

«Современные представления об иммуноотропных лекарственных средствах»

К.Д. Жоголев

Учебные вопросы

Введение

1. Понятие об экстраиммунной и собственно иммунотерапии

2. Принципы селекции и создания ИТЛС

3. Классификация основных видов ИТЛС

4. Основные критерии назначения иммуномодулирующих препаратов

Выводы и заключение

ИММУНОТРОПНЫЕ СРЕДСТВА

Природные

Химически синтезированные

Экзогенные

Микробного происхождения
(вакцины, продигиозан, сальмозан, нуклеонад натрия, рибомунил и др.)

Растительного и животного происхождения
(экстракт коры мыльного дерева, вегетан и др.)

Эндогенные

Иммунорегуляторные пептиды
(цитомедины)

Тимусного происхождения
(тималин, тактивин, тимактид, тимаптин)

Костномозгового происхождения
(стимулятор антителопродукторов, гемалин, миелопид или В-активин)

Цитокины
(интерлейкины, монокины, интерфероны и др.)

Аналоги природных иммуномодуляторов
(timoген, ликопид и др.)

Известные лечебные препараты, обладающие иммуномодулирующими свойствами
(дибазол, левамизол, и др.)

Вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза
(кемантан, леакадин, полиоксидоний и др.)

Индукторы интерферона
(циклоферон, неовир, амиксин, ридостин и др.)

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО НАЗНАЧЕНИЮ (по Хаитову Р.М. и Пинегину Б.В., 2000)



Иммуноориентированная терапия

1. Этиотропная терапия (экстраиммунная терапия).

1.1. Диета и анаболические препараты.

1.2. Витаминные препараты и микроэлементы, адаптогены и стресспротекторы.

1.3. Биокорригирующие препараты (средства коррекции дисбиозов).

1.4. Антимикробные и противопаразитарные химиотерапевтические средства (острая и хроническая инфекционная патология).

1.5. Гормонотерапия (эндокринопатии).

1.6. Антигистаминные и антисеротониновые средства (аллергические состояния и заболевания).

2. Патогенетическая терапия (собственно иммунотерапия)

2.1. Иммунозаместительная терапия.

2.2. Иммунокорригирующая терапия:

- - иммуностимулирующая;

- - иммуносупрессивная;

ИММУНОМОДУЛЯЦИЯ

- **Иммуномодуляция** – это, своего рода, коррекция процессов иммунитета. Все фармакологические препараты, обладающие этим свойством, делятся на препараты, стимулирующие процессы иммунитета и иммунодепрессивные.
- Целесообразно выделить третью группу препаратов этого класса – собственно иммуномодуляторы, т.е. вещества, оказывающие разнонаправленное действие на иммунную систему в зависимости от её исходного состояния.
- Таким образом, в зависимости от эффекта действия иммуномодуляторы подразделяют на:
 - иммуносупрессоры;
 - иммуностимуляторы;
 - собственно иммуномодуляторы.
- **Иммунодепрессанты** – это средства, подавляющие иммунный ответ (к ним относятся лекарственные препараты, обладающие иммуотропностью или оказывающие неспецифическое действие, а также другие агенты биологической или химической природы, угнетающие иммунные процессы).
- **Иммуностимуляторы** – это средства, усиливающие иммунный ответ. К ним относятся лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты и другие агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы.
- **Иммуномодуляторы** – это лекарственные средства, обладающие иммуотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной **системы** (эффективную иммунную защиту).

Иммуномодуляторы

- Подавляющее большинство экзогенных иммуномодуляторов – это вещества микробного происхождения: в основном бактериального и грибкового. Известны также препараты растительного происхождения (экстракт коры мыльного дерева, полисахарид из проростков картофеля – вегетан).
- Вещества эндогенного происхождения в соответствии с историей их появления, условно можно подразделить на две группы: иммунорегуляторные пептиды и цитокины.
- Иммунорегуляторные пептиды являются в основном экстрактами из органов иммунной системы (тимуса, селезенки) или продуктами их жизнедеятельности (костного мозга).
- Под цитокинами понимают всю совокупность биологически активных белков, продуцируемых лимфоцитами и макрофагами: интерлейкины, монокины, интерфероны. В иммунотерапии они используются в виде рекомбинантных препаратов (беталейкин, ронколейкин).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ

- По механизму действия иммуномодулирующие препараты подразделяют по их преимущественному влиянию на моноциты, макрофаги, В- и Т-клетки, НК-клетки.
- Как правило, мишенями для препаратов микробного происхождения (продигиозан, пирогенал, рибомунил, ликопид и др.) служат фагоциты: нейтрофилы/макрофаги, естественной задачей которых является элиминация микробов из организма. Параллельно с этим происходит, и активация цитотоксической функции макрофагов, что проявляется в их способности разрушать *in vitro* сингенные и аллогенные опухолевые клетки.
- Как правило, активированные моноциты и макрофаги начинают синтез ряда цитокинов: IL-1, IL-3, TNF α , колониестимулирующих факторов и т.д. Следствием этого является активация как гуморального, так и клеточного иммунитета.
- На фагоцитарное звено иммунитета действует и полимерный иммуномодулятор полиоксидоний, который активирует все клетки моноцитарно-фагоцитарной системы. Следствием этого является усиление функциональной активности факторов как клеточного, так и гуморального иммунитета.
- Иммунофан, бестим - препараты тимического происхождения, точкой их приложения являются Т-лимфоциты.
- Некоторые иммуномодуляторы, такие как миелопид обладают способностью активировать иммунную систему в обоих направлениях. Так компонент МП-1 действует преимущественно на Т-клетки, компонент МП-3 – на макрофаги, усиливая их цитотоксичность, экспрессию антигенов HLA-DR и способность представлять антигенные пептиды.
- Естественной мишенью для действия препаратов тимического происхождения являются Т- и В-клетки, вследствие чего усиливается их пролиферация и дифференцировка. Пролиферация проявляется индукцией синтеза Т-клетками цитокинов и усилением их цитотоксических свойств, дифференцировка – усилением синтеза антител.

Принципы иммуномодулирующей терапии

- иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми, противопротозойными или противовирусными препаратами;
- целесообразно как можно раннее назначение иммуномодулятора – с первого дня применения химиотерапевтического этиотропного средства;
- иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса, т.е. исходя из клинической картины заболевания;
- иммуномодуляторы целесообразно применять на фоне иммунологического мониторинга, который следует проводить вне зависимости от выявленных или не выявленных исходных изменений в иммунной системе;
- иммуномодуляторы можно применять и в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в частности, при неполном выздоровлении после перенесенного острого инфекционного заболевания;
- снижение какого-либо параметра иммунитета, выявленное при иммунодиагностическом обследовании у практически здорового человека, не служит основанием для назначения ему

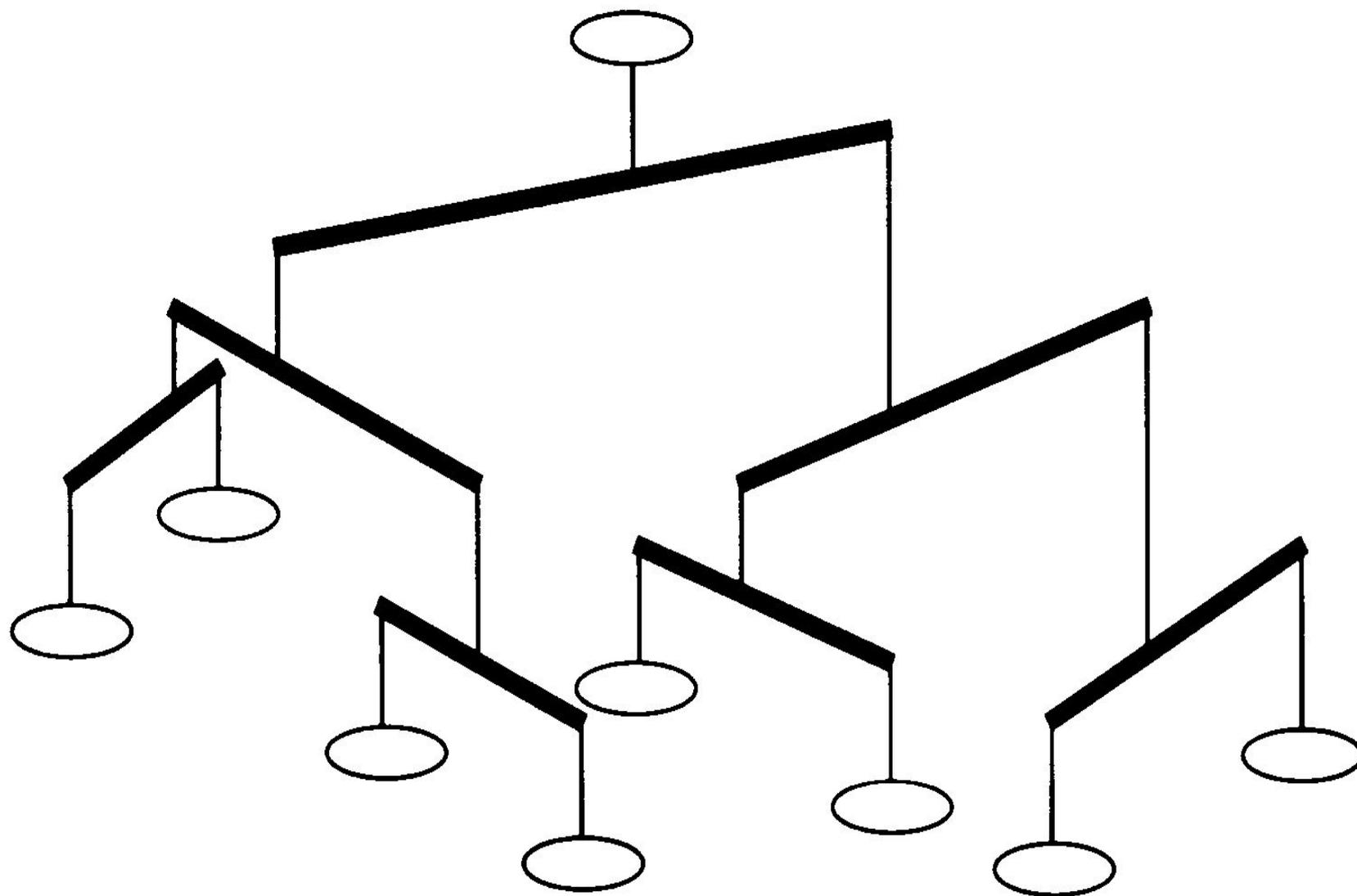
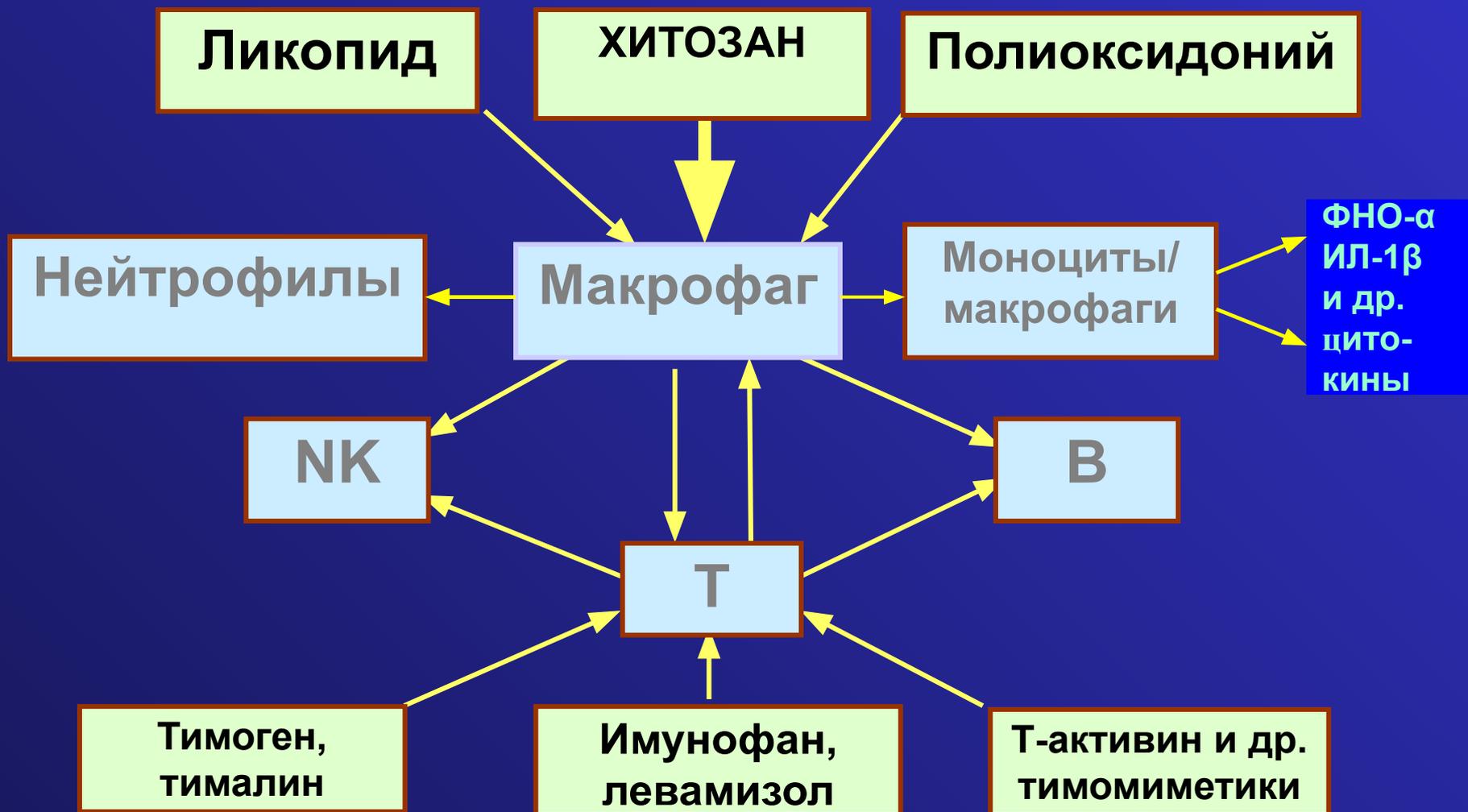


Рис.10. Концепция «мобилей» (по Р.В.Петорову и соавт.)

УПРОЩЕННАЯ СХЕМА АКТИВАЦИИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ С ПОМОЩЬЮ НЕКОТОРЫХ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ



Активация иммунной системы с помощью некоторых иммуномодуляторов.

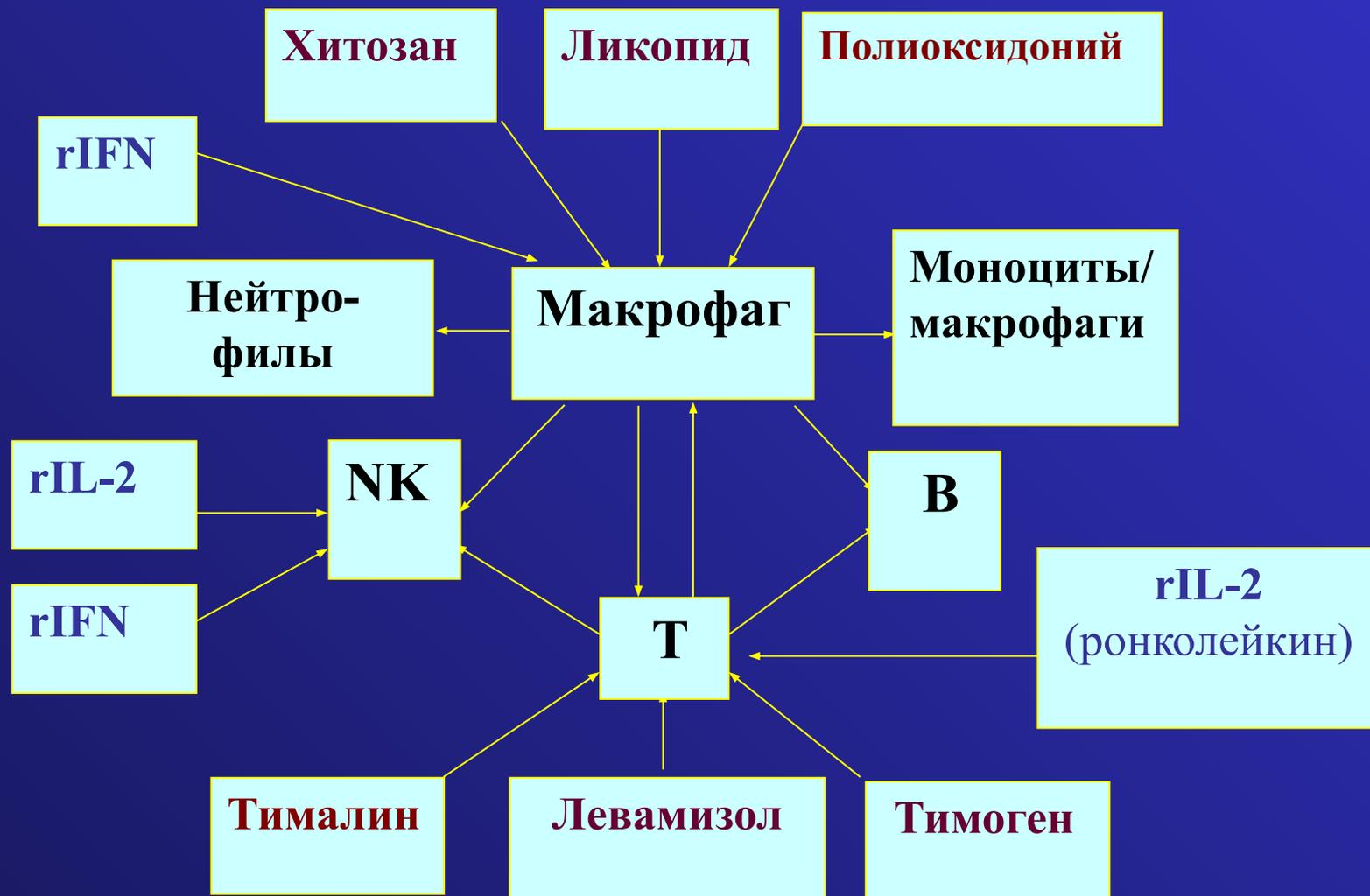
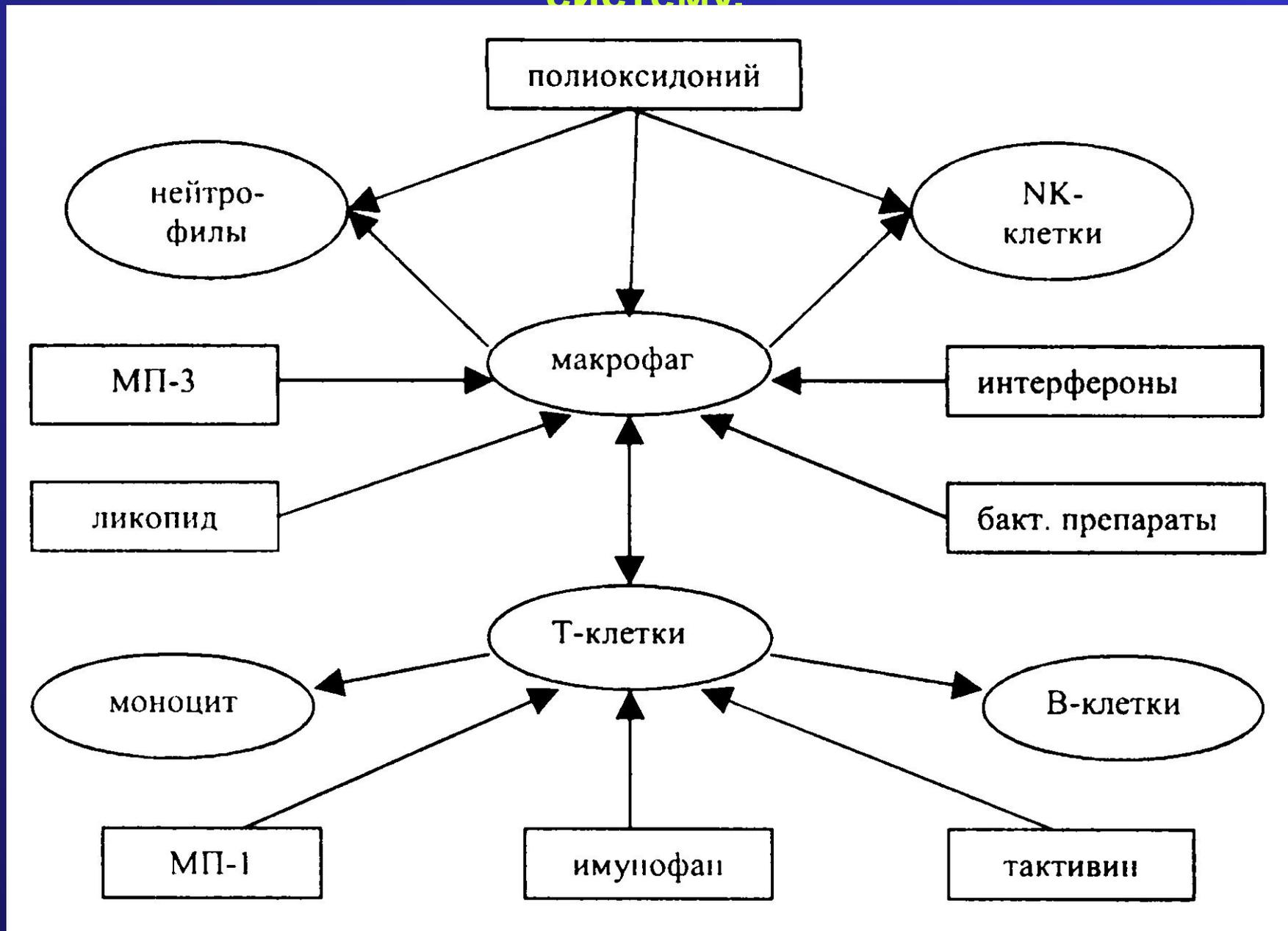


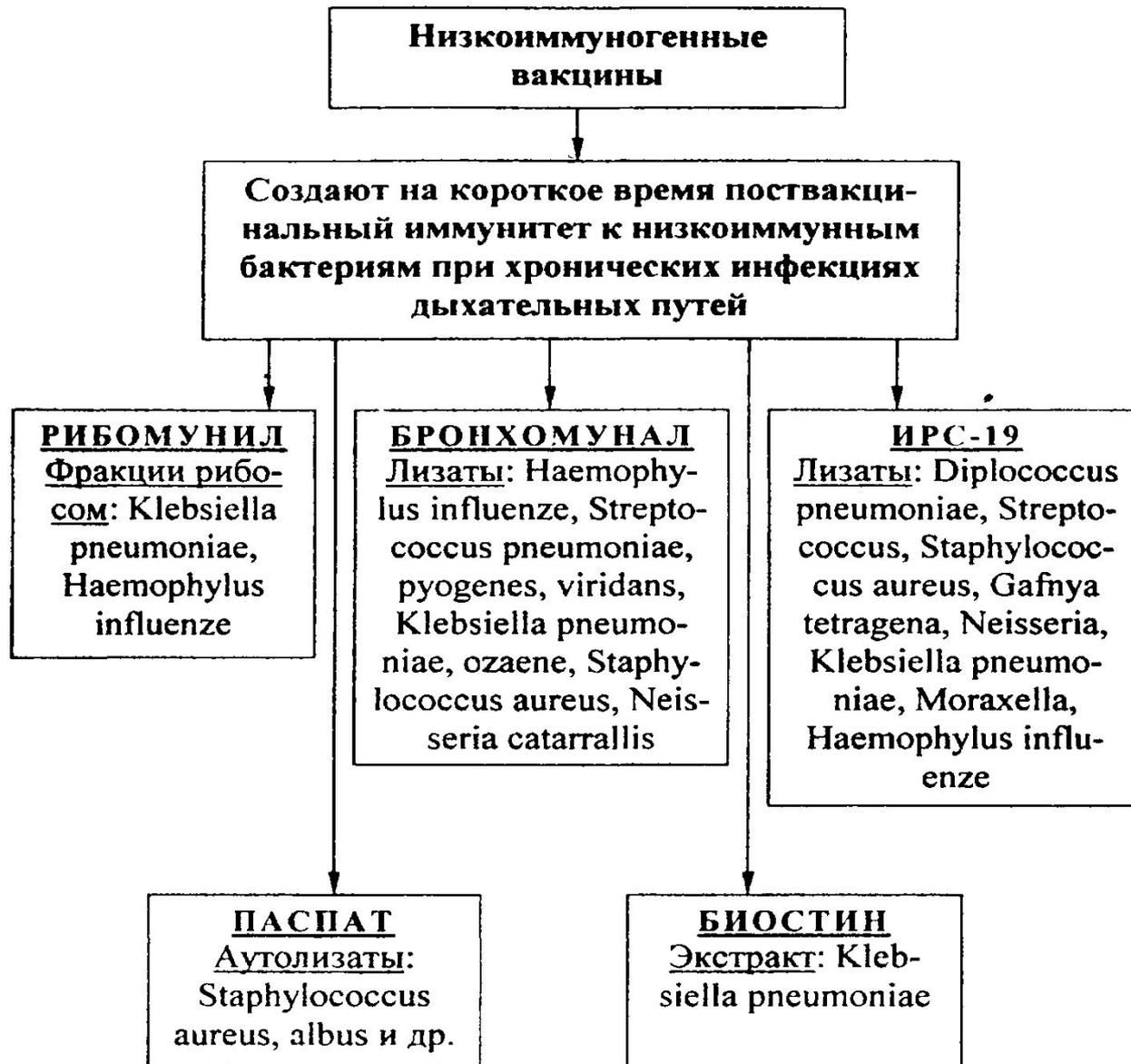
Схема воздействия иммуномодуляторов на иммунную систему.



Иммуотропные препараты



ИММУНОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ



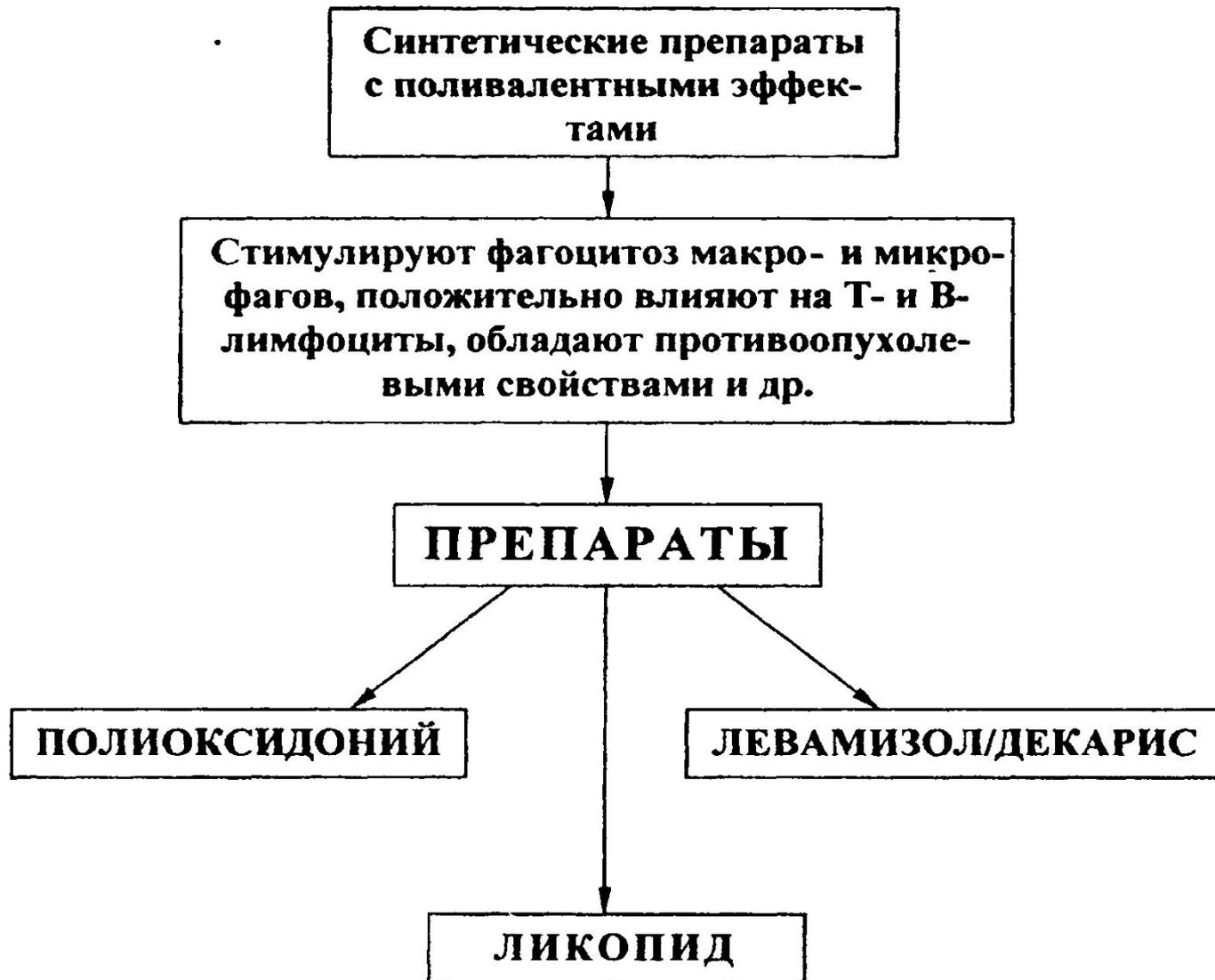
Иммуотропные препараты



Иммуотропные препараты



Иммуотропные препараты



Иммуотропные препараты

НО
П
ТЫ

Цитокины

Коммуникационные молекулы – обеспечивают межклеточные взаимодействия как внутри иммунной системы, так между этой системой, нервной и эндокринной, гемопозитической и другими

Цитокины, используемые при их недостатке

Антитела, используемые при избытке цитокинов

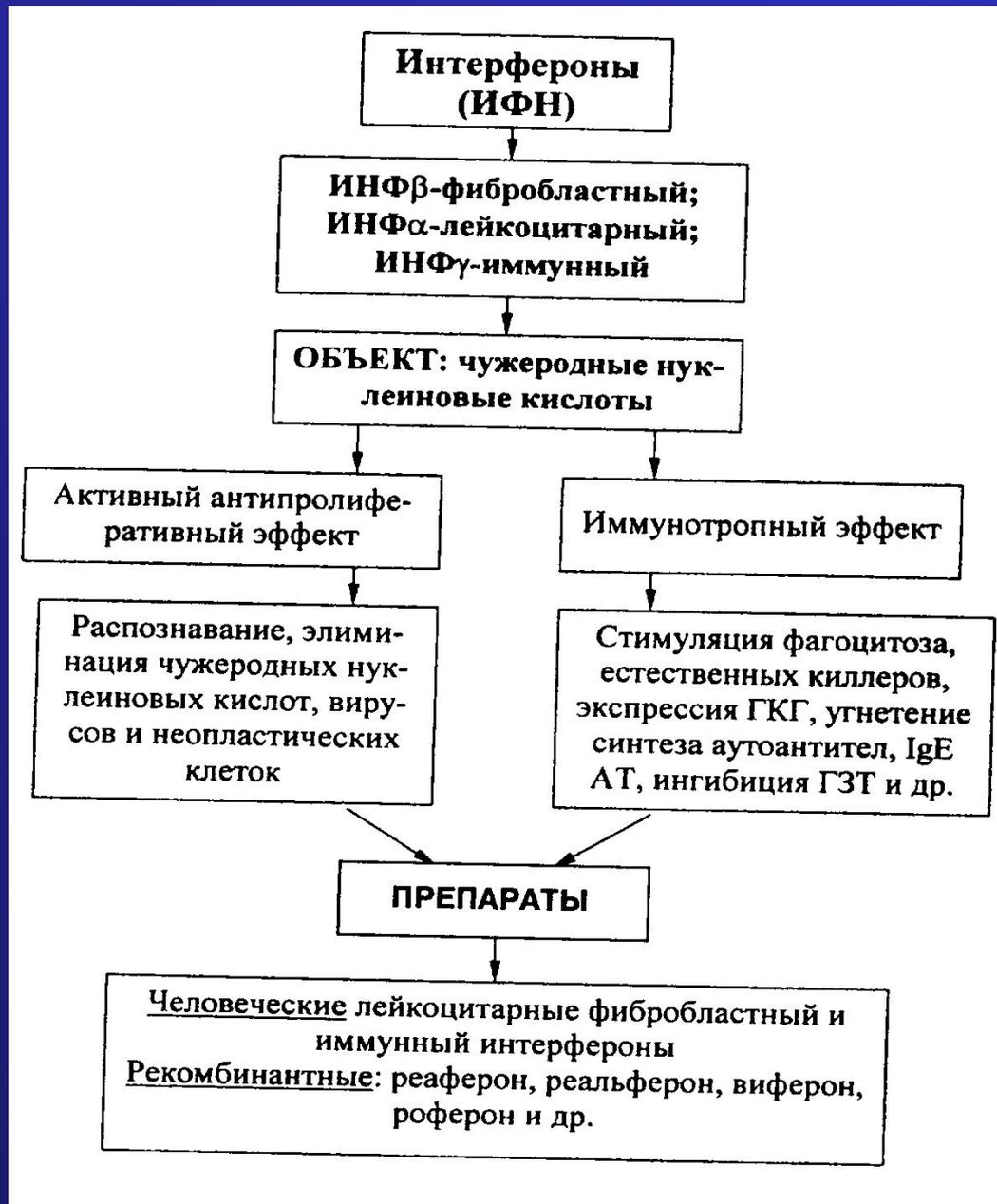
Интерлейкины 1-13
(ИЛ)

Интерфероны α , β , γ
(ИНФ)

Фактор некроза
опухолей (ФНО)

Антитела против
ФНО- α , ИЛ-1, 2, 6

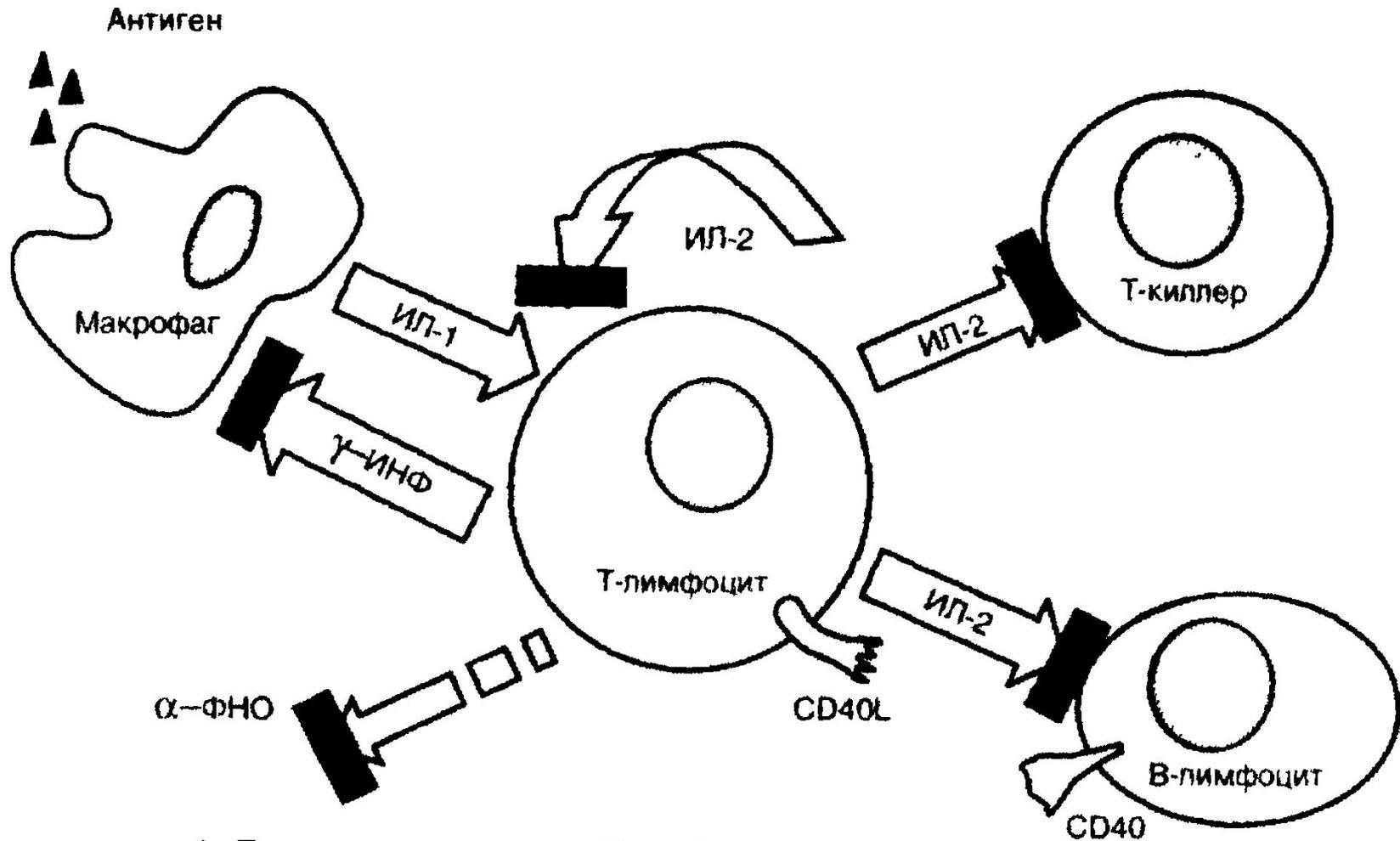
Иммуотропные препараты



Иммуотропные препараты



Механизм действия циклоспорина



- 1 Подавление активности Т-лимфоцитов,
- 2 Снижение активности Т-киллеров,
- 3 Подавление продукции противовоспалительных цитокинов,
- 4 Снижение продукции антител

ИТЛС, разрешенные к медицинскому применению в России

Препараты	Происхождение	Клиническое применение
Препараты микробного происхождения		
Пирогенал	Липополисахарид <i>Ps. aeruginosa</i>	Хронические инфекции, некоторые аллергические процессы, псориаз, дерматозы
Продигиозан	Липополисахарид <i>B. prodigiosum</i>	Хронические инфекции, длительно не заживающие раны
Рибомунил	Рибосомы <i>Kl. pneumoniae</i> , <i>Str. pyogenes</i> , <i>H. influenzae</i> , пептидогликан, <i>S. pneumoniae</i>	Хронические неспецифические заболевания дыхательных путей
Нуклеинат натрия	Натриевая соль нуклеиновой кислоты, получаемая из дрожжей	Хронические вирусные и бактериальные инфекции, лейкопении

Препараты эндогенного происхождения

Иммунорегуляторные пептиды тимусного происхождения:

ТАКТИВИН	Полипептиды из вилочковой железы крупного рогатого скота	Заболевания с поражением Т-системы иммунитета, некоторые аутоиммунные процессы, лимфопролиферативные заболевания
ТИМАЛИН	То же	Заболевания с поражением Т-системы иммунитета
ТИМОПТИН	То же	То же
ТИМАКТИД	То же	То же
ТИМО-СТИМУЛИН	Экстракт вилочковой железы	То же
ВИЛОЗЕН	Экстракт вилочковой железы крупного рогатого скота	Аллергические заболевания верхних дыхательных путей

Иммунорегуляторные пептиды костномозгового происхождения

миелопид

Пептиды, синтезируемые клетками костного мозга

Заболевания с поражением гуморального звена иммунитета

Цитокины:

молграмостин
(лейкомакс)

Колониестимулирующий фактор

Лейкопении

реаферон

Рекомбинантный α -ИНФ

Вирусные инфекции, опухоли

Синтетические и (или) химически чистые препараты

Лечебные препараты с выявленными иммуномодулирующими свойствами

левамизол	2,3,5,6-Тетрагидро-6-фенил-имидазо-[2,1-b]-тиазола гидрохлорид	Первичные и вторичные иммунодефициты, аутоиммунные процессы, опухоли
диуцифон	Пара-пара-(2,4)-ди-оксо-6-метил-пиримидинил-сульфоамино-дифенилсульфон	Заболевания с поражением Т-системы иммунитета

Аналоги веществ эндогенного происхождения:

тимоген	Глутамил-триптофан	Заболевания с поражением клеточного звена иммунитета
ликопид	Глюкозаминилмурамил дипептид	Острые и хронические гнойно-воспалительные процессы, хронические заболевания легких, псориаз

Собственно синтетические препараты:

полудан	Полиаденилуриди- ловая кислота	Вирусные заболевания глаз
леакадин	2-Карбомоила- зиридин	Лейкопении, тромбоцитопении
кемантан	Адамантансодержа- щее соединение	Вторичные иммуноде- фициты, синдром храни- ческой усталости

Лечение аутоиммунных заболеваний

1. Элиминация «запрещенных» клонов сенсibilизированных лимфоцитов.

2. Удаление иммуногена или адьюванта. Это воздействие не всегда можно реализовать. Нельзя, скажем, удалить ДНК у больных системной красной волчанкой. С другой стороны, элиминация возбудителя при соответствующих формах заболеваний, токсинов и других веществ методом плазмафереза дает позитивный результат.

3. Иммуносупрессорная терапия должна быть дифференцированной и по возможности короткой.

4. Блокада медиаторов иммунных реакций антигистаминными препаратами, змеиным ядом, разрушающим комплемент и т.д.

5. Заместительная терапия необходимыми метаболитами: при пернициозной анемии - витамином В 12, при микседеме - тироксином.

6. Противовоспалительные средства: кортикостероиды, препараты салициловой кислоты.

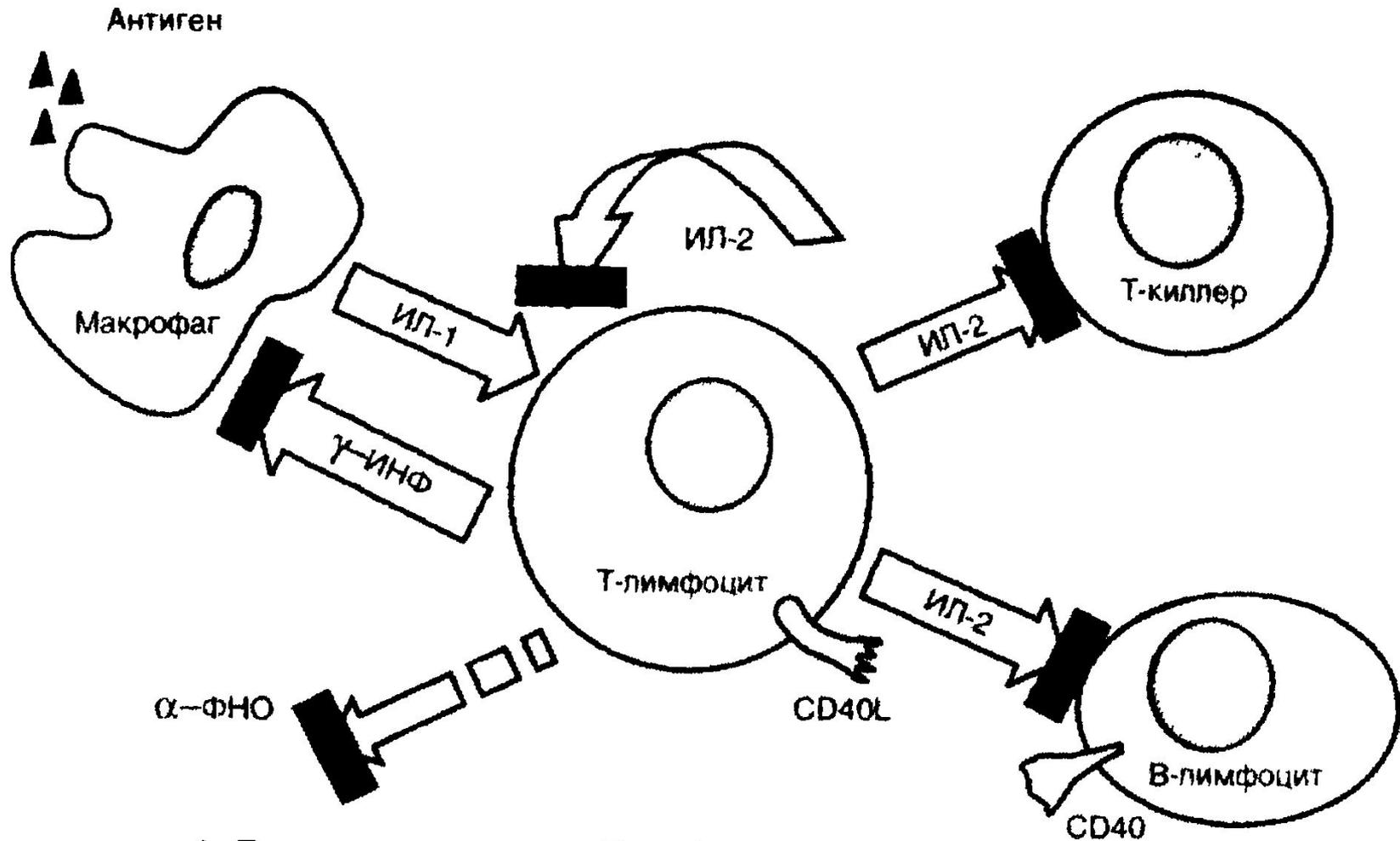
7. Иммунотерапия: десенсибилизация причинными аллергенами, при наличии гиперчувствительности немедленного типа - стимуляция синтеза IgG (или их введение), конкурирующих с IgE.

8. Иммунокоррекция дефицита или функционального дефекта Т-супрессоров.

Лечение болезней, связанных с иммунными комплексами:

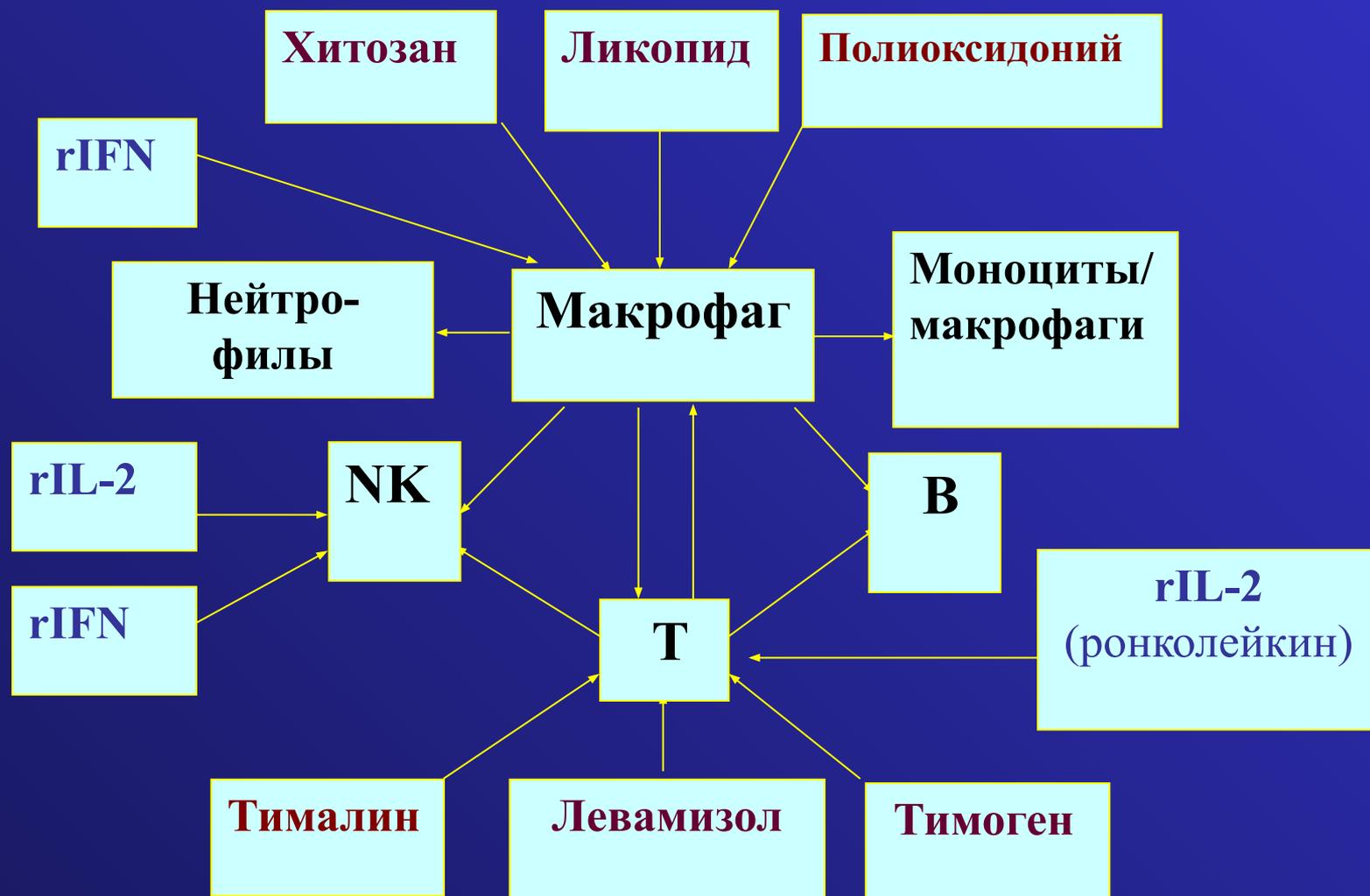
1. Удаление антигенов — антиинфекционная или антипаразитарная терапия.
2. Удаление антител: иммуносупрессия, специфическая гемосорбция, цитоферез крови.
3. Удаление иммунных комплексов: обменные переливания плазмы, гемосорбция комплексов.
4. Использование иммуномодуляторов, стимулирующих функцию и подвижность фагоцитирующих клеток.

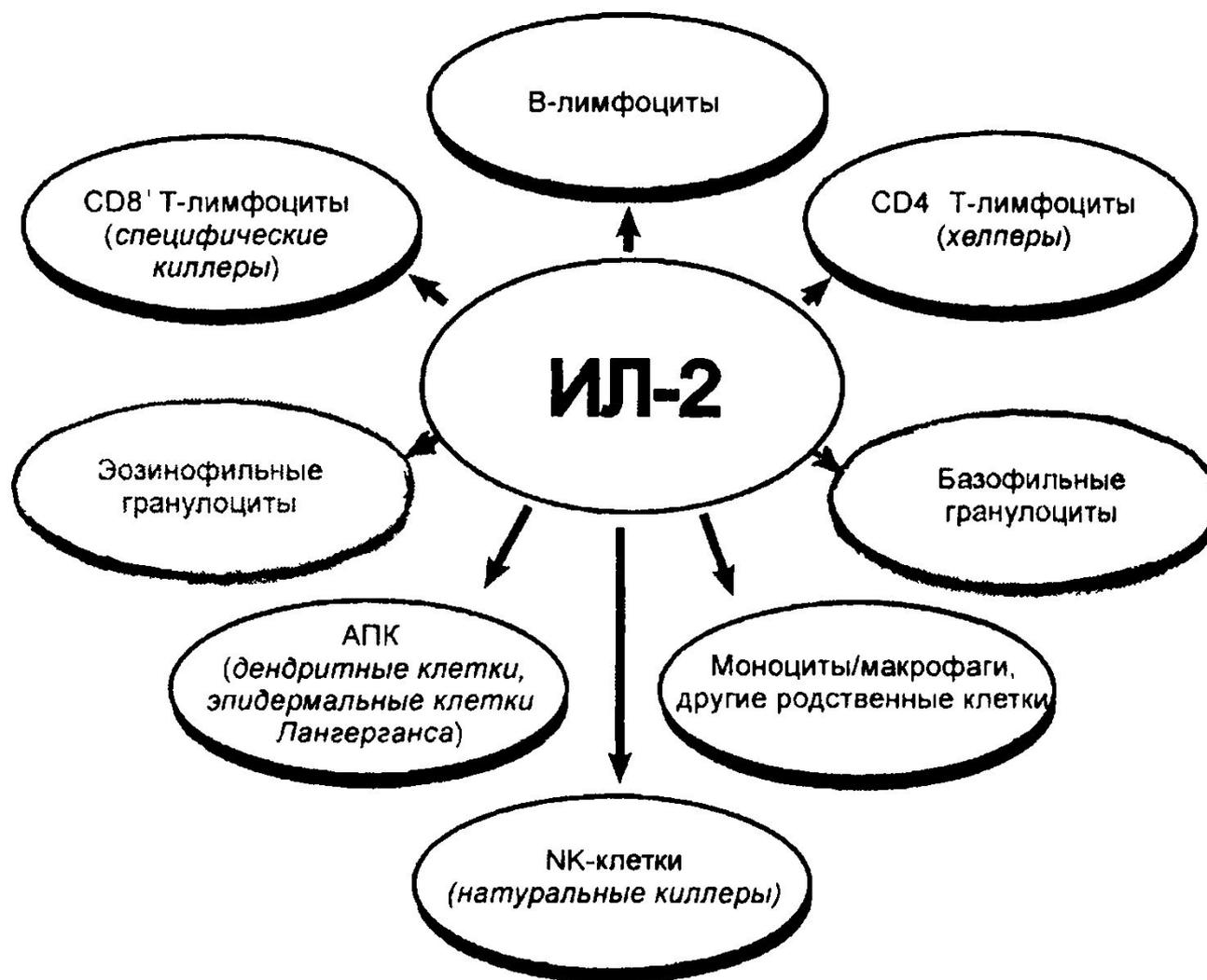
Механизм действия циклоспорина



- 1 Подавление активности Т-лимфоцитов,
- 2 Снижение активности Т-киллеров,
- 3 Подавление продукции противовоспалительных цитокинов,
- 4 Снижение продукции антител

Активация иммунной системы с помощью некоторых иммуномодуляторов.

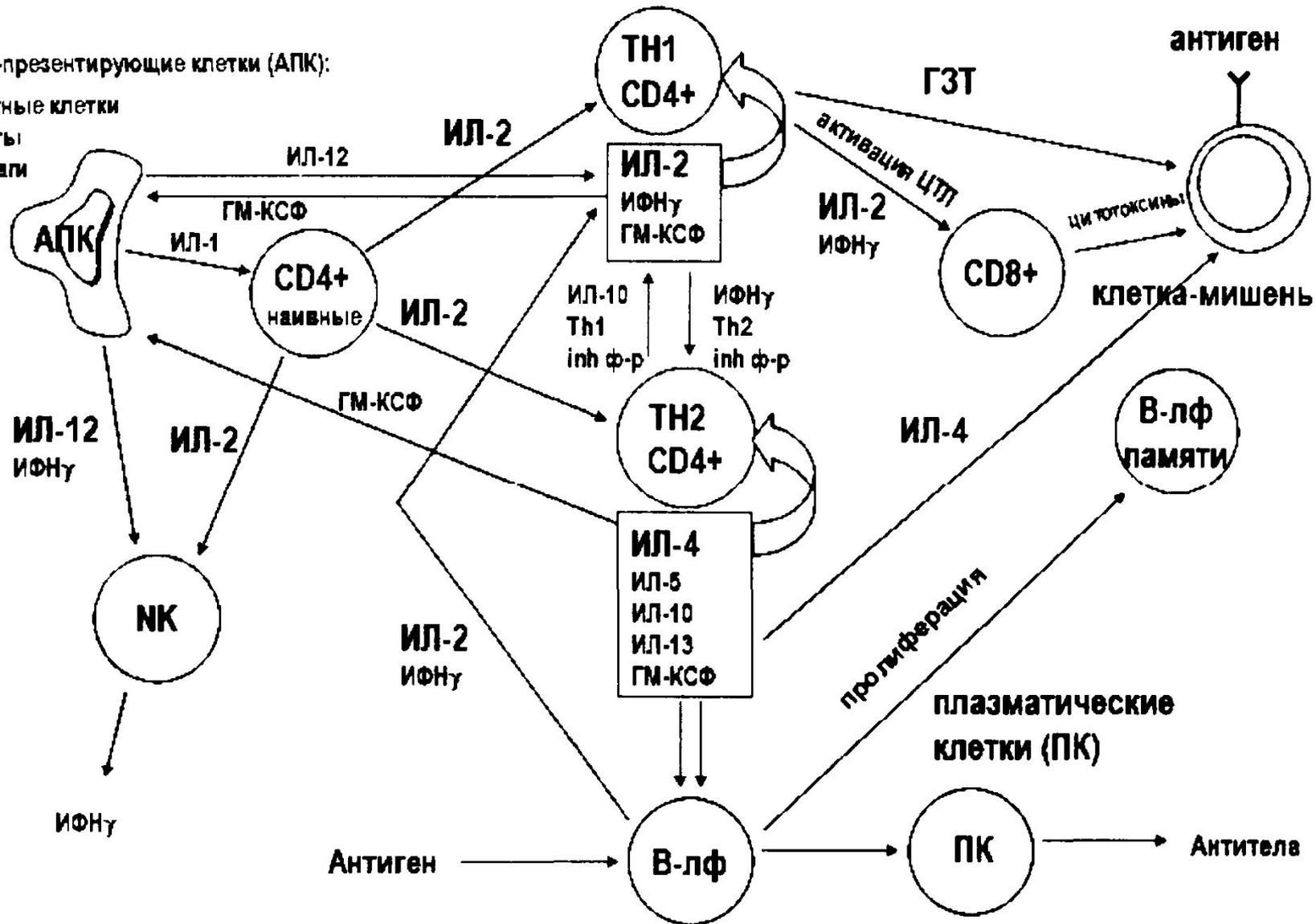




Спектр регуляторных эффектов ИЛ-2 (ИЛ-2): клеточные компоненты иммунореактивности.

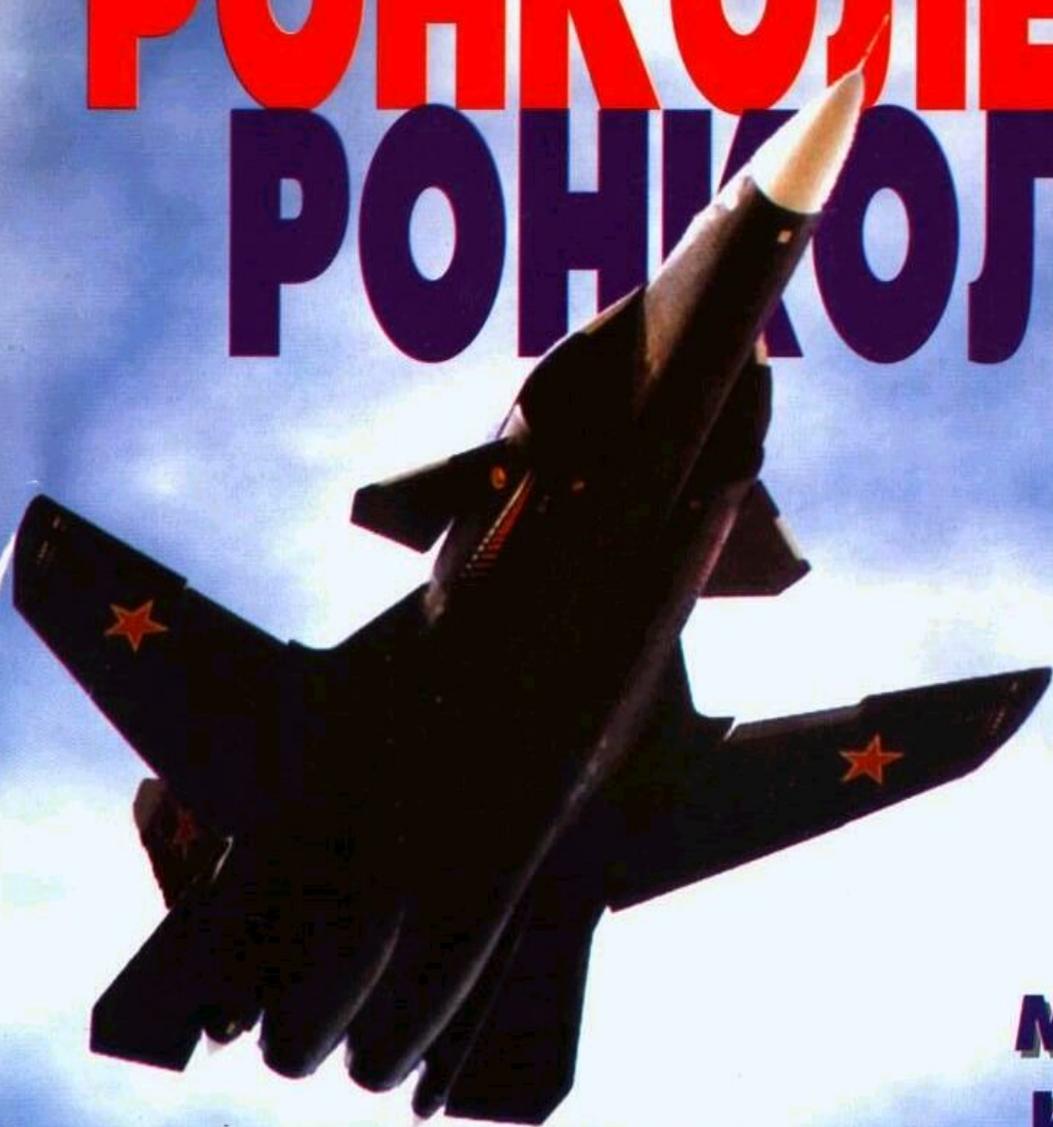
Антиген-презентирующие клетки (АПК):

дендритные клетки
моноциты
макрофаги



Роль IL-2 в регуляции иммунного ответа

РОНКОЛЕЙКИН® РОНКОЛЕЙКИН®



Рекомбинантный
ИНТЕРЛЕЙКИН-2
ЧЕЛОВЕКА

**МОЩНОЕ ОРУЖИЕ
ИММУНОТЕРАПИИ**

Иммунорегуляторные пептиды костномозгового происхождения

Миелопид	Пептиды, синтезируемые клетками костного мозга	Заболевания с поражением гуморального звена иммунитета
Цитокины:		
Молграмостин (лейкомакс)	Колонiestимулирующий фактор	Лейкопении
Реаферон	Рекомбинантный α -ИНФ	Вирусные инфекции, опухоли
Ронколейкин	Рекомбинантный ИЛ-2	Первичные и вторичные иммунодефициты, опухоли
Беталейкин	Рекомбинантный ИЛ-1 β	Вторичные иммунодефициты, опухоли

Собственно синтетические препараты:

Полудан	Полиаденилуридилосвая кислота	Вирусные заболевания глаз
Леакадин	2-Карбо-моилазиридин	Лейкопении, тромбоцитопении
Кемантан	Адамантансодержащее соединение	Вторичные иммунодефициты, синдром хронической усталости
Полиоксидоний	сополимер N-окси 1,4 -этиленпиперазина и (N-карбоэтил) – 1,4 –этиленпиперазиний бромида	Инфекционные заболевания, гнойно-септические осложнения, опухоли

