

Иммуностимулирующие средства

средства, избирательно или неселективно (системно) активирующие или восстанавливающие угнетенные компоненты иммунной системы

Показания к монокомпонентной стимулирующей иммунотерапии

1. Иммунодефицит 2-3-й степени по 1-2 показателям или 1-й степени по 3-5;
2. Длительный прием ЛС с иммуносупрессивными свойствами;
3. Отягощенное затяжное клиническое течение инфекционного заболевания
4. Атипичные температурные реакции;
5. Тяжелая сопутствующая патология

Индивидуализация лечения определяется объективными предпосылками!

Для выбора иммуноактивной терапии необходима комплексная количественная и функциональная оценка *клинических и лабораторных показателей иммунитета:*

1. Неспецифического (врожденного) иммунитета – не требующего особого клона клеток:

- фагоциты (нф, мон/мф);
- NK-клеток (CD16+);
- ИЛ-1 β , 8, ФНО- α , ГМ-КСФ, ГМ-КСФ;
- Система комплемента, лизоцимная активность;

2. Специфического (приобретенного) иммунитета – высокоспецифичные реакции на определенные антигены (клональная экспансия):

- **гуморальное звено:** В-лф; сывороточные концентрации IgM, G, A; ЦИК, ИЛ-4, 5, 6, 13;
- **клеточное звено:** Т-лф, ИЛ-2, ИНФ γ , ФНО α , ФНО β

Осложнения при применении иммуностимуляторов:

- **Провоспалительное действие** - гриппоподобный синдром, обострение очага хр. воспаления;
- **Провокация аутоагрессии**, угроза развития аутоиммунного процесса (хронический тонзиллит, ревматоидные заболевания, заболевания печени, почек и др.) **из-за отложения иммунных комплексов**;
- **Дисбаланс в иммунной системе**: продукция как защитных, так и антиидиотипических антител, блокирующих действие защитных;
- **Лейкопения** (↑ активности лейкоагглютининов)
- **«Перестимуляция»** с последующим **«эффekten маятника»** (истощение ресурсов иммунной системы и развитие недостаточности иммунитета).

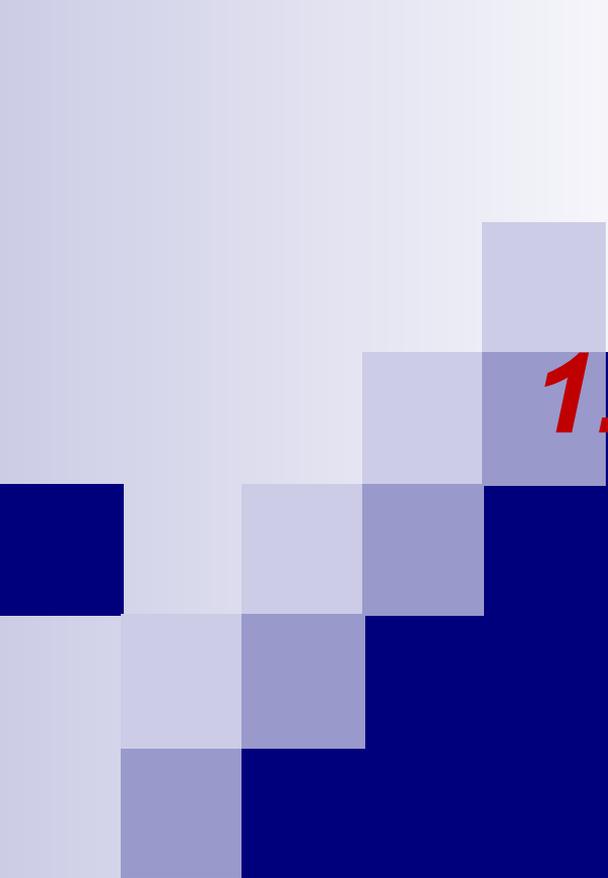
Классификация иммуностимуляторов

*по преимущественному влиянию на
определенное звено иммунитета и
происхождению*

Препараты, стимулирующие
преимущественно

- **1. Неспецифические факторы защиты:**
 - 1.1. функции фагоцитов;
 - 1.2. ЕК и ЦТЛф;

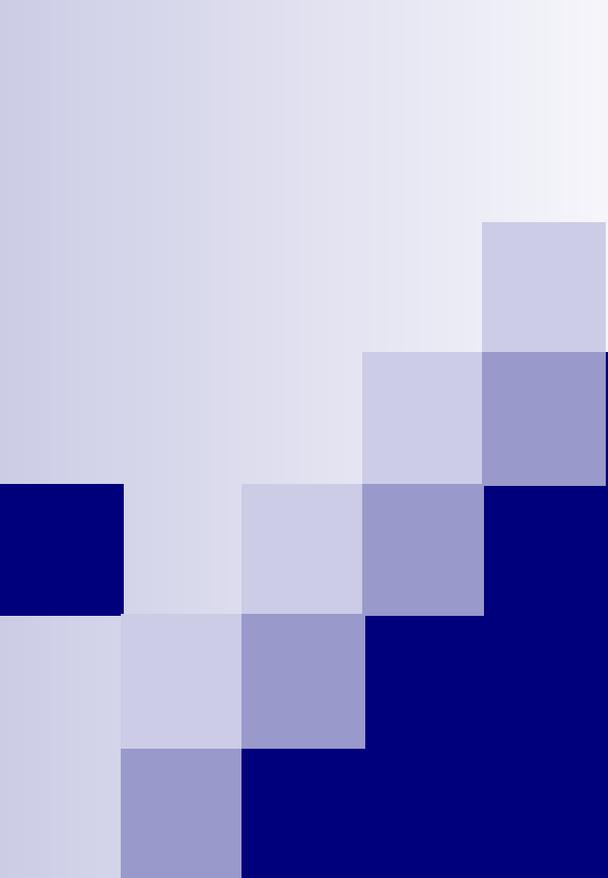
- **2. Специфические факторы защиты:**
 - 2.1. Т- лимфоцитов;
 - 2.2. В-Лф.



1. Препараты, преимущественно стимулирующие неспецифические факторы защиты

Фагоциты (Нф и Мон/Мф), ЕК(СD16+)

Частые ОРВИ, опасность формирования опухолей



1.1. Активаторы функций макрофагов, нейтрофилов

Увеличивающие количество циркулирующих в крови фагоцитов и их функционально-метаболическую активность

1.1.a. Препараты микробного происхождения и их синтетические аналоги

Вакцины: БЦЖ, (непатогенная бацилла Кальметта-Гарена) и псевдодифтерероидные бактерии CP (*Corynebacterium parvum*).

Липополисахариды (Гр⁻) бактерий: пирогенал (*Ps. Aeruginosa*), продигиозан (*Ps. Prodigiosum*);

Грибковые полисахариды: зимозан, декстраны;

Компоненты клеточной стенки, не обладающие свойствами вакцин:

Глюкозаминилмурамилдипептид (ликопид)



Препараты микробного происхождения и их синтетические аналоги (продолжение)

Комбинированные бактериальные препараты:

- 1 поколение** – *очищенные бактериальные лизаты*: бронхомунал, имудон, субреум, ИРС-19, бронхо-ваксом, уро-ваксом и др.;
- 2 поколение**: рибомунил – *рибосомально-протеогликановый комплекс* наиболее распространенных возбудителей инфекций ЛОР-органов и дых. путей.

Фармакодинамика микробных иммуностимуляторов

1. Антигенная активность
(вариабельная, продолжительная) индуцируется выработка специфических АТ к м/о, входящим в состав препарата;

2. Неантигенная активность - неспецифическая иммуностимуляция (быстрая и непродолжительная) за счет



Неспецифические иммуностимулирующие свойства

Стимулируют Мф, что приводит к восстановлению

- реакции на хемотаксические факторы;
- фагоцитарной активности гранулоцитов и моноцитов/макрофагов;
- способности трансформации АГ макрофагами для последующего его распознавания Лф;
- реставрации синтеза цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8, ФНО, ГМ-КСФ и др.);
- активности ЕК;
- регуляции хелперной/супрессивной активностей Т-лимфоцитов;
- регуляции взаимодействия В- и Т-лимфоцитов.

Клиническое применение

- **Глюкозаминилмурамилдипетид (ликопид)** - острые и хронические гнойно-воспалительные процессы, хронические заболевания легких, псориаз;
- **бактериальные лизаты, рибомунил** - в составе комплексной терапии рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей: хронический бронхит, тонзиллит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит;



1.1.б. Препараты нуклеиновых кислот:

Натрия нуклеинат – *Смесь натриевых солей НК, получаемая гидролизом дрожжей и последующей очисткой;*

Дезоксирибонуклеат натрия (деринат) – *Высокоочищенная натриевая соль ДНК, выделенная из молок осетровых;*

Механизм действия препаратов нуклеиновых кислот (НК) -

способствуют восстановлению биосинтеза собственных НК в иммунокомпетентных клетках.

Фармакологические свойства препаратов НК и синтетических

1. ↑ общий метаболизм и репаративные процессы в клетке;
2. ↑ гемопоз (гранулоцитов, лимфоцитов, тромбоцитов);
3. Иммуностимулирующий эффект:
 - Активируют функции фагоцитов, НК
 - Активируют систему комплемента
 - ↑ количество Т-Лф (CD4+, CD8+),
 - ↑ количество общих и активированных В-Лф.
 - ↑ образование ими АТ

Клиническое применение

Натрия нуклеинат:

- Лейкопения, агранулоцитоз,
- комплексная терапия хронического воспаления легких,
- вирусных заболеваний и др.

Деринат:

- Трофические язвы, ожоги, обморожения, незаживающие раны, дефекты слизистой оболочки;
- облитерирующие заболевания артерий;
- язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;
- ХОБЛ;
- хронические инфекции;
- миелодепрессия у онкологических больных

1.1.в. Препараты цитокинов активируют клетки костного мозга и лейкопоэз

- Молграмостим (лейкомакс) - ГМ-КСФ;
- Ленограстим (граноцит), филграстим (нейпоген, нейпомакс) – Г-КСФ;
- Беталейкин (ИЛ - 1 β);
- Суперлимф - комплекс естественных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1,8,12, миграцию ингибирующий фактор)

Применяют для

- ↓ продолжительности и частоты возникновения **нейтропенической реакции** после химиотерапии цитостатическими средствами
- ↑ образование функционально активных Нф, их поступление в кровь из костного мозга
- способствует гибели внутриклеточных паразитов
- ↑ противоопухолевую цитотоксичность макрофагов

1.1.г. Адаптогены - препараты растительного происхождения:

Препараты **эхинацеи пурпурной** (иммунал), **элеутерококка**, **женьшеня**, **радиолы розовой**; **тонзилгон-Н**



1. Активируют энергетическое и пластическое обеспечение иммунитета путем ускорения реакций ключевых ферментов с формированием **неспецифически повышенной резистентности**.
2. Оказывают **антистрессорное действие** на организм человека, а это в свою очередь нормализует протекание иммунных реакций.

1.1.д. Химически чистые препараты:

■ Производные пиримидинов

пентоксил, метилурацил;

■ Производное полиэтиленпиперазина

Азоксимера бромид
(полиоксидоний)

■ Другие.

Аминодигидрофталазиндион
натрия (галавит).



Фармакологические свойства

Галавит -

противовоспалительное и
иммуностимулирующее ЛС

- ↑ АГП ф-ю;
- ↑ фагоцитарную функцию Мф и Нф;
- Обратимо ингибирует избыточный синтез ФНО, ИЛ-1 и др. цитокинов, АФК;
- Стимулирует ЕК;
- Купирует симптомы интоксикации и диарейного синдрома;

Полиоксидоний -

детоксицирующее и
иммуностимулирующее ЛС

- ↑ ф-ю распознавания АГ АГП ;
- ↑ продукцию ИЛ-1, ИЛ-8, α-ФНО и ГМ-КСФ;
- ↑ репаративные процессы
- Нейтрализация и вывод из организма токсических соединений;
- Ковалентное связывание с АГ (вакцина «Гриппол»);

1.2. Препараты, влияющие преимущественно на цитотоксические клетки CD8+ и ЕК

Препараты интерферонов и
индукторы
интерфероногенеза

1.2.a. Препараты интерферонов

1. Природные интерфероны, получаемые из донорской крови человека:

- α -человеческий лейкоцитарный интерферон (эгиферон, вэллферон);
- β -человеческий фибробластический интерферон (феррон);
- γ -человеческий иммунный интерферон (интерферон- γ);

2. Рекомбинантные интерфероны:

- α – интерферон (роферон-А, реаферон, виферон, интрон-А, пегинтерферон- α -2в, лейнкинферон);
- β – интерферон (бетаферон, ребиф);
- γ – интерферон (гаммаферон, иммуноферон).

1.2.б. Индукторы интерфероногенеза - интерфероногены



А. Синтетические соединения

1. Низкомолекулярные

Флуореноны и акриданоны (синтез ИНФ Т-кл осуществляется без помощи Мф): тилорон (амиксин), меглюмина акридонацетат (циклоферон), натрия дигидроакридинацетат (неовир);

2. Полимеры: полудан (комплекс полиадениловой и полиуридиловой к-т), амплиген, полигуацил.

В. Природные соединения

1. Полимеры - двуспиральные РНК (↑ синтез ИНФ в различных кл при участии Мф): ларифан, ридостин.

2. Полифенолы (производные госсипола): мегасин, кагоцел, саврац, рогасин, гозалидон;

Особенности терапии интерфероногенами

Применяют ПРИ СОХРАНЕННОЙ СПОСОБНОСТИ клеток к продукции эндогенного ИНФ;

- Не обладают антигенностью;
- Синтез индуцированного ИНФ контролируется организмом;
- **Схема применения** определяется не только особенностями ИНФ-го статуса пациента, клинического течения заболевания, но и **фармакологическими особенностями** используемого индуктора.

Механизм действия интерфероногенов - интерферон- индуцирующее

- Препарат связывается с мембранными структурами Мон, Лф, что обусловлено экспрессией на них специфического ядерного рецептора и/или эффекторного белка;
- Стимулирует синтез ИНФ на уровне транскрипции гена ИНФ, находящегося в неактивном состоянии.

Основные эффекты препаратов интерферонов и их индукторов:

1. **Иммуностимулирующий**
2. **Противовирусный, противомикробный**
3. **Противоопухолевый**
4. **Заместительная терапия препаратами ИНФ** (при низких уровнях спонтанного или стимулированного ИНФ!)

1. Иммуностимулирующее действие

- ↑ экспрессии антигенов МНС 1 и 2 классов, рецепторов к цитокинам иммунного распознавания АГ;
- Активация макрофагально-фагоцитарного звена, ЕК и ЦТЛф в отношении клеток-мишеней;
- Регуляция пролиферации и функции Th-1/2.
- ↑ синтеза ИЛ.
- ↑ синтеза высокоаффинных (полноценных) АТ.
- ↑ уровня секреторного IgA, ↓ IgE-ответа, ↓ общего числа Эоз, тенденция к нормализации уровня IgM, IgG,.

2. Противовирусное действие

ИНФ непосредственно не инактивирует вирусы или их НК → индуцирует противовирусное состояние кл-ки, пораженной вирусом

- Изменяя активность определенных ферментов
- ↓ репликацию вирусной РНК
- ↓ синтез вирусных белков на уровне трансляции и транскрипции
- ↓ сборку и выход вирусных частиц (путём активации олигоаденилатциклазы) →
- **Снижает концентрацию вируса в пораженных тканях**

Интерферон-зависимое подавление трансляции является губительным как для вируса, так и для клетки-хозяина.

3. Противоопухолевое действие

Связано с

- ↓ экспрессии онкогенов
- ↓ пролиферативной активности
- ↑ дифференцировки
- Восстановлением способности к апоптозу
- Прямым цитолизом
- ↓ ангиогенеза в опухоли
- ↓ подвижности опухолевых клеток

Нежелательные реакции препаратов ИНФ:

- *Блокирование продукции эндогенного ИНФ (100%)*
- Антитела (50 %);
- Лихорадка, миалгии, головная боль, слабость (41%);
- Диспепсические расстройства (25%);
- Беспокойство, изменение настроения, депрессия (15 %);
- Тромбоцито- и гранулоцитопения, анемия, повышение чувствительности к бактериальной инфекции (9 %).

Побочные эффекты индукторов интерферонов :

1. ↑ температуры тела и артралгия;
2. диспепсия;
3. ↓ АД;
4. лейкопения, тромбоцитопения, анемия;
5. ↑ уровня печеночных трансаминаз в сыворотке крови.

Противопоказания

1. Беременность и лактация.
2. Тяжелые заболевания печени, почек и крови.
3. Аутоиммунные заболевания.
4. Аллергические заболевания.

2.1. Препараты, преимущественно стимулирующие Т-систему иммунитета

при вирусных, грибковых патогенах, атипичных возбудителях (микоплазмы, хламидии), бактериальных инфекциях с внутриклеточным пребыванием возбудителя (микобактерии) и тканевые формы гельминтов (например, личинки аскариды или трихинеллы), а также при иммунном ответе на опухоли.

Классификация

1. Препараты пептидных гормонов тимуса (α 1-тимозина, тимопозэтина или их фрагментов):

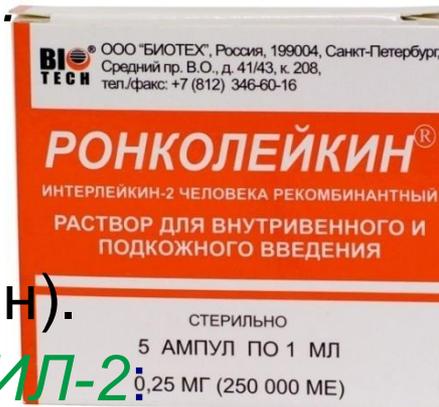
- Тактивин, тималин, тимоптин, тимактид, тимостимулин, тимомодулин, тимоуровак - *комплекс полипептидных фракций из вилочковой железы крупного рогатого скота;*
- Иммунофан (гексапептид: аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин), Тимоген (Глютамилтриптофан) – *синтетические аналоги.*

2. Собственно синтетические препараты:

Соединение имидазола – левамизол
(2,3,5,6-тетрагидро-6-фенил-имидазо[2,1-b]-тиазол гидрохлорид);

Инозин пранобекс (изопринозин, гроприносин).

- ## 3. Цитокины - рекомбинантные препараты ИЛ-2:
- альдеслейкин, ронколейкин.*

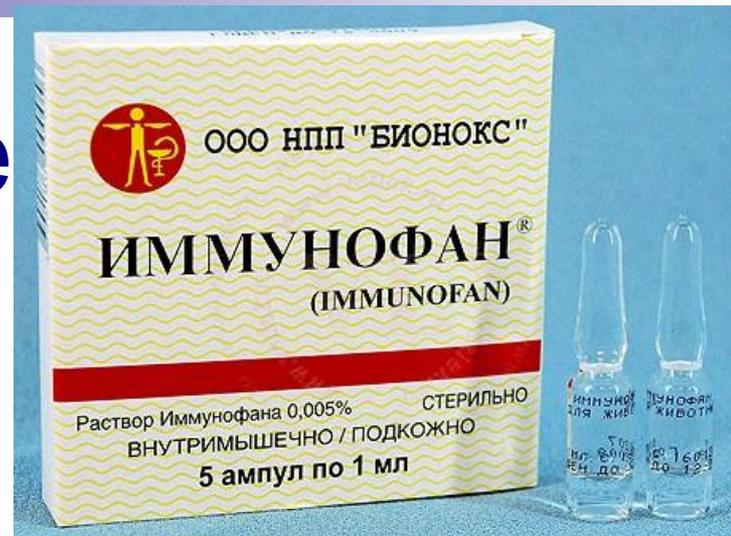


Механизм действия препаратов тимических гормонов

- Связываются со специфическими мембранными рецепторами иммунокомпетентных клеток.
- ↑ концентрацию в их цитоплазме вторичных мессенджеров (цАМФ, ИФ₃, ДАГ, Ca²⁺) с последующей передачей сигнала на различные индукторы транскрипции.



Фармакологические эффекты



- Индуцируют экспрессию рецепторов, АГ на Т-Лф;
- ↑ миграцию Т-Лф в тимус, их пролиферацию, созревание и дифференцировку;
- ↑ коэффициент соотношения Th/Ts у больных, не изменяя его у здоровых;
- ↓ гиперпродукцию ФНО, нормализуют ПОЛ (иммунофан)

Показания к применению препаратов тимусного происхождения:

- Заболевания с поражением Т-кл-ой системы иммунитета;
- *Некоторые аутоиммунные процессы, лимфопролиферативные заболевания (Тактивин);*
- *Аллергические заболевания верхних дыхательных путей (Вилозен)*

Показания к применению препаратов ИЛ-2:

- Опухоли, гнойные и септические процессы,

синтетические препараты

Инозин пранобекс

- *↑ дифференцировки Т-Лф, пролиферации Т- и В-Лф;*
- *↑ функциональной активности ЦТ-Лф, ЕК*
- *↑ способности Мф реагировать на хемотоксические факторы;*
- *↑ фагоцитирующей и презентирующей функций Мф;*

2.2. Препараты, преимущественно влияющие на В- лимфоциты

Заболевания с поражением гуморального иммунитета: при бактериальных инфекциях с внеклеточным пребыванием патогена (стрептококки, стафилококки, эшерихии, синегнойная палочка, протей и др.), а также при полостных протозойных и гельминтных инвазиях.

Классификация

2.2.а. Иммунорегуляторные пептиды:

- Миелопид (В-активин) - костномозгового происхождения
- Спленин из селезенки
- Серамил – синтетический (линейный гексапептид: Leu-Val-Cys-Tyr-Pro-Gln и глицин)

2.2.б. Иммуноглобулиновые препараты:

- интраглобин, пентаглобин, сандоглобулин;

Препараты с повышенным содержанием антител к

- цитомегаловирусу - цитотект
- к вирусу гепатита В - гепатотект

Миелопид – комплекс низкомолекулярных пептидов, выделенных из супернатантов КМ

1. **Стимулирует продукцию АТ**, цитокинов В-Лф

Эффекты отдельных пептидов:

- МП-1 – усиливает АТ образование
- МП-2 – противоопухолевая активность ЕК
- МП-3 – стимулирует фагоцитоз Нф, Мон/Мф
- МП-4 – усиливает дифф-ку клеток в КМ

2. **Купирует болевой синдром**, действуя на передачу сенсорных сигналов

Механизм действия препаратов иммуноглобулинов

- очищенные и концентрированные сывороточные белки γ -глобулиновой фракции.

Имуноглобулины могут быть использованы в качестве

- Иммуностимулирующих препаратов,
- Средств заместительной терапии.

Механизмы иммуностимулирующей терапии



- Восстановление экспрессии и аффинности Fc-рецепторов;
- Модуляция высвобождения цитокинов (подавление продукции ФНО, ИЛ 1, 2, 8 и 6; стимуляция – ИЛ 10 и т.п);
- Активация комплементзависимого повреждения АГ;
- Нейтрализация АГ.

Механизмы заместительной терапии иммуноглобулинами

- ↑ опсонизирующей, агглютинирующей, преципитирующей, нейтрализующей → бактериолитического эффекта;
- Способствуют диссоциации отложенных иммунных комплексов;
- Выводят циркулирующие иммунные комплексы;
- ↓ продукцию аутоантител.