ВГМУ
кафедра терапии №2 ФПК и ПК
курс ПК «Клиническая фармакология в практике провизора»

Лекция «Клиническая фармакология иммунотропных лекарственных средств»

Подготовила
доцент М.Л.Кавцевич

Иммунотропные лекарственные средства

- Иммунная система человека выполняет важную функцию по сохранению постоянства внутренней среды организма, осуществляемую путем распознавания и элиминации из организма чужеродных веществ антигенной природы, как эндогенно возникающих (клетки, измененные вирусами, ксенобиотиками, злокачественные клетки), так и экзогенно проникающих (микробы). Эта функция иммунной системы осуществляется с помощью факторов врожденного и приобретенного (или адаптивного) иммунитета. К первым относятся нейтрофилы, моноциты, макрофаги, дендритные клетки, лимфоциты; ко вторым — Т- и В-клетки, которые ответственны за клеточный и гуморальный ответ соответственно. При нарушении количества и функциональной активности клеток иммунной системы развиваются иммунологические нарушения: иммунодефициты, аллергические, аутоиммунные и пролиферативные процессы.

Иммунотропные лекарственные средства

- Современная патология характеризуется наличием двух взаимосвязанных и взаимообусловленных процессов, а именно: ростом числа хронических инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными или оппортунистическими микробами и снижением иммунологической реактивности населения, наблюдаемым практически во всех развитых странах.
- Очевидно, что справиться с ростом инфекционной заболеваемости с помощью одних только антибиотиков практически невозможно. Антибиотик подавляет размножение возбудителя заболевания, но конечная его элиминация из организма является результатом деятельности факторов иммунитета. Более того, длительное неконтролируемое применение антибиотиков снижает иммунологическую реактивность организма. Поэтому на фоне подавленной иммунореактивности эффективность действия антибиотиков, а также противогрибковых, противовирусных и других химиотерапевтических средств снижается.

Иммунотропные лекарственные средства

- В связи с этим в настоящее время резко возрос интерес врачей к препаратам, действующим на иммунную систему организма. Рынок предлагает большое количество лекарственных средств, пищевых добавок и просто пищевых продуктов, действующих на иммунитет. Практикующему врачу зачастую трудно разобраться в этом громадном потоке информации и предложений и выбрать нужное средство. Кроме того, в настоящее время имеется большая путаница в определениях, что такое иммунокорректор, иммуномодулятор, иммуностимулятор.

Иммунотропные лекарственные средства

- Назначение с лечебной или профилактической целью при заболеваниях, связанных с нарушениями иммунитета, препаратов химической или биологической природы, обладающих иммунотропной активностью (лечебный эффект связан с их преимущественным или селективным действием на иммунную систему человека), называется иммунотерапией, а сами препараты могут быть разделены на четыре большие группы:
- иммуномодуляторы;
- иммунокорректоры;
- иммуностимуляторы;
- иммунодепрессанты.

Иммунотропные лекарственные средства

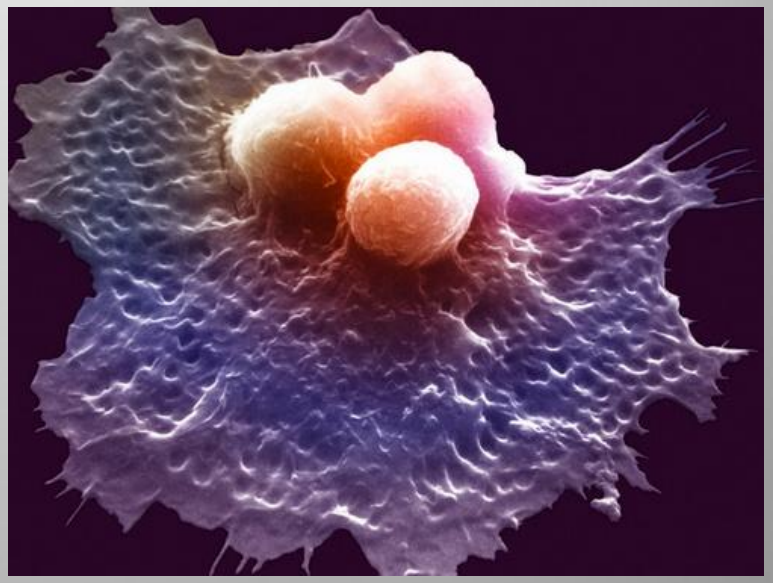
- **Иммуномодуляторы** — лекарственные средства, обладающие иммунотропной активностью, которые в терапевтических дозах восстанавливают функции иммунной системы (эффективную иммунную защиту).
- **Иммунокорректоры** — средства и воздействия (в том числе и лекарственные), обладающие иммунотропностью, которые нормализуют конкретное нарушенное то или иное звено иммунной системы (компоненты или субкомпоненты Т-клеточного иммунитета, В-клеточного иммунитета, фагоцитоза, комплемента). Таким образом, иммунокорректоры — это иммуномодуляторы «точечного» действия.
- **Иммуностимуляторы** — средства, усиливающие иммунный ответ (лекарственные препараты, пищевые добавки, адъюванты и другие агенты биологической или химической природы, стимулирующие иммунные процессы).
- **Иммунодепрессанты** — средства, подавляющие иммунный ответ (лекарственные препараты, обладающие иммунотропностью или неспецифическим действием, и другие различные агенты биологической или химической природы, угнетающие иммунные процессы).

Таблица 1. Классификация иммуномодуляторов по происхождению
I. Экзогенного происхождения 1. Микробные: а) бактериальные; б) грибковые; 2. Растительные.
II. Эндогенного происхождения 1. Иммунорегуляторные пептиды: а) естественные; б) химически синтезированные. 2. Цитокины: а) интерлейкины; б) интерфероны (природные, рекомбинантные); в) индукторы интерферонов (синтетические, природные); г) прочие препараты.
III. Химически чистые и синтезированные 1. Вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза. 2. Аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения.

Иммунотропные лекарственные средства

- **ИМ экзогенного происхождения** Основной мишенью действия препаратов микробного происхождения служат клетки моноцитарно-макрофагальной системы, основная функция которых направлена на элиминацию микробов из организма. Препараты этой группы усиливают функциональную активность этих клеток, стимулируя фагоцитоз. Активированные моноциты и макрофаги синтезируют цитокины: интерлейкин-1,3, фактор некроза опухолей α и другие, что приводит к активации как гуморального, так и клеточного звена иммунитета. Активируют цитотоксическую функцию макрофагов, что проявляется их способностью разрушать in vitro опухолевые клетки.

- Макрофаг, поедающий раковые клетки



Иммунотропные лекарственные средства

- Первым препаратом, оказывающим иммуностимулирующее действие, была вакцина БЦЖ. К микробным препаратам 1-го поколения также относятся пирогенал и продигиозан, которые в настоящее время из-за побочных эффектов не применяются. Ко 2-му поколению относят лизаты (бронхомунал, ИРС-19, имудон) и рибосомы (рибомунил) бактерий, являющихся возбудителями респираторных заболеваний. Препараты, содержащие бактериальные лизаты, применяют с целью увеличения продукции специфических антител, а также стимуляции неспецифических факторов защиты. К 3-му поколению относится ликопид – синтетический препарат глюкозаминилмурамилдипептида – основного повторяющегося фрагмента клеточной стенки практически всех известных бактерий.

Иммунотропные лекарственные средства

- Выделяют бактериальные ИМ системного действия (бронхомунал, рибомунил, ликопид) и преимущественно топического (ИРС-19, имудон, ликопид).
  Действие бактериальных лизатов является совокупным действием его компонентов, поэтому проведение кинетических наблюдений не представляется возможным. Бактериальные лизаты действуют преимущественно в полости рта; данные о системной абсорбции их отсутствуют. Биодоступность ликопида при пероральном приеме составляет 7-13%. Степень связывания с альбуминами крови незначительная. Активных метаболитов не образует. Время достижения максимальной концентрации – через полтора часа после приема. Период полувыведения – 4,29 ч. Выводится из организма в неизмененном виде, в основном почками.

Иммунотропные лекарственные средства

- Способностью усиливать иммунные реакции обладают многие растительные (эхинацея, женьшень, элеутерококк) и биогенные (мумие, прополис) препараты. Эти средства, а также витамины и микроэлементы (в особенности цинк, магний, селен) часто объединяют в группу адаптогенов. Так, сок эхинацеи пурпурной активирует преимущественно клеточный иммунитет, стимулирует фагоцитарную активность макрофагов и хемотаксис гранулоцитов, способствует высвобождению цитокинов, увеличивает продукцию ИЛ-1 макрофагами, ускоряет трансформацию В-лимфоцитов в плазматические клетки, усиливает антителообразование и Т-хелперную активность. Как средство растительного происхождения, содержащее инулин, левулозу, бетаин и другие компоненты, улучшает обменные процессы, особенно в печени и почках.

Иммунотропные лекарственные средства

- ИМ эндогенного (физиологического, или биологического) происхождения представляют группу олигопептидов, которые могут активировать иммунную систему путем усиления пролиферации и функции иммунокомпетентных клеток. Мишенями для препаратов этой группы являются:
  · макрофаги и естественные киллеры (NK-клетки), активация которых стимулирует врожденный иммунитет;
  · Т- и В-лимфоциты, посредством которых стимулируется приобретенный иммунитет;
  · костный мозг, который продуцирует предшественников лимфоцитов и мононуклеарных фагоцитов.
  Эндогенные ИМ разделяют на две группы: иммунорегуляторные пептиды и цитокины.

Таблица 3. Препараты тимуса, красного костного мозга и их синтетические аналоги

Препараты тимуса			Костномозговые
Естественные		Синтетические аналоги	
Тималин	Тимоптин	Тимоген (L-глутамил-L-триптофан)	Миелопид
Тактивин	Тимактид	Бестим (D-глутамил-L-триптофан)	
Тимостимулин	Вилозен	Гепон	
		Иммунофан (аринил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин)	

Таблица 4. Препараты цитокинов			
Группа	**Подгруппа**	**Торговое название**	**Состав**
Интерлейкины	Естественные	Лейкинферон Суперлимф	Комплекс естественных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, МИФ, ФНО-α, комплекс ИФН-α. Комплекс естественных цитокинов: ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α, МИФ, трансформирующий фактор роста β. То же
	Рекомбинантные	Ронколейкин Беталейкин	Рекомбинантный ИЛ-2 Рекомбинантный ИЛ -1β
Интерфероны	Природные	γ-Интерферон Лейкинферон	ИФН человеческий лейкоцитарный / α-ИФН человеческий лейкоцитарный
	Рекомбинантные	Реаферон, Реальдирон, Роферон А Интрон А, Виферон Берофор Кипферон	Рекомбинантный ИФН α-2a Рекомбинантный ИФН α-2b Рекомбинантный ИФН α-2c Смесь комплексного иммуноглобулинового препарата и человеческого рекомбинантного ИФН α-2
		Авонекс Ребиф Бетаферон	Рекомбинантный ИФН β-1a Рекомбинантный ИФН β-1a Рекомбинантный ИФН β-1b
		Гамма-ферон, инфлаген	Рекомбинантный ИФН-γ
Индукторы интерферонов	Синтетические соединения		
	1. Низкомолекулярные		
	А) флуореноны	Амиксин	Тилорон
	Б) акридоны	Циклоферон Неовир	Метилглюкамина акридонацетат Оксодигидроакридинилацетат натрия
	2. Полимеры	Кагоцел Полудан	Высокомолекулярное соединение на основе Na-соли карбоксиметилцеллюлозы и природного полифенола Полинуклеотиды
	Природные соединения		
	1. Низкомолекулярные полифенолы	Мегосин	Производное госсипола
	2. Полимеры	Ридостин	Натрия рибонуклеат
Прочие препараты		Аффинолейкин	Аффинолейкин

Иммунотропные лекарственные средства

- Появление эндогенных ИМ тимусного происхождения стало возможным благодаря открытию биологически активных соединений – тимических пептидных гормонов иммунитета. Естественные гормоны Т-системы иммунитета представлены семейством тимозинов, тимопоэтинов и сывороточным тимическим фактором – тимулином. Эти гормоны продуцируются клетками центрального органа иммунитета – вилочковой железой и обеспечивают гуморальную регуляторную связь центральной и периферической иммунной системы организма. Иммуномодулирующее действие пептидов тимуса выражается в адекватном изменении функционального состояния клеток Т-системы иммунитета . На фоне нарушенных функций иммунной системы организма введение полипептидов тимуса характеризуется тенденцией к восстановлению баланса субпопуляций Т-лимфоцитов и их функциональной активности. При этом сниженные показатели увеличиваются, а гиперактивные процессы среди отдельных субпопуляций Т-лимфоцитов возвращаются к значениям, близким к нормальному уровню.

Иммунотропные лекарственные средства

- Препаратом 1-го поколения является т-активин – комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота. К 1-му поколению также относятся тималин, тимоптин, тимостимулин, вилозен.
  Преимуществом т-активина является наличие в нем тимического гормона 1-тимозина. Следует отметить, что препараты тимуса представляют собой неразделенную смесь биологически активных пептидов и их трудно стандартизировать.
  Препараты 2-го и 3-го поколения представляют собой синтетические аналоги естественных гормонов тимуса 1-тимозина и тимопоэтина или фрагментов этих гормонов, обладающих биологической активностью. Так, препарат тимоген – дипептид, состоящий из триптофана и глутамина, является частью препарата тималина и обладает выраженной иммунотропной активностью.

Иммунотропные лекарственные средства

- Препарат иммунофан представляет собой синтетический гексапептид – аналог участка тимопоэтина. Иммунофан оказывает простагландин независимый тип действия на восстановление напряженности Т-системы иммунитета (через продукцию гормона тимуса – тимулина). Регуляторный пептид реализует свое действие на клетки иммунной системы через различные механизмы - стимулирует образование ИЛ-2 иммунокомпетентными клетками; повышает чувствительность лимфоидных клеток к этому лимфокину посредством увеличения плотности соответствующих рецепторов. Иммунофан оказывает также иммуномодулирующий эффект на синтез ФНО (α и β) и ИЛ-6: повышает пониженное и понижает повышенное их образование. Как ИЛ-2, так и ФНО обладает плейотропным действием, вызывая в конечном итоге изменения функциональной активности всех компонентов иммунитета.

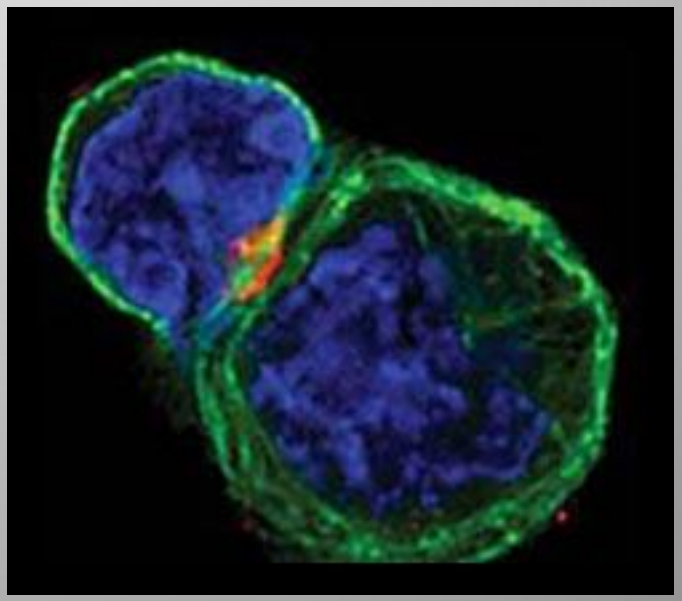
Иммунотропные лекарственные средства

- Выделяют три фазы действия иммунофана: быструю, среднюю и медленную. Иммунофан полностью всасывается из места инъекции и быстро разрушается до составляющих его естественных аминокислот. В течение быстрой фазы (развивается через 2-3 ч после введения и продолжается до 2-3 сут) реализуется детоксикационный эффект препарата: усиливается антиоксидантная защита организма посредством стимуляции синтеза церулоплазмина и лактоферрина, активности каталазы. Иммунофан нормализует перекисное окисление липидов, угнетает распад фосфолипидов клеточных мембран и синтез арахидоновой кислоты с последующим снижением уровня холестерина крови и продукции медиаторов воспаления. При токсическом и инфекционном поражении печени препарат предотвращает цитолиз, снижает активность трансаминаз и уровень билирубина в сыворотке крови.

Иммунотропные лекарственные средства

- **ИМ костномозгового происхождения.**
  Миелопид представляет собой комплекс биорегуляторных пептидных медиаторов миелопептидов (МП) с молекулярной массой 500-2000 Да, получаемый методом твердофазной экстракции из культуры клеток костного мозга млекопитающих (свиней или телят). В настоящее время выделены отдельные пептиды, каждый из которых обладает биологической активностью. МП-1 повышает функциональную активность Т-хелперов; МП-2 подавляет пролиферацию злокачественных клеток и снижает способность опухолевых клеток продуцировать токсические субстанции; МП-3 стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов; МП-4 оказывает влияние на дифференцировку стволовых клеток, способствует их более быстрому созреванию.
  При иммунодефицитных состояниях миелопид восстанавливает показатели В- и Т-систем иммунитета, увеличивает абсолютное и относительное количество В-лимфоцитов в периферической крови.

- Т-хелпер (справа) передает остатки клетки (красного цвета) Т-киллеру (слева), чтобы тот знал, за кем охотиться. Фото: Allison lab, UC Berkeley



Иммунотропные лекарственные средства

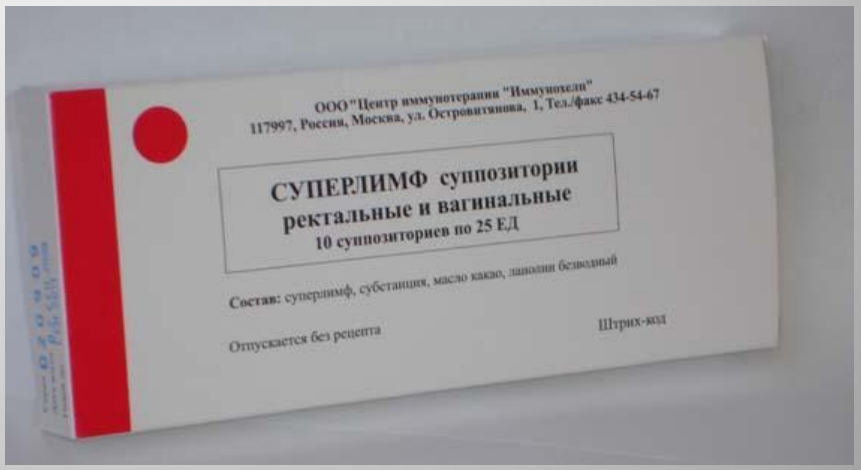
- **Цитокины**
  Центральную роль в регуляции межклеточных взаимодействий при развитии реакций клеточного иммунитета, а также в морфофункциональной интеграции иммунной системы с другими системами организма выполняют цитокины – высокоактивные пептиды с небольшим молекулярным весом (до 80 кДа), подразделяемые на несколько групп по функциональной активности. Наиболее известные цитокины – интерлейкины, интерфероны (ИФН), колониестимулирующие факторы. Значительные успехи в их получении достигнуты с внедрением генно-инженерных технологий, которые позволяют нарабатывать большие количества этих эндогенных веществ.

Иммунотропные лекарственные средства

- **Интерлейкины.** Для цитокиновых препаратов естественного происхождения лейкинферона и суперлимф, содержащих достаточно большой набор цитокинов воспаления и первой фазы иммунного ответа , характерно многогранное воздействие на организм человека. Эти препараты действуют на клетки, участвующие в воспалении, процессах регенерации и иммунном ответе.

Иммунотропные лекарственные средства

- Суперлимф стимулирует фагоцитоз, выработку цитокинов (ИЛ-1, ФНО), индуцирует противоопухолевую цитотоксичность макрофагов, вызывает гибель внутриклеточных паразитов, регулирует миграцию макрофагов и лейкоцитов. Вследствие стимуляции клеток макрофагально-моноцитарного ряда активируются механизмы как клеточного, так и гуморального иммунного ответа. Механизм действия суперлимфа на фагоциты связан с повышением внутриклеточной концентрации ионов Ca^{2+}, с индукцией экспрессии NO-синтазы, с активацией НАДФН-оксидазы в лейкоцитах. Препарат регулирует синтез коллагена и пролиферативную активность фибробластов кожи и пародонта, стимулирует регенерацию, предупреждает образование грубых рубцов. Суперлимф обладает антиоксидантной активностью, прямым противовирусным и противобактериальным действием, снижает развитие воспалительных реакций. Причем препарат оказывает как прямое антибактериальное (противостафилококковое) действие, так и опосредованное через активацию выхода лизосомальных ферментов (катепсина Д) из лизосом лейкоцитов.



Иммунотропные лекарственные средства

- К рекомбинантным цитокиновым препаратам относят беталейкин и ронколейкин, которые содержат только один цитокин. Эти препараты, подобно естественным интерлейкинам, обладают плейотропным воздействием на организм человека. Так, ронколейкин представляет собой лекарственную форму рекомбинантного ИЛ-2, полученную методами генной инженерии из клеток продуцента (рекомбинантный штамм непатогенных пекарских дрожжей), в генетический аппарат которого встроен ген человеческого ИЛ-2. Препарат восполняет дефицит эндогенного ИЛ-2 и восстанавливает его эффекты как одного из ключевых компонентов цитокиновой сети. Основным фармакологическим эффектом ронколейкина является активация и индукция пролиферации клеток-мишеней – Т-, В- и NK-клеток, содержащих рецептор CD25. Основные клеточные мишени ИЛ-2 – активированные Т- и В-лимфоциты, NK-клетки. На другие клетки иммунной системы ронколейкин действует опосредованно через цитокины, синтезируемые клетками-мишенями.
  Беталейкин обладает выраженным иммуностимулирующим действием, поскольку ИЛ-1 является активатором всех клеток врожденного иммунитета и одновременно инициатором развития первых фаз приобретенного иммунитета.

Иммунотропные лекарственные средства

- **Интерфероны** представляют собой одну из групп цитокинов с множеством биологических свойств, которые проявляются в противовирусном, противоопухолевом и иммуностимулирующем действии. Семейство ИФН состоит из 15 молекул, отличающихся между собой структурой, молекулярным весом. Выделяют три типа ИФН по принципу клеток-источников: ИФН-α, ИФН-β и ИФН-γ:
  – ИФН-α –синтезируется макрофагами и лейкоцитами периферической крови;
  – ИФН-β – фибробластами и эпителиоцитами;
  – ИФН-γ – в основном Т-лимфоцитами (Th1) и естественными киллерами.

Иммунотропные лекарственные средства

- По функциональной активности интерфероны подразделяются на два типа: ИФН-α и ИФН-β (I тип) и ИФН-γ (II тип). ИФН I типа обладают более сильной противовирусной активностью, чем интерфероны II типа. ИФН-γ (II типа), помимо прямого ингибирования размножения вируса в клетках организма, обладают более выраженной, по сравнению с ИФН I типа, иммуномодулирующей активностью, вовлекая различные клетки иммунной системы (естественные киллеры, макрофаги, гранулоциты) в регуляцию гомеостаза организма как в норме, так и при повышенной функциональной нагрузке (заболевание, физическое и психоэмоциональное напряжение, смена биоритмов). Эти различия обусловлены тем, что при противовирусном действии ИФН I типа активируют фермент олигоаденилатсинтетазу, которая способствует деградации мРНК при репликации вируса. ИФН II типа не влияют на указанный фермент, что объясняет снижение противовирусной активности. Вместе с тем ИФН-γ является мощным иммуностимулятором и индуктором неспецифической защиты организма.

Иммунотропные лекарственные средства

- Являясь важным звеном межклеточной кооперации, интерфероны способны посредством взаимодействия с различными цитокинами (ИЛ-2, ИЛ-10, ИЛ-12, ИЛ-18, ИЛ-15) оказывать влияние на течение многих заболеваний, при которых заинтересована иммунная система (аллергических, онкологических, аутоиммунных).
  Официнальные препараты включают α, β и γ-ИФН и подразделяются на природные, полученные из донорской крови и рекомбинантные, созданные методами генной инженерии. Они проявляют активность при широком спектре заболеваний вирусного генеза, а также при онкологической и другой патологии.

Таблица 5. Эффективность применения препаратов ИФН при основных вирусных инфекциях (Т.П. Оспельникова, Е.М. Носейкина, 2005)	
Нозологическая форма	**Наблюдаемый результат**
Острые респираторные вирусные инфекции	Экстренная профилактика в группах риска (дети, лица пожилого возраста) ингаляционной формой ИФН-α. Лечебный эффект при внутримышечном введении ИФН-α детям раннего возраста с респираторно-синцитиальной инфекцией
Кератиты и кератоконъюнктивиты герпетической и аденовирусной этиологии	Снижение тяжести и сроков заболевания при местном назначении
Генитальный герпес	Заметное сокращение длительности рецидивов, уменьшение болей увеличение межрецидивных периодов у больных, получающих иммунодепрессанты на фоне терапии ИФН
Опоясывающий лишай	Увеличение межрецидивных периодов в 3 раза
Вирусные гепатиты (острые и хронические формы гепатита B, C и D)	Выраженный клинический эффект. В тяжелых случаях уменьшение интенсивности и продолжительности интоксикации. Снижение смертности (до 60%), исчезновение вирусных маркеров, нормализация сывороточных аминотрансфераз
Цитомегаловирусные инфекции при СПИДе, после трансплантации почек или костного мозга	Профилактическое действие в отношении цитомегаловирусных пневмоний, гепатитов
Папилломавирусные инфекции (папилломы конъюнктивы, мочевого пузыря, бородавки)	Достоверный клинический эффект (исчезновение папиллом) при местном использовании ИФН-α
Подострый склерозирующий панэнцефалит	Различная степень клинического улучшения при введении ИФН-α в спинномозговой канал или желудочки мозга
Генитальные бородавки и остроконечные кондиломы	Полное рассасывание бородавок через 6-10 нед после начала лечения более чем в 50% случаев
СПИД	Нормализация иммунологических параметров, снижение остроты течения заболевания более чем в 50% случаев, исчезновение сывороточных маркеров. Эффект в отношении саркомы Капоши, ассоциированной со СПИДом, достигает 32-50%. Показана комбинированная терапия с азидотимидином

Иммунотропные лекарственные средства

- Под действием ИНФ повышается эффективность иммунного распознавания антигена, усиливаются фагоцитарная и цитолитическая функции, направленные на элиминацию возбудителя или антигенно измененных клеток, а также происходит коррекция других вторичных иммунодефицитов, развивающихся вследствие патологического процесса. Вместе с тем при использовании препаратов ИФН возможно развитие побочных эффектов со стороны различных органов и систем:
  – сердечно-сосудистой системы (отеки, гипертонические кризы, аритмии);
  – желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, диарея, анорексия, боли в животе);
  – центральной нервной системы (головные боли, нарушения сна, депрессия, нейропатии, тремор мышц);
  – мочевыводящей системы (протеинурия);
  – кожи (зуд, гиперемия, выпадение волос);
  – суставов (артралгия).

Иммунотропные лекарственные средства

- В связи с побочными явлениями при назначении ИФН необходимо использовать симптоматическую терапию.
  Так, ИФН α-2b применяют для лечения злокачественных новообразований (меланомы, лимфомы), при инфекционных заболеваниях (хронический гепатит В, остроконечные кондиломы). После введения интерферона α-2b иногда возникает лихорадка, озноб и головная боль; реже отмечается действие на сердечно-сосудистую систему (артериальная гипотензия) и ЦНС (депрессия, спутанность сознания). ИФН β-1a и ИФН β-1b обладают противовирусным и иммуномодулирующим действием. Их применение одобрено FDA для снижения частоты обострений при ремитирующем течении рассеянного склероза. Наиболее распространенные побочные эффекты – гриппоподобные симптомы (лихорадка, озноб, миалгия) и реакция в месте инъекции.
  Несомненно, положительные эффекты препаратов ИФН в клинической практике значительно преобладают над нежелательными симптомами, иногда возникающими при их использовании. Поэтому спектр новых лекарственных форм ИФН постоянно расширяется, разрабатываются новые схемы их клинического применения.

Иммунотропные лекарственные средства

- **Индукторы интерферона.** Выделяют синтетические препараты (кагоцел, тилорон, циклоферон, полудан, неовир) и природные соединения (мегосин, ридостин). Наиболее важное свойство этой группы препаратов – их универсально широкий диапазон противовирусной активности. Индукторы ИФН обладают неспецифическим действием, которое заключается в ингибиции роста клеток, модуляции их дифференцировки и образовании рецепторов мембран. Помимо неспецифических, индукторы ИФН могут модулировать и специфические иммунные ответы организма. Непрямое воздействие индукторов ИФН на клетки-мишени заключается в активации макрофагов, цитотоксических Т-лимфоцитов, антителообразующих В-клеток и натуральных киллеров. Так, тилорон стимулирует образование в организме α-, β- и γ-ИФН. Основными продуцентами ИФН в ответ на введение тилорона являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты, нейтрофилы и гранулоциты. Кроме того, препарат стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы усиливает антителообразование, уменьшает степень иммуносупрессии, восстанавливает соотношения Т-супрессоров и Т-хелперов. Индукторы выработки ИФН эффективны и показаны при вирусных заболеваниях.

Иммунотропные лекарственные средства

- **Химически чистые и синтезированные ИМ**
  Группу химически чистых ИМ подразделяют на две подгруппы:
  – вещества, полученные с помощью направленного химического синтеза (полиоксидоний, галавит);
  – аналоги иммуномодуляторов эндогенного происхождения (ликопид, иммунофан, тимоген).
  В эту группу также могут быть отнесены известные лекарственные средства, обладающие иммуномодулирующими свойствами (левамизол – декарис, метилурацил).
  Группу химически чистых и синтезированных ИМ подразделяют на низкомолекулярные и высокомолекулярные .

Таблица 6. Химически чистые и синтезированные ИМ

Подгруппа	Название	Состав
Низкомолекулярные	Левамизол Диуцифон Галавит Гепон Глутоксим Аллоферон Изопринозин Иммуномакс	Фенилимидотиазол Диаминодифенилсульфон, соединенный с метилурацилом Производное фталгидрозида Олигопептид из 14 аминокислот Бис-(γ-L-глутамил)-L-цистеин-бис-глицин динатриевая соль Олигопептид из 13 аминокислот Инозин пранобекс Иммуномакс
Высокомолекулярные	Полиоксидоний Кагоцел	Производное полиэтиленпиперазина Производное карбоксиметилцеллюлозы и полифенола

Иммунотропные лекарственные средства

- Левамизол (декарис) – фенилимидотиазол, известное противоглистное средство, у которого были обнаружены выраженные иммунотропные свойства. Левамизол стимулирует клеточно-опосредованные иммунные реакции, потенцирует деление и дифференцировку Т-лимфоцитов, их реакцию на антигены. Эффект левамизола наступает медленно и сохраняется непродолжительное время. Первые клинические признаки улучшения следует ожидать через 8-12 нед от начала лечения, а окончательное суждение об эффективности левамизола можно сделать через 4-6 мес. При этом у 25-30% пациентов развиваются побочные эффекты, в том числе опасные (лейкопения, агранулоцитоз, остановка дыхания, гипертензия в малом круге кровообращения). Левамизол нельзя сочетать с рядом препаратов, в частности с противовоспалительными средствами и антибиотиками, особенно с левомицетином, тетрациклинами, ко-тримоксазолом, миорелаксантами, препаратами магния. Поэтому в настоящее время применение левамизола ограничено.

Иммунотропные лекарственные средства

- К низкомолекулярным ИМ относится галавит – производное аминофталгидразида, преимуществом которого является наличие не только иммуномодулирующих, но и противовоспалительных свойств. Его основные эффекты обусловлены действием на макрофагальное звено. Препарат обратимо на 4-6 ч ингибирует избыточный синтез гиперактивными макрофагами ФНО, ИЛ-1, активных форм кислорода, определяющих степень и цикличность воспалительных реакций, а также выраженность интоксикации [44]. При иммунной недостаточности галавит стимулирует микробицидную функцию нейтрофильных гранулоцитов, усиливая фагоцитоз и повышая неспецифическую резистентность к инфекционным заболеваниям, повышает активность NK-клеток. Может регулировать синтез лимфоцитами ИЛ-2, продукцию ИФН-α и -γ. Оказывает непрямое влияние на процессы пролиферации Т-лимфоцитов. Помимо этого стимулирует синтез интерферонов и повышает неспецифическую защиту организма [46]. Выводится через почки, период полувыведения 15-30 мин. Основные клинические эффекты наблюдаются в течение 72 ч. Клинические исследования показали, что применение галавита в комплексной терапии больных хроническими инфекционно-бактериальными и вирусными инфекциями сокращает длительность рецидивов и уменьшает частоту их возникновения в отдаленном периоде.

Иммунотропные лекарственные средства

- К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам относятся полиоксидоний и кагоцел. По химическому строению полиоксидоний – N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина с молекулярной массой около 100 кДа – имеет сходство с веществами природного происхождения. Показано, что полиоксидоний оказывает иммуномодулирующий, антиоксидантный, детоксикационный и мембранопротекторный эффекты. Полиоксидоний действует на факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы и NK-клетки, вызывая повышение их функциональной активности при исходно сниженных показателях. Под его влиянием происходит усиление продукции ИЛ-1β, ИЛ-6, ФНО-α и ИФН-α, то есть цитокинов, продуцируемых преимущественно клетками моноцитарно-макрофагальной системы. При исходно повышенных уровнях цитокинов он или не оказывает влияния, или несколько снижает продукцию цитокинов.

Иммунотропные лекарственные средства

- **Клиническое применение ИМ.** Главной мишенью ИМ являются вторичные иммунодефициты, которые проявляются частыми рецидивирующими, трудно поддающимися лечению инфекционно-воспалительными заболеваниями всех локализаций и любой этиологии.
  Основные принципы применения ИМ сформулированы следующим образом.
  1. Иммуномодуляторы назначают в комплексной терапии одновременно с антибиотиками, противогрибковыми, противопротозойными или противовирусными средствами.
  2. Целесообразным является раннее назначение иммуномодуляторов – с первого дня применения химиотерапевтического этиотропного средства.
  3. Иммуномодуляторы, действующие на фагоцитарное звено иммунитета, можно назначать больным как с выявленными, так и с невыявленными нарушениями иммунного статуса, то есть основанием для назначения препарата является клиническая картина.

Иммунотропные лекарственные средства

4. При наличии в данном лечебно-профилактическом учреждении соответствующей материально-технической базы применение иммуномодуляторов целесообразно проводить на фоне иммунологического мониторинга. Этот мониторинг следует проводить вне зависимости от обнаружения исходных изменений в иммунной системе.
5. Иммуномодуляторы можно применять в виде монотерапии при проведении иммунореабилитационных мероприятий, в частности при неполном выздоровлении после перенесенного острого инфекционного заболевания.
6. Наличие понижения какого-либо параметра иммунитета, выявленного при иммунодиагностическом исследовании у практически здорового человека, не является основанием для назначения ему иммуномодулирующей терапии. Такие люди должны находиться на учете в соответствующем лечебно-профилактическом учреждении и составлять группу наблюдения по иммунному статусу.
Таким образом, достижения иммунологии и других смежных специальностей, разработка новых иммунотропных препаратов позволяют врачу оказывать реальную и долговременную помощь пациентам с иммунодефицитными состояниями и хроническими бактериально-вирусными инфекциями.

Иммунотропные лекарственные средства

- Главный клинический эпидемиолог Росздравнадзора РФ, профессор Медакадемии им. Сеченова Василий Власов отмечал по поводу российского рынка иммуномодуляторов, позиционируемых как средство "улучшения иммунитета: "Если набрать в поисковике слово «иммуномодулятор», выскочит множество страниц с обзорами, некими научными статьями, ... При этом большая часть иммуномодуляторов — абсолютно недействующие лекарства. Люди слышали про иммунитет и охотно отдают деньги за подобного рода средства. В итоге фармкомпании придумывают все новые и новые иммуномодуляторы, хотя в действительности улучшить иммунитет фактически невозможно».
- «...доказательств эффективности иммуномодуляторов не существует. Что это, практически все, бездействующие лекарства в лучшем случае, в худшем случае – они приносят вред. Медицинская наука имеет достаточно средств, для того, чтобы подавить иммунитет, ... Вот улучшить иммунитет, смоделировать его так, чтобы он защищал лучше человека, медицинская наука не умеет. Поэтому все эти иммуномодуляторы представляют собой в лучшем случае бесполезные лекарства. И я бы сказал так, что это, в значительной степени русский спорт. Наша страна, по-видимому, является уникальным таким гнездом, где используется очень много иммуномодуляторов.»
- Бизнес на болезни: этические дилеммы фарминдустрии // Столица FM (12 февраля 2014).

Иммунотропные лекарственные средства

- ***Людмила Лусс, профессор, аллерголог-иммунолог ФГБУ ГНЦ «Институт иммунологии ФМБА России».***
  Феликс Ершов, академик РАМН, профессор, заведующий отделом интерферонов НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи.
  Антон Родионов, КМН, терапевт, заведующий амбулаторно-поликлиническим отделением ММА им. И.М.Сеченова
- Иммуномодуляторы для самостоятельного, безрецептурного применения, исконно российская «фишка». За рубежом врачи занимаются стимуляцией иммунитета лишь у онкобольных, при гепатитах и прочих серьезных заболеваниях. Однако почему же отечественные специалисты рекомендуют употреблять подобные препараты? Ответ прост: доктора – тоже люди, они также доверяют собственному чутью, да, и эффект плацебо никто не отменял. Кроме того , сами же пациенты неумело используют таблетки для иммунитета, идя на поводу у мифов и предрассудков.

Иммунотропные лекарственные средства

- Все мы прекрасно понимаем, что «если хочешь быть здоров – закаляйся». А еще правильно питайся, крепче спи, занимайся спортом и веди здоровый образ жизни. Но вот приходят первые признаки заболевания, и мы бежим в аптеку за таблетками для иммунитета. Какими они бывают и как действуют?

  Препараты эхинацеи– растительный иммуностимулятор. Их эффективность при ОРВИ не доказана, говорит Людмила Лусс. Зато эхинацея довольно аллергенное растение и противопоказана при заболевании печени и приеме кардиологических препаратов.
- **Экстракты женьшеня, элеутерококка, зеленого чая.** Это простые тонизирующие средства, а не иммуномодуляторы. Они повышают давление и нервную возбудимость, соответственно, такие лекарства противопоказаны больным гипертонией и людям, имеющим проблемы со сном. Зато гипотоникам они полезны: повышают работоспособность и общий жизненный тонус.
- **Интерфероны**– искусственно созданные аналоги человеческих белков. Они участвуют в защите от микробов и регуляции иммунных реакций. По словам Феликса Ершова, интерферон даже в малой концентрации способен запустить реакцию защиты от инфекций при условии, что этот белок найдет нужный рецептор на мембранах клеток.

Иммунотропные лекарственные средства

- **Индукторы интерферона (циклоферон, амиксин, арбидол)**– воспроизводят действие вируса и тем самым стимулируют выработку собственного интерферона. Многие специалисты им доверяют и считают эффективным средством защиты от вирусных заболеваний. Однако эксперт Феликс Ершов предупреждает: чем крепче собственный иммунитет, тем меньше будет действие от препарата. Кроме того, организм вырабатывает толерантность к индукторам интерферона. А это значит, что в следующий раз таблетка иммунитету поможет меньше. Очень важный момент: у таких препаратов заявлен очень большой спектр действия при относительно небольших противопоказаниях. Эксперты считают, что препараты нуждаются в дальнейших исследованиях.

Иммунотропные лекарственные средства

- **Полиоксидоний**– дезинтоксикант, иммуномодулятор комплексного действия. По словам Людмилы Лусс, полиоксидоний в комплексной терапии имеет высокую эффективность в лечении ОРВИ.
- **Бактериальные вакцины (рибомунил, бронхомунал, имудон, ИРС).**По сути, это вакцина без укола. Такие препараты на сегодняшний день имеют самый большой кредит доверия у специалистов. Но они не укрепляют иммунитет. В их состав входит фрагменты бактерий, вызывающих осложнения после ОРВИ. И пока человек их принимает, уровень его антител поддерживается на высоком уровне. Лучше всего принимать эти препараты для профилактики бактериальных лор-заболеваний и после ОРВИ.
- Осторожнее всего иммуномодуляторы нужно давать детям. Даже если их прописал врач. По словам ***Лейлы Намазовой, профессора директора НИИ профилактической педиатрии и восстановительного лечения НЦ здоровья детей РАМН,***20-30% всех лекарств, предлагаемых детям, не прошли клинические испытания с участием детей. По понятным причинам. Доза для малышей подбирается «методом тыка» - уменьшением взрослой. А это неправильно: у детей совсем другой обмен веществ.
- Материал с сайта журнала "Здоровье":http://zdr.ru/articles/immunomoduljatory-pol-za-ili-pustaja-trata-deneg

Иммунотропные лекарственные средства

- **Выводы**
  1. Иммуномодуляторы – одни из самых спорных препаратов, в них много темных пятен. Бесконтрольное использование может привести к сбою иммунной системы.
  2. Ни один иммуномодулятор не сможет в одиночку справиться с очагом инфекции, заменить антибиотики или другие препараты, назначаемые врачом для лечения хронических заболеваний и ОРВИ.
  3. Если вы болеете ОРВИ реже 6 раз в год, с вами иммунитетом все в порядке. Лучше всех таблеток поможет хорошее настроение и здоровый образ жизни.
- **Иммуностимуляторы** были созданы для стимуляции иммунитета онкобольных, когда их иммунитет подавлен химиотерапией.
  Иммуномодуляторы влияют на разные группы клеток, стараясь привести их к балансу. Пока это удается не очень хорошо: пытаясь воздействовать на одни клетки, они неизбежно затрагивают другие.

Спасибо за внимание!