

УДК 615.37-085:612.017.1

О.А. РУХМАКОВА, к. фарм. н.; Т.Г. ЯРНИХ, д. фарм. н.
/Національний фармацевтичний університет, Харків/

Основні принципи імунотерапії та сучасний асортимент імуномодуляторів для дітей на фармацевтичному ринку України

Резюме

Основные принципы иммунотерапии и современный ассортимент иммуномодуляторов для детей на фармацевтическом рынке Украины

О.А. Рухмакова, Т.Г. Ярних

Определены основные принципы иммунотерапии и изучен современный ассортимент иммуномодуляторов для детей на фармацевтическом рынке Украины. Показано, что номенклатура иммуномодуляторов преимущественно представлена различными группами лекарственных средств синтетического происхождения, которые имеют свои недостатки и довольно часто являются препаратами, разработанными, в первую очередь, для взрослых. Установлено, что ассортимент иммуномодулирующих препаратов для детей растительного происхождения крайне ограничен (препараты эхинацеи), что обуславливает актуальность создания новых лекарственных средств иммуномодулирующего действия именно природного происхождения.

Ключевые слова: иммунотерапия, иммуномодулирующие лекарственные средства, дети

Summary

Basic Principles of Immunotherapy and Modern Range of Immunomodulators for Children in Pharmaceutical Ukrainian Market

О.А. Rukhmakova, T.G. Yarnykh

The basic principles of immunotherapy are defined and the modern range of immunomodulators for children in the pharmaceutical market of Ukraine is studied. It is shown that the range of immunomodulators is mainly represented by different groups of synthetic drugs, which have their flaws, and quite often are the drugs that are primarily designed for adults. It is found that the range of herbal immunomodulators for children is extremely limited (the preparations of Echinacea), which is resulting in urgency to develop new drugs with immunomodulating effect of natural origin.

Key words: immunotherapy, immunomodulators, children

Згідно з сучасними епідеміологічними даними часті респіраторні, вірусні та вірусно-бактеріальні захворювання займають провідне місце у структурі дитячої захворюваності в Україні. Серед причин, що сприяють розвитку вказаної патології у дітей, особливе місце займають індивідуальні та вікові особливості імунітету. У зв'язку з цим у програмі комплексної дитячої реабілітації на всіх етапах відновлювального лікування одним із основних заходів є імунореабілітація [1, 3, 5, 9].

Як відомо, порушення механізмів імунітету відіграє вирішальну роль у патогенезі первинного імунодефіциту, імунопатологічних atopічних і неatopічних захворювань, захворювань, пов'язаних з утворенням імунних комплексів, аутоімунних захворювань, лімфопроліферативних процесів. Використовуючи вибіркового впливу на клітини імунітету різних лікарських засобів, виявляється можливим їх застосування з метою пригнічення або стимулювання імунних реакцій [6].

Під імунотерапією розуміють різноманітний вплив на систему імунітету з метою припинення патологічного процесу. Завданнями імунотерапії є:

- підвищення зниженої імунореактивності;
- пригнічення підвищеної імунореактивності при алергії;
- заміщення відсутніх факторів імунореактивності.

Класифікацію видів імунотерапії наведено у таблиці 1.

Найбільш часто у клінічній імунології використовується класифікація імунотерапії за дією на різні ланки імунітету, згідно з якою виділяють загальну, місцеву, комбіновану та моноімунотерапію [1, 7].

Загальна імунотерапія передбачає введення препарату в організм і його рівномірну дію на лімфоїдну тканину. Місцева (регіонарна) терапія включає електрофорез, інгаляції, промивання. Доцільність такого лікування зумовлена зниженням резорбтивної загальної або токсичної дії та найбільшим впливом на місцеві

Таблиця 1. Класифікація видів імунотерапії

Принцип поділу	Види імунотерапії
За особливостями лікування різних захворювань	<ul style="list-style-type: none"> • Імунотерапія захворювань із підвищеною імунореактивністю • Імунокорекція первинних і вторинних імунодефіцитів • Імунотерапія пухлин і лімфопроліферативних захворювань • Імунотерапія посттрансплантаційних реакцій • Імунокорекція порушень репродукції
За дією на різні ланки імунітету	Місцева, загальна, комбінована, монотерапія
За механізмом дії	Специфічна, неспецифічна
За видом впливу на імунну систему	Активна, пасивна

фактори імунітету, які нерідко відіграють провідну роль у припиненні патологічного процесу.

Комбінована терапія – застосування кількох препаратів, що діють на різні ланки імунітету, і поєднання різних способів загального і місцевого впливу.

Досить часто імунологи також користуються поняттями специфічної та неспецифічної імунотерапії. Специфічна імунотерапія передбачає використання препаратів антигенів або антитіл, специфічних по відношенню до збудника або алергену. При неспецифічній імунотерапії використовуються інші види впливу на імунну систему, включаючи хімічні та фізичні фактори [5, 7].

Серед основних принципів імунотерапії дітей необхідно виділити такі.

1. Імуномодулятори мають бути призначені лікарем алергологом-імунологом з урахуванням клінічних та лабораторних імунологічних показників.
2. Перевага надається монотерапії, тобто використанню тільки одного імуномодулюючого препарату. У разі необхідності заміни препарату необхідно зробити перерву в курсі лікування. Для кожного нового лікарського засобу потрібно заново підбирати дозування. Одночасне використання двох імуномодуляторів не допускається у зв'язку з тим, що препарати по-різному впливають на одні й ті самі ланки імунітету [8, 9].
3. Потрібно проводити індивідуальний підбір дози. Встановлено, що для імуномодулюючих препаратів дозування більшою мірою залежить від стану імунної системи і меншою мірою – від віку і маси тіла дитини. Наприклад, для деяких дорослих пацієнтів мінімально ефективна доза лікопідум може становити 0,5 мг, в той час як для деяких дітей імунна система реагує тільки на 10 мг даного препарату. Визначати індивідуальне дозування вкрай важливо, оскільки надмірна стимуляція імунітету призводить до протилежного ефекту – пригнічення імунної системи.
4. За необхідності імуностимуляції або імуносупресії слід попередньо випробувати засоби, що призначаються, шляхом шкірних проб або в тестах *in vitro* на ефективність для даного хворого. Це дозволяє прогнозувати ефективність препарату і уникнути ускладнень [1].
5. Клінічними критеріями вибору імуностимулюючої терапії прийнято вважати: низьку ефективність лікування основного захворювання (запального процесу) загальноприйнятими засобами; лікування високими дозами імунодепресантів, тривалу кортикостероїдну та антибактеріальну терапію; хронічну гнійну інфекцію. Імунологічні критерії (за наявності

клінічних ознак імунодефіциту): зниження вмісту і порушення функціональної активності лімфоцитів, рівня сироваткових імуноглобулінів, комплементу, активності фагоцитозу (незавершеність фагоцитозу) не менше ніж на 30–50%.

6. Клінічними критеріями вибору імуносупресивної терапії вважаються тяжкі форми алергії з ураженням нирок, трансплантація органів і тканин. Імунологічні критерії: поява в крові аутоантитіл у високих титрах [5, 7].
7. Контролювання ефективності прийнятої дози імуномодулятора. У процесі імунотерапії чутливість імунної системи до імунотропних препаратів, як правило, змінюється і вимагає підвищення дозування. Однак збільшення навантаження має відбуватися індивідуально, виходячи зі зміни чутливості до препарату. При будь-якій зміні дозування імуномодулятора необхідно заново оцінювати реакцію імунної системи дитини.

Імунотерапія та імунопрофілактика захворювань, пов'язаних із порушеннями імунітету, проводиться з використанням препаратів хімічної або біологічної природи, що мають імунотропну активність. Умовно дані лікарські засоби можна розподілити на 4 групи:

- імуномодулятори;
- імунокоректори;
- імуностимулятори;
- імунодепресанти [8].

Імуномодулятори – лікарські засоби з імунотропною активністю, які в терапевтичних дозах відновлюють функції імунної системи (ефективний імунний захист) [1, 8].

Імунокоректори (імуномодулятори «прицільної дії») – імунотропні засоби, що нормалізують конкретну порушену ланку імунної системи (компоненти або субкомпоненти Т-клітинного імунітету, В-клітинного імунітету, фагоцитозу, комплементу) [1, 5].

Імуностимулятори – засоби, які посилюють імунну відповідь (лікарські препарати, харчові добавки, ад'юванти та інші різні агенти біологічної або хімічної природи, що стимулюють імунні процеси).

У зв'язку з тим, що у 80% дітей, як правило, порушений синтез α -інтерферону, який є одним із головних механізмів забезпечення антивірусного стану в організмі, досить обґрунтованим є призначення інтерферонів як природних факторів неспецифічного захисту організму [10].

Всі інтерферони (ІФН) умовно поділяють на:

- природні (1-го покоління) – людський лейкоцитарний інтерферон;
- рекомбінантні (2-го покоління), створені за допомогою технологій генної інженерії.

У клінічній практиці останнім часом акцент робиться на рекомбінантні засоби, асортимент яких на фармацевтичному ринку України наведено у таблиці 2.

Одним із ефективних інтерферонів, представлених у таблиці 2, є Віферон – комплексний препарат, до складу якого увійшли рекомбінантний ІФН- $\alpha_2\beta$ та мембраностабілізуючі компоненти: антиоксиданти – α -токоферолу ацетат (вітамін Е) і аскорбінова кислота (вітамін С) в терапевтично ефективних дозах. Додавання вітамінів Е і С посилює протівірусну активність ІФН в 10–14 разів. Мультицентрове дослідження ефектів препарату Віферон показало його високу ефективність як у дорослих, так і у дітей, включаючи новонароджених із різними інфекційно-запальними захворюваннями.

Унікальним препаратом інтерферонів є Грипферон – це рекомбінантний α_2 -ІФН, призначений для лікування і профілактики грипу

Таблиця 2. Асортимент рекомбінантних інтерферонів для дітей на фармацевтичному ринку України

Назва препарату	Виробник	Лікарська форма	Особливості призначення
Альфарекін	Універсальне агентство «Про-фарма»	Ліофілізований порошок	Інтраназально, ректально
Вітаферон	Капітал-фарм	Супозиторії ректальні	Ректально
Віферон	Ферон	Супозиторії ректальні	Ректально
Грипферон	Фірн-М	Краплі назальні	Інтраназально
Інtron-A	Merck & Co Schering-Plough Central East	Розчин для ін'єкцій	Дітям від 3 років, підліткам ін'єкційно
Лаферобіон	Біофарма	Супозиторії ректальні	Діти від 1 до 17 років
Лаферон-Фармбіотек	Інтерфармбіотек	Супозиторії ректальні, ліофілізований порошок	Імунореабілітація дітей, у тому числі новонароджених, ректально та інтраназально
Ліпоферон	Jadran	Ліофілізований порошок	Дітям від 3 років
Назоферон	Фармак	Спрей, краплі назальні	Імунореабілітація дітей, у тому числі новонароджених

та гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) незалежно від збудника хвороби. Необхідно зазначити, що він не має побічних ефектів, показаний дітям з першого року життя, захищає від різних ускладнень. Також відомо, що Грипферон здатний попередити розвиток епідемії всередині великого колективу [8, 11].

Окрім рекомбінантних інтерферонів з метою імунореабілітації та профілактики ГРВІ у дітей все ширше застосовуються лікарські препарати групи індукторів ІФН. До препаратів нового покоління з високою імунофармакологічною активністю, широким спектром дії та зручною схемою застосування належать Аміксин і Циклоферон.

Аміксин – новий пероральний низькомолекулярний синтетичний індуктор ендogenous інтерферону – ефективний засіб для профілактики і лікування грипу, парагрипу і аденовірусної інфекції. Важливою його особливістю є здатність тривалий час підтримувати терапевтичні концентрації сироваткового інтерферону. Він має м'який імуномодуючий ефект і чинить пряму противірусну дію практично щодо всіх вірусних інфекцій.

Циклоферон – сучасний ефективний лікарський засіб, спрямований на успішне лікування та профілактику широкого спектра вірусних захворювань, попередження рецидивів інфекції, корекцію імунної системи. Циклоферон сумісний і добре взаємодіє з усіма лікарськими препаратами, які традиційно застосовуються при лікуванні імунозалежних захворювань (інтерферони, хімотерапевтичні препарати тощо). Повторний курс доцільно проводити через 2–3 тижні після закінчення першого курсу [10].

Новим імуномодулятором з противірусною активністю, на який варто звернути увагу, є Анаферон дитячий, що стимулює гуморальні та клітинні реакції імунної системи – активізує функцію Т-ефекторів, індукуює утворення ендogenous інтерферонів, посилює фагоцитарну активність макрофагів і нейтрофілів. Використовується для лікування і профілактики ГРВІ, грипу, забезпечує природну

і оптимальну відповідь організму на вірусну інфекцію, клінічно високоєфективний і безпечний, не має протипоказань, побічні реакції не виявлені.

Ще одним новим ефективним засобом неспецифічної профілактики ГРВІ є Арбідол. Препарат не має імуносупресивного ефекту на вироблення специфічних антитіл до респіраторних вірусів, що вигідно відрізняє його від більшості противірусних засобів, які застосовуються для профілактики і лікування грипу та ГРВІ. Арбідол – малотоксичний препарат, не має протипоказань як у дітей, так і у дорослих. Він інгібує адсорбцію і проникнення вірусів грипу в клітину, є імуномодулятором, індуктором інтерферону і антиоксидантом [4].

У комплексній терапії вторинних імунодефіцитних станів, що проявляються у вигляді затяжних хронічних інфекцій верхніх дихальних шляхів (тонзиліт, фарингіт, синусит, трахеїт, бронхіт та ін.), останнім часом широко рекомендується використання нового покоління Лікопід. Лікопід є синтезованим активним фрагментом бактеріальних клітинних стінок глюкозамінілмураміддипептиду (ГМДП). ГМДП – природний модулятор імунної системи. Лікопід підвищує загальну опірність дитячого організму до патогенних факторів. Активізуючи основну ланку імунітету, макрофаги і моноцити, він підключає й інші клітини імунної системи і в підсумку стимулює всі форми протиінфекційного захисту: фагоцитоз, клітинний і гуморальний імунітет. Знижує частоту повторних гострих респіраторних захворювань, покращує якість життя. Призначається дітям 1–14 років у вигляді таблеток.

Одним із перспективних сучасних імуномодуляторів, що останнім часом все ширше використовується у дітей з хронічними запальними захворюваннями вірусної та бактеріальної етіології, є Поліоксидоній. Головною перевагою Поліоксидонію є поліфункціональність його позитивної дії на організм, тобто він має імуномодуючу, детоксикуючу і антиоксидантну активність. Поліоксидоній абсолютно нешкідливий для людини, дітям може призначатися з 6-місячного віку [12].

Одним із препаратів, що добре зарекомендував себе у клінічній практиці при лікуванні та профілактиці ГРВІ, особливо у дітей, що часто хворіють, є похідне інозину – Гропрінозін. Це високоєфективний імуномодулятор широкого спектра дії. Він посилює диференціювання пре-Т-лімфоцитів, стимулює індуквану мітогенами проліферацію Т- і В-лімфоцитів, підвищує функціональну активність Т-лімфоцитів, їх здатність до утворення лімфокинів. Препарат значно посилює продукцію лімфоцитами інтерлейкіну-2 і сприяє експресії у нелімфоїдних клітинах рецепторів для зазначеного цитокіну. Гропрінозін підвищує накопичення ендogenous інтерферону, стимулює активність натуральних кілерів (NK-клітин), а також макрофагів. З групи представників нуклеїнових кислот Гропрінозін поряд із імуностимулюючим ефектом виявляє виражену противірусну дію щодо багатьох ДНК- і РНК-вірусів, безпосередньо гальмуючи реплікацію вірусів на стадіях транскрипції і трансляції. Фармакологічно активною субстанцією є інозин, а другий компонент – пранобекс – підвищує його біодоступність для лімфоцитів та інших клітин [2].

Таким чином, асортимент сучасних імуномодуляторів для дітей на фармацевтичному ринку України представлено переважно різними групами лікарських засобів синтетичного походження. Існуючі препарати хоча й ефективні, проте мають свої недоліки. Досить часто це препарати, які розроблялися, в першу чергу, для дорослих; з часом було зроблено перерахунок дози, і їх почали використовувати в педіатричній практиці.

Щодо асортименту імуномодуючих препаратів рослинного походження – він є вкрай обмеженим (препарати ехінацеї), що зумовлює актуальність створення нових лікарських засобів природного походження, компоненти яких у правильній комбінації можуть забезпечити необхідні ефекти препарату та будуть м'яко впливати на дитячий організм, що і є метою подальших досліджень.

Список використаної літератури

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 649 с.
2. Буцель А.Ч. Клиническое обоснование применения лекарственного средства «Гроприносин» в лечении больных ангиной на фоне острой респираторной вирусной инфекции // Медицина. – 2007. – №2. – С. 40–41.
3. Василевский И.В. Реабилитация часто болеющих детей: уч.-метод. пособие. – Минск: БелМАПО, 2006. – 44 с.
4. Дондурей Е.А. и др. Арбидол в комплексной терапии сочетанного поражения респираторного и желудочно-кишечного трактов у детей // Детские инфекции. – 2007. – №2.
5. Запруднов А.М. Педиатрия с детскими инфекциями: учеб. [для мед. уч. и колледж.] / А.М. Запруднов, К.И. Григорьев. – М.: Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2011. – 560 с.
6. Попов Н.Н. Цитокиновый статус часто болеющих детей с синдромом лимфаденопатии [Текст] / Н.Н. Попов, Савво А.Н., Романова Е.А. // Иммунология та алергологія. – 2010. – №1. – С. 41–43.
7. Практикум по иммунологии: Учеб. пособие для студентов вузов / Кондратьева И.А., Ярилин А.А., Егорова С.Г. и др.; Под ред. И.А. Кондратьевой, А.А. Ярилина. – М.: ИЦ «Академия», 2004. – С. 213–214.
8. Романцов М.Г., Горячева Л.Г., Коваленко А.Л. Противовирусные и иммунотропные препараты в детской практике. – СПб., 2009. – 119 с.
9. Романцов М.Г., Ершов Ф.И. Часто болеющие дети. Современная фармакопия. – М.: Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – 352 с.
10. Сарвилина И.В. Оценка эффективности применения циклоферона у часто болеющих детей на основе протеомного профиля плазмы крови // Вестник Санкт-Петербургской государственной медицинской академии им. И.И. Мечникова. – 2007. – №1. – С. 30–35.
11. Сафонова О.А. Иммунотерапия острой респираторной инфекции и ее осложнений [Текст] / О.А. Сафонова, Пичукин А.В., Кожемякина Е.Ш. и др. // Иммунология. – 2009. – №1. – С. 30–50.
12. Харьянова М.Е. Влияние полиоксидония и миелопида на формирование поствакцинального иммунитета у часто и длительно болеющих детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000.