

РАЗРАБОТКА И ПРИМЕНЕНИЕ ИММУНОМОДУЛЯТОРОВ НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ: ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Исмаилов И. З.¹, Зурдинов А. З.², Сабирова Т. С.³

¹Исмаилов Исабек Зайлидинович / Ismailov Isabek Zailidinovich – кандидат фармацевтических наук, доцент;

²Зурдинов Аширвали Зурдинович / Zuridinov Ashirali Zuridinovich – доктор медицинских наук, профессор;

³Сабирова Тамара Семеновна / Sabirova Tamara Semenovna – кандидат медицинских наук, доцент,
кафедра базисной и клинической фармакологии,

Кыргызская государственная медицинская академия им. И. К. Ахунбаева, г. Бишкек, Кыргызская Республика

Аннотация: в статье обсуждаются актуальные вопросы применения иммуномодуляторов в современной клинической практике, их место в рациональной терапии многих острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, сопровождающихся вторичным иммунодефицитом. Рассматриваются аспекты применения иммуномодуляторов растительного происхождения в клинике с позиций доказательной медицины. Авторами обосновывается необходимость разработки и изучения фармакологических свойств иммуностропных средств растительного происхождения, обусловленная постоянно растущим спросом на препараты, обладающие иммуномодулирующим действием.

Ключевые слова: иммунодефицитные состояния, растительные иммуномодуляторы, профилактика и лечение, доказательная медицина.

Последние достижения клинической иммунологии убедительно показали, что развитие многих заболеваний в той или иной степени связано с иммунными нарушениями в организме человека. Клиницисты зачастую отмечают изменения классического клинического течения многих заболеваний, рост числа инфекционных заболеваний, вызываемых условно-патогенными возбудителями, отсутствие достаточной клинической эффективности в ответ на проводимую фармакотерапию. Этим и объясняется тот факт, что начиная со второй половины XX в. иммунология все более активно интегрируется практически во все области медицины.

К наиболее распространенным патологиям с иммунной системы относятся: иммунодефицитные состояния, аллергические заболевания, аутоиммунные заболевания, лимфопролиферативные заболевания.

Имунодефицит — это понижение функциональной активности основных компонентов иммунной системы, ведущее к нарушению защиты организма от микробов и проявляющееся в повышенной инфекционной заболеваемости. Иммунодефициты подразделяются на первичные и вторичные.

Первичные иммунодефициты — это относительно редкие врожденные заболевания, связанные с генетическими дефектами одного или нескольких компонентов иммунной системы, общей чертой которых является наличие хронических инфекций с рецидивирующим течением, вызываемых низковирулентной флорой - оппортунистическими или условно-патогенными микроорганизмами. Инфекционные процессы при данной патологии характеризуются крайней тяжестью и затяжным течением (сепсис, гематогенный остеомиелит, септический артрит, менингит), развитием необычных или тяжелых осложнений инфекционных заболеваний. В настоящее время идентифицировано более 70 врожденных дефектов иммунной системы, и, по мере совершенствования методов молекулярной иммунодиагностики, их число будет только расти [1].

Основной метод лечения большинства первичных иммунодефицитов — пожизненная заместительная терапия иммуноглобулинами, которая при своевременном и регулярном ее применении нормализует состояние больного, позволяет избежать клинических проявлений заболевания.

Нарушения функционирования иммунной системы и развитие иммунной недостаточности может возникнуть при воздействии ряда неблагоприятных факторов: недостаточное и нерациональное питание, профессиональные вредности, экологические факторы, оперативные вмешательства, применение лекарственных препаратов и др., в результате чего формируются вторичные иммунодефицитные состояния - нарушения иммунной системы, которые могут развиваться, как у детей, так и у взрослых, и не являются результатом какого-то генетического дефекта. Среди иммунодефицитных состояний вторичные иммунодефициты, по частоте возникновения, безусловно, преобладают над первичными [2, с. 752; 3, с. 320; 4, с. 14-17].

Ряд исследователей считают оправданным и важным звеном в комплексе мероприятий по предупреждению рецидивов и лечению заболеваний, а также в профилактике иммунодефицитов, сочетание базовой фармакотерапии терапии с рациональной иммунокоррекцией [5, с. 9-16; 6, с. 92-99; 7, с. 48-50; 8, с.120].

Однако следует признать, что в применении лекарственных средств, влияющих на иммунную систему человека, в особенности относительно профилактики и лечения вторичных иммунодефицитов, остается очень много нерешенных вопросов. Причем, разброс мнений начинается от практически полного

отрицания эффективности использования иммуномодулирующих средств, до придания им статуса «панацеи» и реального злоупотребления в назначении этих лекарственных средств при терапии и профилактике различных заболеваний, как у взрослых, так и у педиатрических пациентов.

Обычно сторонники первого утверждения ссылаются на данные доказательной медицины, согласно которым применение иммуномодуляторов не имеет к настоящему времени достаточной доказательной базы. Утверждается, что препараты этой группы используются зачастую необоснованно и только в странах постсоветского пространства.

Нам кажется, что при формировании мнения специалистов относительно места иммуностимулирующих препаратов в профилактике и лечении вторичных иммунодефицитов необходимо учитывать сложившуюся реальную ситуацию по клиническому применению препаратов данной группы в лечении и профилактике различных заболеваний.

Имуностимулирующие средства входят в международную классификацию АТХ и образуют группы «Имуностимулирующие средства» (Код АТХ L03) с подгруппами колониестимулирующие факторы, интерфероны, интерлейкины, другие иммуностимулирующие средства; и «Имуносупрессивные средства» (Код АТХ L04) с подгруппами иммуносупрессоры, исключая кортикостероиды селективные иммуносупрессоры, другие иммуносупрессоры [9, с. 190-191].

Все современные учебные программы подготовки специалистов с высшим фармацевтическим и медицинским образованием включают изучение иммуностимулирующих и иммуносупрессивных лекарственных препаратов, что предполагает необходимость обеспечения соответствующего уровня знаний у выпускников по этой фармако-терапевтической группе лекарственных средств с учетом, как позиций доказательной медицины, так и реальной клинической и фармацевтической практики.

Несмотря на то, что к настоящему времени существующая доказательная база по отдельным группам иммуномодуляторов явно недостаточна, на фармацевтическом рынке присутствует достаточно большое количество иммуностимулирующих препаратов, которые официально зарегистрированы и разрешены для медицинского применения. Так, на мировом фармацевтическом рынке представлены более 100 международных непатентованных наименований и около 400 торговых наименований иммуномодуляторов и насыщенность рынка препаратами этой группы продолжает расти [10, с. 94-99].

В Кыргызстане по состоянию на начало 2016 года было зарегистрировано 6 тыс. 718 наименований лекарственных средств. В 2015 г. году в целом в страну ввезено лекарств на сумму 12 млрд 710 млн сомов (189 млн 705 тыс. \$), из них ввоз иммуномодуляторов в денежном выражении составил 52 млн 263 тыс. сом (780 тыс. \$), а в натуральном объеме – 283039 упаковок [11, с. 764-766].

Проведенный анализ номенклатуры лекарственных средств из группы иммуномодуляторов показал, что на фармацевтическом рынке Кыргызстана к середине 2016 г. было зарегистрировано 32 препарата из группы иммуномодуляторов, из них 14 – брендовые лекарственные препараты, в т. ч. 3 лекарственных средства растительного происхождения (Иммунал, Иммунал плюс, Эхинацея); 18 – генерики. С учетом лекарственных форм, дозировок и разновидностей стандартных упаковок лекарственных средств, всего в Кыргызстане зарегистрированы 56 наименований иммуномодуляторов, наибольшую часть ассортимента составляют группа «L03AX Иммуностимуляторы другие» – представленная 29 торговыми наименованиями ЛС (51,79%), и группа «L03AB Интерфероны», представленная 16 торговыми наименованиями ЛС (28,57%) [12, с. 11-16].

Кроме того, следует учитывать динамику развития как клинической иммунологии так и клинической фармакологии и фармакотерапии. Иммуномодулирующие средства в настоящее время вызывают интерес не только у исследователей стран СНГ, но и во всем мире. К качеству примеров можно привести работы Steurer-Stey C. et al., 2004 [13, p. 1645-55]; Lee H.W. et al., 2008 [14, p. 729-735]; Shi L., 2011 [15, p.418-424].

Таким образом, фармакокоррекция иммунодефицитных состояний, закономерно сопровождающих течение многих острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, гнойной инфекции в хирургии, профессиональных болезней и др., продолжает оставаться актуальной проблемой.

Систематические исследования в области фитотерапии способствовали тому, что за последнее десятилетие некоторые лечебно-профилактические средства растительного происхождения с иммуномодулирующим действием заняли одно из ведущих мест среди лекарств, применяющихся в клинической практике. Это обусловлено достаточной эффективностью, минимальным риском развития побочных эффектов, простотой и удобством применения, а также относительно низкой себестоимостью подобных препаратов.

На сегодня самые широко применяемые в мире иммуномодуляторы – коммерческие препараты эхинацеи. За несколько лет со времени появления на мировом фармацевтическом рынке они опередили другие растительные препараты по объемам продаж за всю историю их существования.

Род *Echinacea* входит в состав семейства сложноцветных (*Compositae* или *Asteraceae*) и включает 11 видов растений. Хорошо известны и широко используются в медицинских целях три из них: эхинацея пурпурная (*E. purpurea*), эхинацея бледная (*E. pallida*) и эхинацея узколистая (*E. angustifolia*) [16]. В

качестве лекарственного растения эхинацея многие десятилетия культивируется в Германии, Франции, США, как высоко-продуктивный медонос и декоративное растение – в Молдавии, на Украине, в европейской части России. В качестве лекарственного сырья используют корни и цветки Эхинацеи пурпурной (*Echinacea purpurea* Moench.).

Химический анализ растений рода *Echinacea* определил в их составе 7 основных групп биологически активных веществ (БАВ), которые включают полисахариды, флавоноиды, производные кофейной кислоты, эссенциальные липиды, алкиламиды ненасыщенных кислот, дубильные вещества, макро- и микроэлементы. Важнейшими БАВ эхинацеи являются полисахариды, обладающие иммуностимулирующими и умеренными противовоспалительными свойствами.

К наиболее важным производным кофейной кислоты относятся эхинозиды, хлорогеновая кислота, синарин. Всего обнаружено 17 её производных. Кофейная кислота и её производные обладают антибактериальной, противогрибковой, антиоксидантной и мембраностабилизирующей активностью. Эхинозиды в основном аккумулируются в корнях, эффективны в отношении многих вирусов, бактерий, грибов и простейших. Эхинозиды проявляют также защитный эффект против свободных радикалов, образующихся при разрушении коллагена типа III, допуская возвращение коллагена к его естественному состоянию. Эхинакоцид обладает бактерицидной активностью в отношении золотистого стафилококка. В конце 80-х годов XX века в Германии были запатентованы экстракты эхинацеи с содержанием цикориевой кислоты, обладающей иммуностимулирующими свойствами.

Алкиламиды ненасыщенных кислот корней эхинацеи пурпурной обладают противовоспалительным действием.

Препараты из эхинацеи обладают противомикробным, противовирусным и противогрибковым действием, противовоспалительными, антиоксидантными свойствами, стимулируют реакции клеточного и гуморального иммунитета, ускоряют процесс заживления ран, язв. Как иммуномодулятор, эхинацея используется также при психическом и физическом переутомлении, после антибиотикотерапии, цитостатической и лучевой терапии. В исследованиях на животных показаны «противовозрастные» (anti-aging) и противоопухолевые эффекты эхинацеи при лейкемии [17, с. 309-314].

Анализ 13 рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследований, в которых препараты эхинацеи применялись с терапевтической целью при инфекциях верхних дыхательных путей, продемонстрировал их клиническую пользу [18, с. 628-635].

В более позднем Кокрановском мета-анализе, включавшем 22 рандомизированных контролируемых исследования, сделано заключение, что разные препараты эхинацеи существенно различаются по эффективности [19]. Доказана терапевтическая эффективность при простудных заболеваниях только для препаратов из наземных частей *E. purpurea*. Авторы мета-анализа отметили также, что эхинацея, возможно, полезна и при профилактическом применении, однако это необходимо подтвердить в дальнейших исследованиях.

В систематическом обзоре, специально посвященном оценке безопасности препаратов эхинацеи, сделан вывод о благоприятном профиле их безопасности и хорошей переносимости [20, с. 387-400]. По данным клинических исследований, частота побочных эффектов препаратов эхинацеи лишь немного превышает таковую у плацебо. Только желудочно-кишечные расстройства и аллергические реакции встречались в группе пациентов, получавших препараты эхинацеи несколько чаще, чем в группе плацебо.

Общепринятыми противопоказаниями к применению препаратов эхинацеи считаются заболевания, связанные с гиперактивацией аутоиммунитета, аллергия на эти препараты. Препараты с эхинацеей противопоказаны при туберкулезе, лейкозе, рассеянном склерозе, ревматизме, ревматоидном артрите, системной красной волчанке, системной склеродермии, узелковом периартериите.

Резюмируя вышеизложенное можно заключить:

- фармакокоррекция иммунодефицитных состояний, закономерно сопровождающих течение многих острых и хронических инфекционно-воспалительных заболеваний, продолжает оставаться актуальной проблемой;
- иммуномодуляторы не могут рассматриваться как средства целевой иммунофармакотерапии, однако при этом могут обеспечить значительное повышение эффективности базовых препаратов, т. е. этиотропных средств;
- в связи с постоянно растущим спросом на препараты, обладающие иммуномодулирующим действием, одной из актуальных задач фармации и фармакологии является разработка иммунотропных средств растительного происхождения.

Литература

1. Кондратенко И. В., Бологов А. А. Первичные иммунодефициты. М.: Медпрактика. М, 2005.

2. Хаитов Р. М., Игнатъева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология. Норма и патология. М.: Изд-во «Медицина», 2010. 752 с.
3. Наглядная иммунология / Г.-Р. Бурместер, А. Пецутто; пер. с англ. М.: «БИНОМ. Лаборатория знаний», 2007. 320 с.
4. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Вторичные иммунодефициты: клиника, диагностика, лечение // Иммунология, 1999. № 1. С. 14-17.
5. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Основные принципы иммуномодулирующей терапии // Аллергия, астма и клин. иммунол., 2000. № 1. С. 9-16.
6. Сетдикова Н. Х., Латышева Т. В., Горностаева Ю. А. и соавт. Опыт применения иммуномодулирующих препаратов у больных с первичными иммунодефицитами и синдромом вторичной иммунной недостаточности // Физиол. и патол. иммунной системы, 2004. № 2. С. 92-99.
7. Пинегин Б. В., Латышева Т. В. Иммунодефицитные состояния: возможности применения иммуномодуляторов // Леч. Врач, 2001. № 3. С. 48-50.
8. Медицинские стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с аллергическими заболеваниями и нарушениями иммунной системы. Изд. 2-е (доп. и перераб.), М., 2001. 120 с.
9. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012. P. 190-191.
10. Козлов И. Г. Критический взгляд на рынок иммуномодуляторов в России // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2009. Т. 54. № 4. С. 94-99.
11. Исмаилов И. З. Маркетинговые исследования лекарственных препаратов группы иммуномодуляторов в Кыргызской Республике // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2016. № 8. С. 764-766.
12. Исмаилов И. З., Зурдинов А. З., Сабирова Т. С., Исмаилов У. Ш. Анализ фармацевтического рынка иммуномодуляторов в Кыргызской Республике // Europäische fachhochschule, Издательство: ORT Publishing (Штутгарт), 2016. № 7. С. 11-16.
13. Steurer-Stey C., Bachmann L. M., Steurer J. et al. Oral purified bacterial extracts in chronic bronchitis and COPD: systematic review // Chest, 2004. V. 126. P. 1645-55.
14. Lee H. W., Lee J. I., Um S. H., Ahn S. H., Chang H. Y., Park Y. K., Hong S. P., Moon Y. M., Han K. H. Combination therapy of thymosin alpha-1 and lamivudine for HBeAg positive chronic hepatitis B: A prospective randomized, comparative pilot study // Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2008. V. 23. P. 729-735.
15. Shi L. Isolation, purification, and immunomodulatory activity in vitro of three polysaccharides from roots of *Cudrania tricuspidata* // Acta Biochim. Biophys. Sin, 2011. Vol. 43, Is. 5. P. 418-424.
16. McKeown K. A., Janick J. (ed.). Perspectives on new crops and new uses. A Review of the Taxonomy of the Genus *Echinacea*. ASHS Press, Alexandria, 1999.
17. Miller S. C. *Echinacea*: a Miracle Herb against Aging and Cancer? Evidence In vivo in Mice // CAM, 2005. № 2 (3). P. 309-314.
18. Barrett B., Vohmann M., Calabrese C. *Echinacea* for upper respiratory infection // J. Fam. Pract, 1999. № 48 (8). P. 628-635.
19. Linde K., Barrett B., Wolkart K. et al. *Echinacea* for preventing and treating the common cold // Cochrane Database Syst Rev, 2006. Jan. 25 (1): CD000530.
20. Huntley A. L., Thompson C. J., Ernst E. The safety of herbal medicinal products derived from *Echinacea* species: a systematic review // Drug Saf, 2005. № 28 (5). P. 387-400.