 1 час после применения ИМУДОНА, чтобы не снижать терапевтическую активность препарата.
- ∅ При назначении препарата пациентам, соблюдающим бессолевую или малосолевую диету необходимо учитывать, что 1 таблетка ИМУДОНА содержит 15 мг натрия.

ЛИЗАТОВ БАКТЕРИЙ СМЕСЬ (MYXTURA LYSATORUM BACTERIORUM)

- Ø Бронхомунал , капсулы 7 мг №10, Лек д.д.
– Словения;
- Ø Бронхомунал П, капсулы 3.5 мг №10, Лек
д.д. – Словения;
- Ø Имудон, таблетки для рассасывания №40,
Солвей Фармасьютикалз – Франция;
- Ø ИРС 19, спрей назальный, 20 мл №1,
Солвей Фармасьютикалз С.А.С. – Франция

ЛИЗАТОВ БАКТЕРИЙ СМЕСЬ (МУХТУРА LYSATORUM BACTERIORUM)

- ∅ На время выработки секреторных антител уходит от 10 до 20 дней. Поэтому от начала применения топического бактериального лизата максимальное нарастание фракции секреторных антител, комплемента, лизоцима наступает на 10 сутки. И будет продолжаться еще в течение 3-х месяцев.
- ∅ Профилактика 2 раза в году.
- ∅ В середине августа и затем 2 курс профилактики проводить в начале декабря

Ликопид



- ∅ Ликопид - М-ацетил-глюкозаминил-М-ацетил-1-рамил-дипептид (Россия) - синтезирован в 1977 г.
- ∅ Главной мишенью ликопида в организме человека являются клетки моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы.

Ликопид

- ∅ Под влиянием ликопида усиливается поглощение и киллинг микроорганизмов;
- ∅ стимулируются цитотоксические свойства макрофагов по отношению к бактериальным и вирус-инфицированным клеткам;
- ∅ усиливается синтез цитокинов: ИЛ-1, ФНО-а, 1-интерферона и др., что, в свою очередь, оказывает стимулирующее действие на продукцию антител и пролиферацию Т- и В-лимфоцитов.

Ликопид

- ∅ Применение ликопида в дозе 1 мг в течение 10 дней у длительно и часто болеющих детей показывает стимулирующего влияния на показатели крови (иммунорегуляторный индекс, CD3+, CD8+, CD19+ - клетки), но стимулирует активность макрофагов.
- ∅ Повышение уровня IgA в слюне наблюдалось у всех больных.

Состав лизатов бактерий

| ИРС 19 | Бронхомунал | Биостим | Имудон | Рибомунил |
|---|--|---|-------------------------------|--|
| Klebsiella pneumoniae, | Klebsiella pneumoniae, Klebsiella ozaenae | Гликопротеины Klebsiella pneumonia | Klebsiella pneumoniae, | Klebsiella pneumonia, Протеогликаны мембраны Klebsiella pneumoniae. |
| Streptococcus pyogenes | Streptococcus pyogenes | | Streptococcus pyogenes | Streptococcus pyogenes |
| Haemophilus influenzae | Haemophilus influenzae | | | Haemophilus influenzae |
| Streptococcus pneumoniae тип I,II,III,V,VIII,XII | Streptococcus pneumonia | | | Streptococcus pneumonia |
| Staphylococcus aureus | Staphylococcus aureus | | Staphylococcus aureus | |
| Moraxella | Moraxella | | | |
| Enterococcus faecalis | | | Enterococcus faecalis | |
| Enterococcus faecium | | | | |

Состав лизатов бактерий

| ИРС 19 | Бронхомунал | Биостим | Имудон | Рибомунил |
|------------------------|-------------------------------|---------|---|-----------|
| Streptococcus | Streptococcus viridans | | Streptococcus sanglus | |
| Neisseria | | | Lactobacillus acidophylus | |
| Gafkya tetragen | | | L.fermentum | |
| | | | L.lactis | |
| | | | L.helveticus | |
| | | | Corynebacterium pseudodiphtheriae, | |
| | | | Fusiformis fusiformis, | |
| | | | Candida albicans | |

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ И ДОЗИРОВАНИЕ

∅ Профилактика рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей: хронический бронхит, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит (у детей – только особенно уязвимых)^B (у взрослых)^B.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ И РЕЗЮМЕ

- ∅ Не представлены в Фармакопее США.
- ∅ *NB!* Использование вакцины (иммуностимулятора) для профилактики острых респираторных инфекций должно быть ограничено – только детям с доказанной повышенной уязвимостью к инфекциям или детям, избыточно подвергающимся инфекционному воздействию, например посещающим дневные стационары, детские сады или проживающие в приютах.
- ∅ Необходимы дальнейшие исследования для подтверждения силы эффекта отдельных препаратов иммуностимуляторов.
- ∅ Составление обзора финансировано Quimica Knol de Mexico, BASF Pharma.^B
- ∅ Рекомендован интервал в 4 нед между приемом пероральных вакцин и лизатов бактерий.
- ∅ Не рекомендовано применение при острых кишечных заболеваниях (снижение эффективности).
- ∅ 24 КИ с 1982 г.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Ø Гиперчувствительность.
- Ø Беременность (I триместр).
- Ø Период кормления грудью.
- Ø Ранний детский возраст (до 6 мес).

ИММУНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация иммуноактивных препаратов:

Иммуностимулирующие препараты:

I. ИС микробного и грибкового происхождения:

- ü Вакцины (BCG, CP)
- ü Полисахариды бактериального происхождения (продигиозан, пирогенал, зимозан, декстраны, глюканы и др.).
- ü Лизаты и рибосомы бактериального происхождения (бронхомунал, рибомунил и др.).
- ü Низкомолекулярные иммунокорректоры (ликопид).

II. Препараты животного происхождения

- ü Препараты тимуса (тималин, тактивин, тимоген).
- ü Препараты костно-мозгового генеза (миелопид = В активин и др.).

III. Рекомбинантные иммуностимуляторы

- ü Интерфероны (альфа, бета, гамма)
- ü Колонiestимулирующие факторы (филграстим, молграмостим и др.).
- ü Интерлейкины (ИЛ-2) (алдеслейкин)

IV. Синтетические иммуноактивные препараты

- ü Производные пиримидинов (метилурацил, пентоксил, оротовая кислота)
- ü Производные имидазола (левамизол, дибазол)
- ü Микроэлементы (Соединения Zn, Cu и др.)

V. Регуляторные пептиды (тафцин, даларгин)

VI. Другие иммуноактивные препараты (витамины, адаптогены)

Тимические препараты

1. Первое поколение - Родоначальник в России – **Т-активин** - комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота.
 - ü комплекс тимических пептидов - **Тималин, Тимактид** и др.,
 - ü экстракты тимуса – **Тимостимулин и Вилозен**.
Клиническая эффективность высока, но у них есть один недостаток: - неразделенная смесь биологически активных пептидов, достаточно трудно поддающихся стандартизации.
2. Препараты II и III поколений – синтетические аналоги природных гормонов тимуса или их фрагментов, обладающих биологической активностью. На основе одного из фрагментов, активного центра тимопоэтина, был создан синтетический гексапептид – **иммунофан, тимоген**.

ИС животного происхождения

Препараты тимуса -

- ∅ Действие направлено на индукцию созревания предшественников (прекурсоров) Т-лимфоцитов, обеспечивается дифференцировка и пролиферация зрелых Т-клеток, экспрессия на них рецепторов, также происходит усиление противоопухолевой резистентности и стимуляция репарационных процессов.

Наиболее часто в клинике применяются следующие препараты вилочковой железы :

- ∅ **тималин;**
- ∅ **тимоген;**
- ∅ **тактивин;**
- ∅ **вилозен;**

ТАКТИВИН

- ∅ **Фармакологическое действие.** При иммунодефицитных состояниях улучшает количественные и функциональные показатели Т-системы иммунитета: нормализует соотношение Т- и В-лимфоцитов.
- ∅ **Показания.** Иммунодефицитные состояния у взрослых с преимущественным поражением Т-системы иммунитета на фоне инфекционных, гнойных и септических процессов, лимфопролиферативных заболеваний (лимфогранулематоз, лимфолейкоз).
- ∅ **Противопоказания.** Гиперчувствительность. Атопическая бронхиальная астма, беременность.
- ∅ **Режим дозирования.** П/к, 1 раз в день (на ночь), в дозе 40 мкг/кв.м, в течение 5-7 дней. Курс лечения повторяется через 4-6 мес. Для профилактики упорно рецидивирующего офтальмогерпеса - в период, обычно предшествующий времени наступления рецидива, вводят каждые 3-6 мес по 25-50 мкг; курс лечения - 5 инъекций через день.
- ∅ **Побочные эффекты.** Провокация гипериммунного цитолиза. Обострение

Тимоген

- ∅ Повышение уровня циклических нуклеотидов по аналогии с эффектом тимусного гормона тимопоэтина, что ведет к стимуляции дифференцировки и пролиферации предшественников Т-клеток в зрелые лимфоциты.
- ∅ Повышает уровень иммуноглобулина в слюне и в полости носа.

Иммунофан

- ∅ Создан в ЦНИИ эпидемиологии Минздрава РФ
- ∅ Синтетическое производное тимопоэтина (аргинин — α -аспартин — лизин — валин — тирозин — аргинин), обладающее тимической активностью.
- ∅ Стимулирует выработку ИЛ-2, регулирует синтез ФНО, способствует восстановлению продукции тимулина.
- ∅ иммуномодулирующее действие (прямое и опосредованное) практически на все иммунокомпетентные клетки.

ИС животного происхождения

- ∅ В последние годы широко используются новые, более активные средства, действие которых направлено на В-лимфоциты и плазматические клетки.
- ∅ Эти вещества продуцируются клетками костного мозга.
- ∅ На основе низкомолекулярных пептидов, выделенных из супернатантов костно-мозговых клеток животных и человека.
- ∅ Одним из препаратов этой группы является *В-активин* или *миелопид*, оказывающий избирательное действие на В-систему иммунитета.

ИС животного происхождения

- ∅ **Миелопид** активирует клетки, продуцирующие антитела, **избирательно индуцирует синтез антител в момент максимального развития иммунной реакции**, усиливает активность Т-эффекторов-киллеров, **а также оказывает анальгезирующее действие.**
- ∅ **Доказано, что миелопид действует на неактивные в данный момент времени популяции В-лимфоцитов и плазматических клеток, увеличивая число антителпродуцентов без увеличения продукции ими антител.**

ИС животного происхождения

Миелопид также усиливает противовирусный иммунитет и показан прежде всего при :

- ∅ гематологических заболеваниях (хронический лимфолейкоз, макроглобулинемия, миелома);
- ∅ заболеваниях сопровождающихся потерей белка;
- ∅ ведении хирургических больных, а также после химио- и лучевой терапии;
- ∅ бронхолегочных заболеваниях.

ИС животного происхождения

Ø Назначают миелопид подкожно в дозе 6 мг, на курс - 3 инъекции через день, повторные 2 курса через 10 дней.

ИММУНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация иммуноактивных препаратов:

Иммуностимулирующие препараты:

I. ИС микробного и грибкового происхождения:

- ü **Вакцины (BCG, CP)**
- ü **Полисахариды бактериального происхождения (продигиозан, пирогенал, зимозан, декстраны, глюканы и др.).**
- ü **Лизаты и рибосомы бактериального происхождения (бронхомунал, рибомунил и др.).**
- ü **Низкомолекулярные иммунокорректоры (ликопид).**

II. Препараты животного происхождения

- ü **Препараты тимуса (тималин, тактивин, тимоген).**
- ü **Препараты костно-мозгового генеза (миелопид = В активин и др.).**

III. Рекомбинантные иммуностимуляторы

- ü **Интерфероны (альфа, бета, гамма)**
- ü **Колонистимулирующие факторы (филграстим, молграмостим и др.).**
- ü **Интерлейкины (ИЛ-2) (алдеслейкин)**

IV. Синтетические иммуноактивные препараты

- ü **Производные пиримидинов (метилурацил, пентоксил, оротовая кислота)**
- ü **Производные имидазола (левамизол, дибазол)**
- ü **Микроэлементы (Соединения Zn, Cu и др.)**

V. Регуляторные пептиды (тафцин, даларгин)

VI. Другие иммуноактивные препараты (витамины, адаптогены)

**Интерфероны (ИФ)-
низкомолекулярные гликопептиды-
большая группа иммуностимуляторов.**

Интерфероны

- ∅ Термин "интерферон" возник при наблюдении за больными, перенесшими вирусную инфекцию.
- ∅ Оказалось, что в стадии реконвалесценции они были защищены, в той или иной степени, от воздействия других вирусных агентов.
- ∅ В 1957 году был открыт фактор, ответственный за этот феномен вирусной интерференции.
- ∅ Сейчас термином "интерферон" обозначают целый ряд медиаторов.

Интерфероны выделены из разных видов клеток:

- ∅ JFN-альфа - из В-лимфоцитов;**
- ∅ JFN-бета - из эпителиальных клеток
и фибробластов;**
- ∅ JFN-гамма - из Т- и В-лимфоцитов
при содействии макрофагов.**

Интерфероны

- ∅ Наиболее общим свойством ИФ следует считать торможение трансляции м-РНК вирусного или клеточного происхождения, то есть начало синтеза вирусоспецифических белков. Также они распознают и дискриминируют вирусные РНК среди клеточных. Это обуславливает антипролиферативное действие и антивирусный эффект.
- ∅ ИФ оказывают также иммуностимулирующий эффект путем активации пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов.
- ∅ В результате может усиливаться продукция иммуноглобулинов.

Заболевания, при лечении которых ИФ наиболее эффективны делятся на 2 группы :

1. Вирусные инфекции :

- ∅ наиболее изучены (тысячи наблюдений) различные герпетические и цитомегаловирусные поражения;
- ∅ менее изучены (сотни наблюдений) острые и хронические вирусные гепатиты;
- ∅ еще менее изучены грипп и др. респираторные заболевания.

2. Онкологические заболевания :

- ∅ волосатоклеточный лейкоз;
- ∅ ювенильная папиллома;
- ∅ саркома Капоши (СПИД-маркерное заболевание);
- ∅ меланома;
- ∅ неходжкинские лимфомы.

Классификация интерферонов

I. Природные интерфероны:

- ∅ - альфа - интерферон - человеческий лейкоцитарный ИФ (Россия), эгиферон (Венгрия), велферон (Англия);
- ∅ - бета- интерферон - торайферон (Япония).

II. Рекомбинантные интерфероны:

- ∅ - альфа-2А - реаферон (Россия), роферон (Швейцария);
- ∅ - альфа-2В - интрон-А (США), инрек (Куба);
- ∅ - альфа-2С - берофер (Австрия), виферон;
- ∅ - β (бета) - интерферон - бетаферон (США), фрон (Германия);
- ∅ - γ (гамма) - интерферон - гаммаферон (Россия), иммуноферон (США).

III. Пегилированные рекомбинантные интерфероны:

- ∅ Пегилированный интерферон альфа-2В - ПегИнтрон (США)

IV. Вещества интерфероногены

- ∅ Синтетические (полудан, неовир, циклоферон, амиксин)
- ∅ Природные соединения
- ü Низкомолекулярные полифенолы растительного происхождения (мегасин, кагоцел, саврац, рагосин, гозалидон)
- ü Полимеры для парентерального применения (ларифан, ридостин)

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА2 (INTERFERON ALFA2)

- ∅ Виферон мазь, мазь для наружного применения 40 тыс.МЕ/г 10 г, Россия;
- ∅ Виферон суппозитории ректальные 150 тыс. МЕ, 500 тыс.МЕ, 1 млн.МЕ, 3 млн. МЕ 10 шт., Ферон ООО – Россия;
- ∅ Гриппферон, капли назальные 10 тыс.МЕ/мл 5, 10 мл, Фирн М ЗАО – Россия;
- ∅ Интераль, субстанция-раствор [замороженный] 250 мл, ГНИИ особо чистых биопрепаратов – Россия;
- ∅ Интераль, лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения 500 тыс.МЕ, 1 млн.МЕ, 3 млн.МЕ, 5 млн.МЕ, ГНИИ особо чистых биопрепаратов – Россия;
- ∅ Интерферон альфа2 рекомбинантный человеческий, субстанция-жидкость 250 мл, Вектор-Медика ЗАО – Россия;
- ∅ Интерферон альфа2 рекомбинантный человеческий, субстанция-жидкость 17 млн.МЕ/мл 250 мл, Россия;
- ∅ Интерферона альфа2 рекомбинантного мазь на гидрогелевой основе, мазь для местного и наружного применения 1 г, 2 г, 3 г, 5 г, Вектор ГНЦ вирусологии и биотехнологии – Россия;
- ∅ Инфагель, мазь для наружного применения 10 тыс.МЕ/г 1 г, 2 г, 3 г, 5 г, Вектор-Медика ЗАО – Россия;

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА2 (INTERFERON ALFA2)

∅ В Кокрановской базе данных клинических испытаний (2006, 1) свидетельства эффективности при герпетическом поражении кожи и слизистых оболочек не обнаружено.

Афлубин представляет собой гомеопатический препарат.

- ∅ Несмотря на развернутую рекламу и официально определенные профилактические показания при ОРВИ и гриппе, не имеет доказательств лечебного эффекта.
- ∅ Более того, на съезде педиатров РФ (Москва, 2000 г.) были приведены результаты некоторых исследований афлубина, подчеркивающие отсутствие у него клинически значимого профилактического эффекта.
- ∅ Афлубин имеет в своем составе этанол, что не позволяет считать его безопасным для детей и лиц с нарушенной функцией печени и повышенной чувствительностью к алкоголю, а также для лиц, работа которых связана с повышенной концентрацией внимания.

Рекомбинантные интерфероны для системного применения

- ∅ Все коммерческие препараты этой группы представляют собой рекомбинантную форму человеческого $\alpha 2$ -интерферона, поэтому их фармакологическое действие сходно.
- ∅ В зависимости от содержания аминокислот выделяют интерферон альфа-2а и интерферон альфа-2в, которые существенно не отличаются по клинической эффективности и безопасности.

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА2А (INTERFERONUM ALFA2A)

- ∅ *Реаферон-ЕС*, лиофилиз. порошок для приготовления раствора для инъекций и местного применения 500 тыс.МЕ №5, 1 млн. МЕ №10, 3 млн.МЕ №5, 5 млн. МЕ №5, Вектор-Медика ЗАО – Россия;
- ∅ *Роферон-А*, раствор для внутримышечного и подкожного введения, 18 млн.МЕ / 0.6 мл №1, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд [Швейцария], произведено Веймар Фарма ГмбХ – Германия;
- ∅ *Роферон-А*, раствор для инъекций 3 млн.МЕ / 0.5 мл №1, Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд – Швейцария

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА2А (INTERFERONUM ALFA2A)

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

- ∅ Интерферон видоспецифичный белок низкомолекулярный гликопротеин.
- ∅ Сам препарат противовирусным действием не обладает.
- ∅ Он взаимодействует со специальными участками связывания на поверхности клеток, что приводит к активации протеинкиназ и образованию низкомолекулярного ингибитора синтеза белков (2-5А-Белок), стимулирующего эндонуклеазы, разрушающие РНК – вирусов и клеток хозяина. **Подавление репликации вируса в инфицированных клетках – эффект противовирусный.**
- ∅ Антипролиферативный: **подавление пролиферации клеток.**
- ∅ Антинеопластический: **точный механизм не выяснен, вероятно, он связан с перечисленными.**
- ∅ Иммуномодулирующее действие: **стимулирование активности макрофагов и специфической цитотоксичности лейкоцитов в отношении клеток-мишеней.**

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА2А (INTERFERONUM ALFA2A)

- ∅ Применяется для лечения тяжелых вирусных (гепатиты В и С^А) и онкологических заболеваний, в том числе гематологических (лейкозы).
- ∅ При лечении прогрессирующих опухолей почек интерфероны альфа умеренно увеличивают выживаемость в сравнении с обычным лечением^А.
- ∅ При лечении острого вирусного гепатита С интерфероны альфа ускоряют выздоровление, нормализацию биохимических показателей, эрадикацию возбудителя^А.
- ∅ При лечении метастазирующей меланомы эффективность интерферонов сравнима с плацебо, необходимы дальнейшие исследования^А.
- ∅ КИ: все интерфероны альфа — 1258 КИ с 1986 г.

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный



Фармакодинамика.

- ∅ Человеческий рекомбинантный интерферон альфа-2b — белок, синтезированный штаммом *Escherichia coli*, в генетический аппарат которого встроен ген человеческого лейкоцитарного интерферона альфа-2b.
- ∅ Идентичен человеческому лейкоцитарному интерферону альфа-2b.

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный

Способ применения и дозы.

- ∅ *Лиофилизат для приготовления раствора для инъекций и местного применения*
- ∅ *При остром гепатите В* — по 1 млн МЕ 2 раза в сутки в течение 5–6 дней, затем дозу снижают до 1 млн МЕ/сут и вводят еще в течение 5 дней. При необходимости (после контрольных биохимических исследований крови) курс лечения может быть продолжен по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 2 нед. Курсовая доза — 15–21 млн МЕ.
- ∅ *При остром затяжном и хроническом активном гепатите В при исключении дельта-инфекции и без признаков цирроза печени* — по 1 млн МЕ 2 раза в неделю в течение 1–2 мес. При отсутствии эффекта лечение продлевают до 3–6 мес или после окончания 1–2-месячного курса лечения проводят 2–3 аналогичных курса с интервалом 1–6 мес.
- ∅ *При хроническом активном гепатите D без признаков цирроза печени* — по 500 тыс–1 млн МЕ/сут 2 раза в неделю в течение 1 мес. Повторный курс лечения — через 1–6 мес.
- ∅ *При хронических активных гепатитах В и D с признаками цирроза печени* — по 250–500 тыс МЕ/сут 2 раза в неделю в течение 1 мес. При появлении признаков декомпенсации проводят аналогичные повторные курсы с интервалом не менее 2 мес.
- ∅ *При хроническом вирусном гепатите С: взрослым* — по 3 млн МЕ 3 раза в неделю в течение 9 мес; *детям* — 3 млн МЕ/м² (максимальная доза — 3 млн МЕ) 3 раза в неделю в течение 9 мес.
- ∅ *При раке почки* — по 3 млн МЕ ежедневно в течение 10 дней. Повторные курсы лечения (3–9 и более) проводят с интервалом в 3 нед. Общее количество препарата составляет от 120 до 300 млн МЕ и более.

ИНТЕРФЕРОНЫ (для системного применения)

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ

- Ø анемия (обычно бессимптомная),
- Ø аутоиммунные состояния: васкулит, артриты, гемолитическая анемия, эритема,
- Ø кардиотоксический эффект: боль в сердце, аритмии (в основном — суправентрикулярные),
- Ø гепатотоксический эффект (обычно бессимптомный),
- Ø гипо- и гипертиреозидизм (обычно бессимптомные),
- Ø преходящее нарушение мозгового кровообращения,
- Ø лейкопения, тромбоцитопения,
- Ø периферическая нейропатия,
- Ø токсическое действие на нервную систему: утомляемость, нарушение сна, депрессия, ступор, кома (особенно — у пожилых, проходит после отмены лечения),
- Ø головная боль, головокружение,
- Ø ухудшение зрения,
- Ø нарушение вкусоощущения, металлический привкус во рту, стоматит, сухость во рту,
- Ø диарея, тошнота, рвота (обычно проходят через 3–5 дней после отмены препарата),
- Ø зуд кожи, сыпь,
- Ø гриппоподобный синдром (слабость, дискомфорт, боли в мышцах, суставах, головная боль) — обычно на первой неделе лечения, приводит к тахифилаксии к 4-й неделе лечения,
- Ø судороги в ногах,
- Ø нарастающая потеря аппетита (иногда требует снижения дозы),
- Ø утомляемость, нарастающая слабость (иногда требует снижения дозы),
- Ø снижение массы тела,
- Ø выпадение волос (прекращается после отмены препарата).

Рекомбинантный интерферон бета-1b

Фармакодинамика.

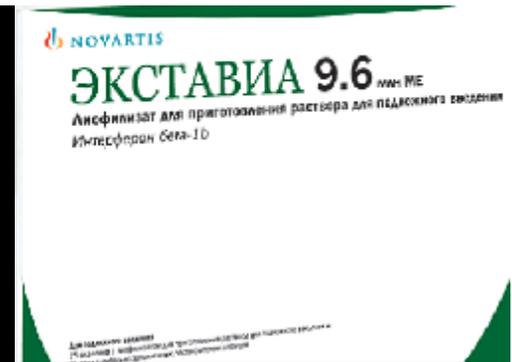
- ∅ Интерферон бета-1b обладает противовирусной и иммуномодулирующей активностью.
- ∅ Действие интерферона бета-1b при рассеянном склерозе обусловлено связыванием с высокоаффинными рецепторами на поверхности клетки и запуском экспрессии ряда белков в числе которых 2,5 – олигоденилатсинтетаза, протеинкиназа, индоламин – 2,3 – диоксигеназа. Роль этих маркеров и проявление эффектов интерферона бета 1α при рассеянном склерозе не выяснены.
- ∅ При рассеянном склерозе механизм предположительно обусловлен смещением цитокинового баланса в пользу противовоспалительных цитокинов, торможением пролиферации лейкоцитов и нарушением презентации аутоантигенов.
- ∅ Интерферон бета-1b снижает связывающую способность и экспрессию рецепторов к интерферону-гамма, а также усиливает их распад. Таким образом, интерферон бета-1b является антагонистом интерферона-гамма, играющего важную роль в патогенезе рассеянного склероза.

Рекомбинантный интерферон бета-1b

Фармакокинетика.

- ∅ После п/к введения интерферона бета-1b в рекомендуемой дозе 0,25 мг его сывороточные концентрации низкие или вообще не определяются.
- ∅ В связи с этим сведений о фармакокинетике препарата у больных рассеянным склерозом, получающих интерферон бета-1b в рекомендуемой дозе, нет.
- ∅ После п/к введения 0,5 мг интерферона бета-1b максимальные уровни в плазме составляют около 40 МЕ/мл через 1–8 ч после инъекции.
- ∅ Абсолютная биодоступность интерферона бета-1b при п/к введении равняется примерно 50%.
- ∅ При п/к применении интерферона бета-1b в дозе 0,25 мг через день уровни маркеров биологического ответа (неоптерин, бета2-микроглобулин и иммуносупрессивный цитокин ИЛ-10) значительно повышались по сравнению с исходными показателями через 6–12 ч после введения первой дозы препарата. Они достигали пика через 40–124 ч и оставались повышенными на протяжении 7-дневного (168 ч) периода исследования.
- ∅ Связь между уровнями в плазме интерферона бета-1b или уровнями индуцированных им маркеров и механизмом действия интерферона бета-1b при рассеянном склерозе не установлена.

Рекомбинантный интерферон бета-1b



Показания.

- ∅ уменьшение частоты и тяжести обострений у больных с рецидивирующе-ремиттирующим течением рассеянного склероза (эффект умеренный ^A);
- ∅ для замедления темпов прогрессирования заболевания у больных с вторично-прогрессирующим течением рассеянного склероза.

Противопоказания.

- ∅ гиперчувствительность к рекомбинантному интерферону-бета или другим компонентам препарата;
- ∅ заболевания печени в стадии декомпенсации;
- ∅ тяжелые депрессивные заболевания и/или суицидальные мысли в анамнезе;
- ∅ эпилепсия (адекватно не контролируемая);
- ∅ беременность.

Рекомбинантный интерферон бета-1b

Побочные действия.

- Ø *Общие реакции:* комплекс гриппоподобных симптомов, повышение температуры тела, озноб.
- Ø *Местные реакции:* реакция в месте инъекции, болезненность в месте инъекции.
- Ø *Сердечно-сосудистая система:* повышение АД, периферический отек, вазодилатация, заболевания периферических сосудов, гипертензия, сильное сердцебиение, тахикардия.
- Ø *Кровь и лимфатическая система:* лимфопения $<1500/\text{мм}^3$, нейтропения $<1500/\text{мм}^3$, лейкопения $<3000/\text{мм}^3$, лимфаденопатия.
- Ø *Метаболические и алиментарные нарушения:* повышение уровня ферментов в крови (повышение уровня ГГТ, АСТ и АЛТ до 4 раз от исходного).
- Ø *Нервная система:* гипертонус, головокружение, бессонница, нарушение координации, беспокойство, нервозность.
- Ø *Опорно-двигательная система:* миастения, артралгия, миалгия, судороги в ногах.
- Ø *Кожа:* сыпь, кожные заболевания, повышенное потоотделение, алопеция.
- Ø *Пищеварительная система:* тошнота, запор, диарея, диспептические явления.
- Ø *Дыхательная система:* одышка.
- Ø *Мочеполовая система:* императивные позывы к мочеиспусканию, учащенное мочеиспускание; у женщин — метроррагия (ациклические кровотечения), меноррагия (длительные менструальные кровотечения), дисменорея (болезненные месячные); у мужчин — импотенция, заболевания предстательной железы.

Рекомбинантный интерферон бета-1b

Способ применения и дозы.

∅ П/к, через день, в дозе 8 млн МЕ.

∅ Лечение длительное (многолетнее).

∅ В контролируемых клинических исследованиях эффект лечения интерфероном бета-1b сохранялся в течение 3-х лет наблюдений.

Передозировка.

∅ Интерферон бета-1b в дозах до 176 млн МЕ в/в 3 раза в неделю у взрослых больных злокачественными опухолями не вызывал серьезных нежелательных явлений.



Рекомбинантный интерферон гамма человека



Фармакодинамика.

- ❌ Рекомбинантный интерферон гамма человека, состоит из 144 аминокислотных остатков (а.о.), лишен первых трех а.о. — Cys-Tyr-Cys, замененных на Met. Молекулярная масса — 16,9 кДа. Получен микробиологическим синтезом в рекомбинантном штамме *Escherichia coli* и очищен колоночной хроматографией.
- ❌ Интерферон гамма (иммунный интерферон) является важнейшим провоспалительным цитокином, продуцентами которого в организме человека являются естественные киллерные клетки, CD4 Th1 клетки и CD8 цитотоксические супрессорные клетки.
- ❌ Рецепторы к интерферону гамма имеют макрофаги, нейтрофилы, естественные киллерные клетки, цитотоксические Т-лимфоциты.
- ❌ Интерферон гамма активирует эффекторные функции этих клеток, в частности их микробоцидность, цитотоксичность, продукцию цитокинов, супероксидных и нитрооксидных радикалов, тем самым вызывая гибель внутриклеточных паразитов. Интерферон гамма ингибирует В-клеточный ответ, ИЛ-4, подавляет продукцию IgE и экспрессию CD23-антигена.
- ❌ Является индуктором апоптоза дифференцированных В-клеток, дающих начало аутореактивным клонам.
- ❌ Отменяет супрессивный эффект ИЛ-4 на ИЛ-2-зависимую пролиферацию и генерацию лимфокин-активированных киллеров.
- ❌ Интерферон гамма блокирует репликацию вирусных ДНК и РНК, синтез вирусных белков и сборку зрелых вирусных частиц. Интерферон гамма оказывает цитотоксическое воздействие на вирус-инфицированные клетки.
- ❌ Интерферон гамма блокирует синтез β -TGF, ответственных за развитие фиброза легких и печени.

Рекомбинантный интерферон гамма человека

Показания.

Лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного и подкожного введения. Комплексная терапия:

- ∅ хронический вирусный гепатит С;
- ∅ хронический вирусный гепатит В;
- ∅ ВИЧ/СПИД инфекция;
- ∅ туберкулез легких;
- ∅ онкологические заболевания (в качестве иммуномодулятора — в т.ч. в комбинации с химиотерапией);
- ∅ уrogenитальный хламидиоз;
- ∅ хронический простатит;
- ∅ генитальная герпес-вирусная инфекция и опоясывающий лишай (*Herpes zoster*) — в монотерапии;
- ∅ аногенитальные бородавки (вирус папилломы человека) — лечение и предотвращение рецидива заболевания.
- ∅ *Профилактика* инфекционных осложнений у больных с хронической гранулематозной болезнью.

Лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения

- ∅ Комплексная терапия при профилактике и лечении гриппа и гриппа «птичьего» происхождения (H5N1 и H1N1).

Рекомбинантный интерферон гамма человека

Противопоказания.

- ∅ индивидуальная непереносимость интерферона гамма или любого другого компонента препарата;
- ∅ беременность.
- ∅ аутоиммунные заболевания;
- ∅ сахарный диабет.
- ∅ *Лиофилизат для приготовления раствора для интраназального введения: - детский возраст младше 7 лет.*

Побочные действия.

- ∅ Локальная болезненность в месте п/к введения в виде слабой боли ломящего характера (подобно перетренированной мышце) и гиперемии.
- ∅ Гриппоподобный синдром: головная боль, слабость, повышение температуры тела, боли в суставах.

Рекомбинантный интерферон гамма человека

Способ применения и дозы.

- ∅ *В/м, п/к.* Содержимое флакона растворяют в 2 мл воды для инъекций. Дозу препарата устанавливают индивидуально.
- ∅ *Для лечения больных хроническим вирусным гепатитом В, хроническим вирусным гепатитом С, а также ВИЧ-инфекцией/СПИД и туберкулезом легких* средняя суточная доза для взрослых составляет 500 тыс. МЕ. Вводится 1 раз в сутки, ежедневно или через день. Курс лечения составляет от 1 до 3 мес, при необходимости через 1–2 мес курс лечения повторяют.
- ∅ *Для профилактики инфекционных осложнений у больных с хронической гранулематозной болезнью* обычно средняя суточная доза для взрослых составляет 500 тыс. МЕ. Вводится 1 раз в сутки, ежедневно или через день. На курс — 5–15 инъекций, при необходимости курс продлевают или повторяют через 10–14 дней.
- ∅ *Интраназально.* Содержимое флакона растворяют в 5 мл воды для инъекций. При первых признаках заболевания гриппом, ОРВИ — по 2 капли в каждый носовой ход, после туалета носовых ходов, 5 раз в день в течение 5–7 дней.
- ∅ *Для профилактики ОРВИ и гриппа при контакте с больным и/или при переохлаждении* — 2–3 капли в каждый носовой ход через день за 30 мин до завтрака в течение 10 дней.

ПЕГИНТЕРФЕРОН АЛЬФА-2b

(ПегИнтрон)

- ∅ Соединение интерферона альфа-2b с полиэтиленгликолем (Пегилированный интерферон альфа-2b).
- ∅ Обладает пролонгированным эффектом и более высокой терапевтической активностью.
- ∅ Назначается 1 раз в неделю.
- ∅ Рекомендован для лечения гепатита С у лиц, имеющих противопоказания к рибавирину, а также в случае отмены рибавирина вследствие развития анемии.

Формы выпуска

- ∅ Флаконы по 50, 80 и 100 мкг порошка для приготовления раствора для инъекций.

Колониестимулирующие факторы

- ∅ Человеческий гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (Г-КСФ) продуцируется моноцитами, фибробластами и эндотелиальными клетками.
- ∅ Г-КСФ регулирует продукцию нейтрофилов и выход функционально активных нейтрофилов из костного мозга в кровь.
- ∅ **Эндогенные иммунорегуляторные молекулы - основа для создания:**
 1. **Естественных - ЛЕЙКИНФЕРОН и СУПЕРЛИМФ**
 2. **Рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов - филграстим и молграмостим (лейкомакс).**

Колониестимулирующие факторы

- Ø Очень важной группой иммуностимулирующих средств являются ростовые факторы.
- Ø Наиболее ярким представителем цитокинов III класса является филграстим или молграмостим.
- Ø Это рекомбинантный человеческий гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор (высокоочищенный водорастворимый белок из 127 аминокислот), таким образом являющийся эндогенным фактором, участвующим в регуляции кроветворения и функциональной активности лейкоцитов.

Основные эффекты :

- Ø стимулирует пролиферацию и дифференциацию предшественников кроветворных органов, а также рост гранулоцитов, моноцитов, увеличивая содержание зрелых клеток в крови;
- Ø быстро восстанавливает защитные силы организма после химиотерапии (5-10 мкг/кг 1 раз в сутки);
- Ø ускоряет восстановление после аутологичной пересадки костного мозга;
- Ø обладает иммуностимулирующей активностью;
- Ø стимулирует рост Т-лимфоцитов;
- Ø специфически стимулирует лейкопоэз (антилейкопеническое средство).

Филграстим

- ∅ Стимулятор лейкопоэза. Вырабатывается лабораторным штаммом бактерии *Escherichia coli*, в которую методами генной инженерии введен ген гранулоцитарного колониестимулирующего фактора человека.
- ∅ Фармакологическое действие - Лейкопоэтическое.
- ∅ Гемопоэтический фактор роста. Взаимодействует с рецепторами на поверхности гемопоэтических клеток, стимулирует клеточную пролиферацию, дифференцировку и функциональную активацию.
- ∅ Г-КСФ не является специфическим фактором только для нейтрофилов, в исследованиях *in vivo* и *in vitro* показано его минимальное прямое влияние на продукцию других гемопоэтических клеток.

Филграстим

Применение.

- ∅ Нейтропения (в т.ч. у больных, получающих цитостатические ЛС по поводу немиелоидных злокачественных новообразований);
- ∅ Сокращение продолжительности периода нейтропении и ее клинических последствий у пациентов, готовящихся к трансплантации костного мозга;
- ∅ Стойкая нейтропения у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции (абсолютное число нейтрофилов 1000 клеток/мкл и менее); мобилизация периферических стволовых клеток (в т.ч. после миелосупрессивной терапии);
- ∅ Нейтропения (наследственная, периодическая или идиопатическая — число нейтрофилов ниже или равно 500 клеток/мкл) и тяжелые или рецидивирующие инфекции (в анамнезе) в последние 12 мес.

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность, тяжелая врожденная нейтропения при аномальной цитогенетике (синдром Костманна), увеличение доз цитотоксических химиотерапевтических средств выше рекомендованных, печеночная и/или почечная недостаточность, возраст до 1 года.

Ограничения к применению.

- ∅ Злокачественные и предопухолевые заболевания миелоидного характера, комбинация с высокодозной терапией.

Филграстим

Способ применения и дозы.

- ∅ П/к (предпочтительнее) или в/в (инфузия), 1 раз в сутки.
- ∅ Выбор пути введения зависит от конкретной клинической ситуации. Дозы устанавливают индивидуально в зависимости от показаний, тяжести процесса, чувствительности больного.
- ∅ Лечение начинают не ранее чем через 24 ч после химиотерапии.
- ∅ Цитотоксически индуцированная нейтропения — обычно 0,5 млн ЕД/кг в сутки; миелоаблативная терапия с пересадкой костного мозга — 1 млн ЕД/кг в сутки;
- ∅ мобилизация клеток-предшественников гемопоэза — 1 млн ЕД/кг в сутки в течение 6 дней;
- ∅ тяжелая хроническая и врожденная нейтропения — начальная доза 1,2 млн ЕД/кг в сутки;
- ∅ злокачественная или периодическая нейтропения — начальная доза 0,5 млн ЕД/кг в сутки. Лечение продолжают до восстановления нормального содержания нейтрофилов (обычно до 14 дней). После индукционной и консолидационной терапии острого миелолейкоза продолжительность терапии может увеличиваться до 38 сут.

Интерлейкины

- ∅ Новое направление в иммуностимулирующей терапии связывают с использованием медиаторов межлимфоцитарных взаимоотношений - интерлейкинов (ИЛ). Известен тот факт, что ИФ индуцируя синтез ИЛ создают вместе с ними цитокиновую сеть.
- ∅ В клинической практике апробируются 8 интерлейкинов (ИЛ1-8) имеющих определенные эффекты :
- ∅ - ИЛ 1-3 - стимуляция Т-лимфоцитов;
- ∅ - ИЛ 4-6 - рост и дифференцировка В-клеток и т. д.
- ∅ Данные о клиническом применении имеются только для ИЛ-2 :
- ∅ - существенно стимулирует функцию Т-хелперов, а также В-лимфоцитов и синтез интерферонов.
- ∅ С 1983 года ИЛ-2 выпускается в рекомбинантной форме. Данный ИЛ испытан при иммунодефицитах вызванных инфекцией, опухолями, трансплантацией костного мозга, ревматическими болезнями, СКВ, СПИД. Данные противоречивы, много осложнений: лихорадка, рвота, диарея, увеличение массы тела, водянка, сыпь, эозинофилия, гипербилирубинемия, - идет разработка схем лечения, осуществляется подбор доз.

Альдеслейкин

∅ Aldesleukin (INN) - Интерлейкины

∅ Противоопухолевый перпарат
(иммуномодулятор)

∅ АТС L03AA01

∅ Аналог интерлейкина-2, получаемый с помощью технологии рекомбинантной ДНК, с использованием цепочки генов интерлейкина-2 *E.coli*;

∅ химически является: дез-аланил-1, серин-125 человеческий интерлейкин-2.

Алдеслейкин

- ∅ Фармакологическое действие. Противоопухолевое, иммуномодулирующее средство группы лимфокинов.
- ∅ Стимулирует эндогенную иммунную защиту; превращает Т-лимфоциты, естественные киллерные клетки в активированные, которые распознают и уничтожают опухолевые клетки. Т-клетки способствуют продукции антител В-клетками.
- ∅ Активирует клеточный иммунитет с выраженными лимфоцитозом, эозинофилией и тромбоцитопенией и продукцию цитокинов, включая клетки, продуцирующие гамма-интерферон, фактор некроза опухоли, интерлейкин-1 и гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор.

Алдеслейкин

Фармакокинетика.

- ∅ Более 80% алдеслейкина метаболизируется в почках до аминокислот (в клетках эпителия проксимальных извитых почечных канальцев). $T_{1/2}$ в I фазе - 13 мин, во II - 85 мин.
- ∅ Выводится почками путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции.
- ∅ Определяемая величина клиренса при кратковременном (в течение 15 мин) и продолжительном (24 ч) введении приблизительно соответствует скорости клубочковой фильтрации.

Алдеслейкин

Показания.

∅ Метастатический рак почек, меланома (в составе комбинированной терапии).

Противопоказания.

∅ Гиперчувствительность; нарушение деятельности сердца, выявленное в тесте нагрузки таллием; аллотрансплантация органа, нарушение функции дыхания; статус больных ECOG меньше 2; статус ECOG 1 и наличие метастазов более чем в одном органе, а также срок менее 24 мес после первоначальной диагностики первичной опухоли; метастазы в ЦНС., беременность; период лактации, детский возраст (безопасность и эффективность не определены).

Алдеслейкин

Побочные эффекты.

- ∅ Со стороны ССС: снижение АД, повышение АД, аритмогенное действие, синусовая тахикардия, стенокардия, инфаркт миокарда.
- ∅ Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, нарушения вкуса, дисфагия, анорексия, гастрит, диарея, стоматит, гипербилирубинемия, повышение содержания "печеночных" трансаминаз и ЩФ, асцит, гепатомегалия.
- ∅ Со стороны дыхательной системы: одышка, кашель, диспноэ, тахипноэ, пневмоторакс.
- ∅ Со стороны нервной системы: тревожность, сонливость, депрессия, галлюцинации, головокружение, парестезии, обморок, нарушение речи, судороги, нарушение памяти, спутанность сознания, кома.
- ∅ Со стороны мочевыводящей системы: дизурия, олигурия, анурия, повышение содержания мочевины, гиперкреатининемия, гематурия, протеинурия, периферические отеки, отечный синдром.
- ∅ Со стороны опорно-двигательного аппарата: артралгия, миалгия, артриты.
- ∅ Аллергические реакции: гиперемия кожи, кожная сыпь, эритема, конъюнктивит.
- ∅ Лабораторные показатели: анемия, тромбоцитопения, лейкопения, лейкоцитоз, эозинофилия, гипергликемия, гипокальциемия, гиперкалиемия, гипокоагуляция.
- ∅ Прочие: нарушение зрения, алопеция, увеличение массы тела; лихорадка, флебит; серозиты за счет гиперпродукции жидкости в серозные полости.

Особые указания.

- ∅ Поскольку альдеслейкин повышает секреторную активность серозных оболочек, увеличивая объем выпота в полостях, необходимо перед курсом терапии и в течение его контролировать функциональное состояние легких, провести лечение сопутствующих инфекционных заболеваний.
- ∅ При наличии центрального венозного катетера - профилактическая антибиотикотерапия.

Алдеслейкин

Режим дозирования.

- ∅ Для первого индукционного цикла взрослым назначают в/в инфузию в течение 5 дней в дозе 1 мг/кв.м/сут; после перерыва (2-6 дней) - 5 дневную терапию повторяют в той же дозе.
- ∅ После 3 нед перерыва проводят второй индукционный цикл; у больных с положительной динамикой осуществляют до 4 индукционных циклов.
- ∅ При появлении симптомов токсичности инфузию временно прерывают; после исчезновения побочных эффектов - возобновляют с уменьшенной в 2 раза дозой.

Индукторы интерферонов



- Ø Главное фармакологическое свойство -
противовирусный эффект
- Ø В настоящее время отсутствует
доказательная база эффективности
данных препаратов.
- Ø Зарегистрированы для РФ и стран
ближнего зарубежья.
- Ø Показаны для профилактики и лечения
ОРВИ

Низкомолекулярные индукторы интерферона

| Препараты | Клетки-продуценты | Тип ИФН | Время максимального ответа | Путь введения |
|------------------------------------|--|---------------------------|----------------------------------|--|
| Кагоцел (госсипол) | НФ, МФ, меньше В- клетки | Поздний α/β | 24—48 ч (циркуляция 1 нед) | Внутрь, 1 раз в неделю |
| Камедон (неовир, циклоферон) | НФ, МФ, меньше В- клетки | Ранний α | 2ч (циркуляция 24ч) | Подкожно, внутримышечно через 48 ч |
| Амиксин (класс флуоренов) | Т-клетки без вспомогатель ных клеток | Поздний α/β | 10—18ч (циркуляция 48ч) | Внутрь, ректально; через 3 дня |

Высокомолекулярные индукторы интерферона

| | | | | |
|------------------------------------|---|--------------------------|----------------------------------|---|
| Ларифан (2-спиральная РНК) | Т-клетки, НФ, МФ | Ранний α/β | 4— 6ч (циркуляция до 24 ч) | Наружно — мазь, ежедневно; п\к, в\м через 3—4 дня; интраназально — аэрозоль, ежедневно |
| Ридостин (2- спиральная РНК) | Т-, В- клетки, НФ, МФ, фиброблас ты | Ранний α/β | 4— 8ч | В\м через 4— 5 дней; интраназально — аэрозоль |

ИММУНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация иммуноактивных препаратов:

Иммуностимулирующие препараты:

I. ИС микробного и грибкового происхождения:

- ü **Вакцины (BCG, CP)**
- ü **Полисахариды бактериального происхождения (продигиозан, пирогенал, зимозан, декстраны, глюканы и др.).**
- ü **Лизаты и рибосомы бактериального происхождения (бронхомунал, рибомунил и др.).**
- ü **Низкомолекулярные иммунокорректоры (ликопид).**

II. Препараты животного происхождения

- ü **Препараты тимуса (тималин, тактивин, тимоген).**
- ü **Препараты костно-мозгового генеза (миелопид = В активин и др.).**

III. Рекомбинантные иммуностимуляторы

- ü **Интерфероны (альфа, бета, гамма)**
- ü **Цитокины (филграстим, молграмостим и др.).**
- ü **Интерлейкины (ИЛ-2) (алдеслейкин)**

IV. Синтетические иммуноактивные препараты

- ü **Производные пиримидинов (метилурацил, пентоксил, оротовая кислота)**
- ü **Производные имидазола (левамизол, дибазол)**
- ü **Микроэлементы (Соединения Zn, Cu и др.)**

V. Регуляторные пептиды (тафцин, даларгин)

VI. Другие иммуноактивные препараты (витамины, адаптогены)

Синтетические ИС различной химической структуры

Производные пиримидина: - метилурацил, оротовая кислота, пентоксил, диуцифон, оксиметацил.

- ∅ Препараты данной группы по характеру стимулирующего эффекта близки к препаратам дрожжевой РНК, так как они стимулируют образование эндогенных нуклеиновых кислот. Помимо этого препараты этой группы стимулируют деятельность макрофагов и В-лимфоцитов, повышают лейкопоз и активность компонентов системы комплимента.
- ∅ Данные средства используют как стимуляторы лейкопоза и эритропоза (метилурацил), антиинфекционной резистентности, а также для стимуляции процессов репарации и регенерации.
- ∅ Среди побочных эффектов выделяют аллергические реакции и явление обратного эффекта при тяжелых лейкопениях и эритропениях.

Синтетические ИС различной химической структуры

- ∅ Производные имидазола: - левамизол, дибазол.
- ∅ Левамизол (Levamisolum; в таблетках по 0, 05; 0, 15) или декарис - гетероциклическое соединение первоначально было разработано как антигельминтный препарат, также доказано усиление им противоинфекционного иммунитета.
- ∅ Левамизол нормализует многие функции макрофагов, нейтрофилов, натуральных киллеров и Т-лимфоцитов (супрессоров).
- ∅ На В-клетки препарат прямого действия не оказывает.
- ∅ Отличительной особенностью левамизола является способность его восстанавливать нарушенную функцию иммунитета.

Синтетические ИС различной химической структуры

∅ Производные имидазола: - левамизол, дибазол.

Наиболее эффективно применение данного препарата при следующих состояниях :

- ∅ - рецидивирующий язвенный стоматит;
- ∅ - ревматоидный артрит;
- ∅ - болезнь Шегрена, СКВ, склеродермия (ДЗСТ);
- ∅ - аутоиммунные заболевания (хронический прогрессирующий гепатит);
- ∅ - болезнь Крона;
- ∅ - лимфогранулематоз, саркоидоз;
- ∅ - дефекты Т-звена (синдром Вискотта-Олдриджа, кожно-слизистый кандидоз);
- ∅ - хронические инфекционные заболевания (токсоплазмоз, лепра, вирусный гепатит, герпес);
- ∅ - опухолевые процессы.

Левамизол

Среди побочных эффектов (частота 60-75%) отмечают следующие :

- Ø гиперестезия, бессонница, головная боль - до 10%;
- Ø индивидуальная непереносимость (тошнота, снижение аппетита, рвота) - до 15%;
- Ø аллергические реакции - до 20% случаев.

Синтетические ИС различной химической структуры

- ∅ Дибазол - производное имидазола, в основном используемое как спазмолитик и антигипертензивное средство, но обладающее иммуностимулирующим действием путем увеличения синтеза нуклеиновых кислот, белков.
- ∅ Дибазол стимулирует продукцию антител, усиливает фагоцитарную активность лейкоцитов, макрофагов, улучшает синтез интерферона, но действует медленно, поэтому используется для профилактики инфекционных заболеваний (грипп, ОРВИ).
- ∅ С этой целью дибазол принимают 1 раз в день ежедневно в течение 3-4 недель.

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

- ∅ Стимуляторы лейкопоэза назначаются при различных видах лейкопений, агранулоцитозе (при лучевых поражениях, тяжелых инфекционных заболеваниях);
- ∅ Противопоказаны при злокачественных процессах кроветворной системы.

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

- ∅ ПЕНТОКСИЛ (в таблетках по 0, 2) и МЕТИЛУРАЦИЛ (порошки, таблетки по 0, 5, свечи с метилурацилом по 0,5, 10% метилурациловая мазь 25,0).
- ∅ Пентоксил и метилурацил относятся к производным пиридина.
- ∅ Препараты обладают анаболической и антикатаболической активностью.
- ∅ Они ускоряют процессы регенерации, заживления ран, стимулируют клеточные и гуморальные факторы защиты.
- ∅ Важен тот факт, что соединения этого ряда стимулируют эритро-, но особенно лейкопоэз, что является основанием для отнесения этих препаратов в группу стимуляторов лейкопоэза.

ПРЕПАРАТЫ, СТИМУЛИРУЮЩИЕ ЛЕЙКОПОЭЗ

Препараты показаны:

- ∅ при агранулоцитарной ангине;
 - ∅ при токсических алейкиях;
 - ∅ при лейкопении в результате химио- и лучевой терапии онкобольных;
 - ∅ при вяло заживающих ранах, язвах, ожогах, переломах костей;
 - ∅ при язве желудка и двенадцатиперстной кишки;
 - ∅ при инфекционных заболеваниях, протекающих с нейтропенией и угнетением фагоцитоза, при легких формах лейкопений.
- ∅ **Пентоксил не применяют местно** вследствие его раздражающего действия.

ИММУНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация иммуноактивных препаратов:

Иммуностимулирующие препараты:

I. ИС микробного и грибкового происхождения:

- ü **Вакцины (BCG, CP)**
- ü **Полисахариды бактериального происхождения (продигиозан, пирогенал, зимозан, декстраны, глюканы и др.).**
- ü **Лизаты и рибосомы бактериального происхождения (бронхомунал, рибомунил и др.).**
- ü **Низкомолекулярные иммунокорректоры (ликопид).**

II. Препараты животного происхождения

- ü **Препараты тимуса (тималин, тактивин, тимоген).**
- ü **Препараты костно-мозгового генеза (миелопид = В активин и др.).**

III. Рекомбинантные иммуностимуляторы

- ü **Интерфероны (альфа, бета, гамма)**
- ü **Колонистимулирующие факторы (филграстим, молграмостим и др.).**
- ü **Интерлейкины (ИЛ-2) (алдеслейкин)**

IV. Синтетические иммуноактивные препараты

- ü **Производные пиримидинов (метилурацил, пентоксил, оротовая кислота)**
- ü **Производные имидазола (левамизол, дибазол)**
- ü **Микроэлементы (Соединения Zn, Cu и др.)**

V. Регуляторные пептиды (тафцин, даларгин)

VI. Другие иммуноактивные препараты (витамины, адаптогены)

Регуляторные пептиды

- ∅ Практическое использование регуляторных пептидов дает возможность наиболее физиологически и целенаправленно воздействовать на организм, в том числе на иммунную систему.
- ∅ Наиболее всесторонне изучен *Тафцин - тетрапептид* из участка тяжелой цепи иммуноглобулина-G. Он стимулирует выработку антител, повышает активность макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов, натуральных киллеров. В клинике тафцин используется с целью стимуляции противоопухолевой активности.
- ∅ Из группы олигопептидов интерес представляет *Даларгин (Dolarginum)*; порошок в амп. или во флак. по 1 мг - разводят в 1 мл физ. раствора; по 1 мг 1-2 раза в день, 15-20 дней) - синтетический аналог энкефалинов (биологически активные вещества класса эндогенных опиоидных пептидов, выделены в 1975 году).

Регуляторные пептиды

- ∅ Даларгин применяется как противоязвенный препарат, но как показали исследования, он обладает положительным действием на иммунную систему, причем более мощным чем циметидин.
- ∅ Даларгин нормализует пролиферативный ответ лимфоцитов больных ревматическими заболеваниями, стимулирует активность нуклеиновых кислот; в целом, стимулирует заживление ран, снижает экзокринную функцию поджелудочной железы.

ИММУНОАКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Классификация иммуноактивных препаратов:

Иммуносупрессирующие препараты

I. Глюкокортикоиды

II. Цитостатики

ü Антиметаболиты

- а) антагонисты пурина;
- б) антагонисты пиримидина;
- в) антагонисты аминокислот;
- г) антагонисты фолиевой кислоты.

ü Алкилирующие препараты

ü Антибиотики

ü Алкалоиды

ü Ферменты и ингибиторы ферментов

Иммуносупрессоры

- ∅ Иммунодепрессивные препараты эффективны для преодоления тканевой несовместимости и лечения аутоиммунных заболеваний.
- ∅ Однако существующие в настоящее время препараты не обладают достаточной избирательностью действия, их применение сопровождается выраженными ПЭ:
 - ü Угнетение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия, панцитопения)
 - ü активация вторичной инфекции, развитие септицемии, а при длительном применении - развитие злокачественных новообразований.
 - ü Возможно подавление продукции интерферона.

Иммунодепрессанты должны применяться по строгим показаниям.

Иммуносупрессоры

- Ø Сильной иммунодепрессивной активностью отличаются цитостатические вещества - противоопухолевые средства (циклофосфан, хлорбутин, тиофосфамид, проспидин);
- Ø К ним же относятся антиметаболиты (6-меркаптопурин, 5-фторурацил) и некоторые антибиотики (актиномицин). Препараты этих групп применяются в настоящее время как иммунодепрессанты.
- Ø Специальным иммунодепрессивным препаратом является азатиоприн, который по строению и действию близок к цитостатическому препарату 6-меркаптопурину.

Азатиоприн



Характеристика.

- Ø Иммунодепрессант из группы антиметаболитов.

Фармакодинамика.

- Ø **Являясь** структурным аналогом аденина, гипоксантина и гуанина, входящих в состав нуклеиновых кислот, азатиоприн блокирует клеточное деление и пролиферацию тканей.
- Ø **Иммунодепрессивное действие азатиоприна направлено преимущественно на реакции замедленной гиперчувствительности и клеточную цитотоксичность.**
- Ø **Подавляет реакцию тканевой несовместимости. В меньшей степени действует на синтез антител.**
- Ø **По сравнению с меркаптопурином обладает более выраженным иммунодепрессивным действием при меньшей цитостатической активности.**

Азатиоприн

Фармакокинетика.



- ∅ После приема внутрь азатиоприн хорошо всасывается из ЖКТ.
- ∅ Связывание с белками низкое (~ 30%).
- ∅ В организме биотрансформируется с образованием 6-меркаптопурина и 6-тиоинозиновой кислоты (активные метаболиты).
- ∅ Активное вещество проникает в ткани в небольшой концентрации; наименьшее количество азатиоприна определяется в мозге.
- ∅ $T_{1/2}$ для азатиоприна и его активных метаболитов — около 5 ч.
- ∅ Выводится практически полностью через печень с желчью, через почки — не более 1–2%.

Азатиоприн

Показания.

- ∅ профилактика реакции отторжения трансплантата (в составе комбинированной терапии);
- ∅ ревматоидный артрит;
- ∅ системная красная волчанка;
- ∅ неспецифический язвенный колит;
- ∅ дерматомиозит;
- ∅ миастения;
- ∅ узелковый периартериит;
- ∅ вульгарная пузырчатка;
- ∅ аутоиммунный гломерулонефрит;
- ∅ идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура;
- ∅ псориаз.

Противопоказания.

- ∅ повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину;
- ∅ беременность.



Азатиоприн



Побочные действия.

- ∅ Миелодепрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), развитие вторичных инфекций, мегалобластный эритропоэз и макроцитоз.
- ∅ Тошнота, рвота, анорексия, кожная сыпь, артралгия, миалгия, эрозивно-язвенные поражения полости рта и губ, холестатический гепатит, токсический гепатит.
- ∅ У реципиентов трансплантатов возможны панкреатит, эрозивно-язвенное поражение и кровотечение из ЖКТ, некроз и перфорация кишечника.
- ∅ В экспериментальных исследованиях установлено тератогенное, эмбриотоксическое и канцерогенное действие.
- ∅ У больных возможно возникновение злокачественных новообразований.

Азатиоприн



Способ применения и дозы.

- ∅ *Внутрь.*
- ∅ Дозу устанавливают индивидуально с учетом показаний, тяжести течения заболевания, дозировки одновременно назначаемых препаратов.
- ∅ Для профилактики реакции отторжения трансплантата применяют в комплексной терапии (как правило, совместно с циклоспорином и кортикостероидами) ударную дозу до 5 мг/кг внутрь в 2–3 приема в течение 1–2 мес. Затем назначают поддерживающую терапию от 1 до 4 мг/кг внутрь в течение длительного срока (нескольких лет).
- ∅ При других заболеваниях — обычно по 1,5–2 мг/кг в сутки в 3–4 приема. В случае необходимости суточная доза может быть увеличена до 200–250 мг в 2–4 приема. Длительность курса лечения устанавливается индивидуально.
- ∅ При ревматоидном артрите — по 1–2,5 мг/кг/сут в 1–2 приема. Курс лечения — не менее 12 нед. Поддерживающая доза — 0,5 мг/кг 1 раз в сутки.

Циклоспорин

Фармакологическое действие.

- ∅ Иммунодепрессивное средство, циклический полипептид, состоящий из 11 аминокислот, относится к группе пептидных антибиотиков.
- ∅ Подавляет развитие реакций клеточного типа, включая иммунитет в отношении аллотрансплантата, кожную гиперчувствительность замедленного типа, болезнь "трансплантат-против-хозяина", а также зависимое от Т-лимфоцитов образование антител.
- ∅ На клеточном уровне блокирует покоящиеся лимфоциты в фазах G0 или G1 клеточного цикла и подавляет запускаемую антигеном продукцию и секрецию лимфокинов (включая интерлейкин-2, - фактор роста Т-лимфоцитов) активированными Т-лимфоцитами.
- ∅ Действует на лимфоциты обратимо. Не подавляет гемопоэз и не влияет на функционирование фагоцитирующих клеток.

Циклоспорин

Фармакокинетика.

- ∅ Биодоступность - 30%, увеличивается при повышении дозы и продолжительности лечения.
- ∅ Интенсивно связывается с белками и форменными элементами крови (концентрация в цельной крови в 2 - 9 раз выше, чем в плазме).
- ∅ Связь с белками - 90%(преимущественно с липопротеинами).
- ∅ Распределяется, главным образом, вне кровяного русла; присутствует в плазме - 33-47%, в лимфоцитах - 4-9%, в гранулоцитах - 5-12%, в эритроцитах - 41-58%.
- ∅ Метаболизируется печенью, ферментом Р450 3А, в меньшей степени желудочно-кишечной системой, почками.
- ∅ Выводится с желчью; почками - 6% введенной пероральной дозы.
- ∅ T_{1/2} - 19 ч у взрослых и 7 ч - у детей, независимо от дозы или пути введения.

Циклоспорин

Показания.

- ∅ В комбинации с др. иммуносупрессивными средствами и ГКС - для профилактики реакции отторжения при пересадке костного мозга, почки, печени, сердца, комбинированного сердечно-легочного трансплантата, легких или поджелудочной железы.
- ∅ Аутоиммунные заболевания,
 - ü эндогенный увеит (активный, угрожающий зрению увеит среднего или заднего участка глаза неинфекционной этиологии, если обычная терапия не дает результата или приводит к тяжелым побочным эффектам)
 - ü увеит Бехчета (с рецидивирующими приступами воспаления, затрагивающего сетчатку;
 - ü атопический дерматит (в тяжелой форме, в случаях, когда показана системная терапия);
 - ü нефротический синдром (в стадии ремиссии, стероид-зависимая и стероид-резистентная форма);
 - ü псориаз (тяжелое упорное течение, недостаточный ответ на системное лечение);
 - ü ревматоидный артрит (тяжелые формы активного течения в случаях, когда классические медленно действующие противоревматические препараты неэффективны или их применение невозможно).

Циклоспорин

Противопоказания.

- ∅ Гиперчувствительность, (в т.ч. к полиоксиэтилированному касторовому маслу);
- ∅ злокачественные новообразования, предраковые заболевания кожи;
- ∅ ветряная оспа,
- ∅ Herpes zoster (риск генерализации процесса),
- ∅ печеночная недостаточность,
- ∅ гиперкалиемия,
- ∅ гипертензия,
- ∅ синдром мальабсорбции,
- ∅ почечная недостаточность;
- ∅ инфекционные заболевания в острой фазе.

Циклоспорин

Побочные эффекты.

- ∅ Лимфопролиферативные заболевания после трансплантации: лимфома, злокачественные болезни кожи.
- ∅ Анафилактические реакции: кожная сыпь, (острый респираторный дистресс-синдром, изменения артериального давления, тахикардия "приливы" крови к коже лица и верхней части грудной клетки, бронхоспазм, снижение АД, тахикардия; в тяжелых случаях - шок), возникновение которых связано с полиоксиэтилированным касторовым маслом, входящим в состав концентрата для инфузий;
- ∅ гиперплазия десен (кровоточивость, гиперчувствительность, расширение),
- ∅ повышение АД (часто бессимптомное, особенно у больных после пересадки сердца), гипертрихоз,
- ∅ нефропатия (часто бессимптомная; интерстициальный фиброз с клубочковой атрофией, гематурия),
- ∅ гипомагниемия, гиперкалиемия,
- ∅ панкреатит, боли в животе,
- ∅ гепатотоксичность (повышение трансаминаз, билирубина),
- ∅ Увеличение массы тела.
- ∅ Тремор, головная боль, парестезии, эпилептический синдром, гиперестезия, мышечные спазмы, мышечная слабость, миопатия; энцефалопатия, нарушение зрения, нарушение сознания, нарушение движений.

Циклоспорин

Режим дозирования.

- ∅ В/в капельно: взрослым при пересадке костного мозга в день, предшествующий пересадке, - 2-6 мг/кг/сут. Введение этой дозы продолжают во время непосредственного посттрансплантационного периода в течение 2 нед, затем переходят на поддерживающую пероральную терапию. В случаях, когда нарушено всасывание, может потребоваться применение в/в введения. При пересадке солидных органов, за 4-12 ч перед операцией - однократно, 3-5 мг/кг. В течение 1-2 нед. после операции - ежедневно в той же дозе, после чего дозу постепенно снижают, под контролем концентрации циклоспорина в крови, до достижения поддерживающей дозы 0.7-2 мг/кг/сут.
- ∅ Внутрь: взрослым при пересадке солидных органов, лечение должно быть начато за 12 ч до операции в дозе 10-15 мг/кг, разделенной на 2 приема. В течение 1-2 нед после операции - ежедневно, в той же дозе, после чего дозу постепенно снижают (5%/нед) до достижения поддерживающей - 2-6 мг/кг/сут.
- ∅ При эндогенных увеитах, для индукции ремиссии - в начальной суточной дозе 5 мг/кг, в 1 или несколько приемов, до затихания воспаления и улучшения остроты зрения. В тяжелых случаях дозу можно увеличить до 7 мг/кг/сут на ограниченный срок. В ходе поддерживающей терапии, дозу следует медленно снижать до достижения наименьшей эффективной дозы, которая в период ремиссии заболевания не должна превышать 5 мг/кг/сут.
- ∅ При нефротическом синдроме, для индукции ремиссии - в суточной дозе 5 мг/кг для взрослых и 6 мг/кг - для детей (в 2 приема), при условии, что не отмечено снижения функции почек (за исключением случаев протеинурии). Для больных с нарушением функции почек, начальная суточная доза не должна превышать 2.5 мг/кг.
- ∅ При ревматоидном артрите, в течение первых 6 нед лечения суточная доза - 3 мг/кг за 2 приема. В случае недостаточного эффекта, суточную дозу можно постепенно увеличить, при условии удовлетворительной переносимости (не выше 5 мг/кг/сут). Курс лечения - до 12 нед. Для поддерживающей терапии дозу следует подбирать индивидуально, в зависимости от переносимости (можно назначать в комбинации с малыми дозами ГКС и/или НПВП).

- ∅ Ибо о людях вообще можно сказать так: они неблагодарны, непостоянны и лживы, стремятся избегать опасностей и жадны до наживы.
- ∅ Пока ты полезен им, они с тобой, предлагая тебе свою кровь, свое имущество, свои жизни и своих сыновей, если опасность далеко... но когда она приближается, они поворачиваются против тебя.
- ∅ Любой государь, полагающийся только на их слова и не сделавший никаких других приготовлений, потерпит крах ...

Н. Макиавелли, 1531г.