Лекарственный препарат

ПОЛИМУРАМИЛ®

Инъекционная форма

Природный иммуномодулятор нового поколения

Регистрационное удостоверение: ЛП-002069 от 16 мая 2013 г.
www.coruspharma.ru, www.polimuramil.ru
Москва, ул. Ватутина, 18
coruspharm@gmail.com
8 495 4401757 секретарь

КОРУС ФАРМ

РУКОВОДСТВО ДЛЯ ВРАЧЕЙ

ИММУНОТЕРАПИЯ

2-е издание, переработанное и дополненное

Под редакцией
Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Данная брошюра содержит подглаву «Классификация иммуностимуляторов» главы 2 «Иммунотропные лекарственные средства: определение, классификация, механизмы действия и области клинического применения» (Р.М. Хаитов, М.В. Пащенков, Б.В. Пинегин) из книги «Иммунотерапия», 2-е изд., перераб. и доп. Под редакцией Р.М. Хаитова, Р.И. Атауллаханова, А.Е. Шульженко (М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018)

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

В предыдущем издании монографии была дана классификация иммуностимуляторов (иммуномодуляторов – ИМ), включающая 7 классов препаратов: микробные, тимические, костномозговые, цитокины, нуклеиновые кислоты, растительные, химически чистые. Эта классификация, безусловно, сыграла немалую положительную роль как в обучении клинической иммунологии, так и в клинической практике. Тем не менее ее недостатком является отсутствие единого классификационного критерия: некоторые группы выделялись по источнику действующего вещества (микробные, растительные, тимические, костномозговые), другие — по химической структуре (цитокины, нуклеиновые кислоты, химически чистые). Отдельно рассматривалась группа интерферонов и их индукторов, выделенная по механизму действия этих препаратов.

С современных позиций, классификация иммуностимуляторов по химической структуре относительно малоинформативна, поскольку препараты одной и той же химической группы (белки, пептиды, низкомолекулярные соединения и т.д.) могут обладать совершенно различной биологической активностью.

Классификация иммуностимуляторов по происхождению несколько более информативна. По этому признаку можно выделить следующие группы иммуностимуляторов.

- Природные, в том числе модифицированные:
  - микробные;
  - растительные;
  - человеческие (эндогенные).
- Аналоги природных соединений, полученные путем химического синтеза.
- Аналоги природных соединений, полученные с помощью рекомбинантных технологий.
- Синтетические соединения, не имеющие аналогов в живой природе.

К группе природных иммуностимуляторов относятся вещества или комплексы веществ, полученные из природного сырья — микроорганизмов (бактерий, вирусов), растений или биологических жидкостей и клеточных культур человека. Микробные иммуностимуляторы являются, как правило, агонистами различных паттернраспознающих рецепторов и, следовательно, мощными активаторами врожденной иммунной системы. К данной группе относятся, в частности, цельные бактерии (БЦЖ), поливалентные лизаты бактерий и вирусов (Имудон♠, ИРС 19♠), компоненты микробов разной степени очистки — липополисахариды (Пирогенал♠), компоненты пептидогликана (Полимурамил♠), нуклеиновые кислоты [рибонуклеат натрия (Ридостин♠)]. Компоненты микро-

♠ — здесь и далее данным символом обозначены торговые наименования лекарственных средств.

организмов могут использоваться как в нативном виде, так и подвергаться химическим модификациям для получения желаемых дополнительных свойств. Недостатком естественных микробных препаратов является возможность примесей, затрудняющих стандартизацию. Однако эта проблема может быть решена путем использования современных методов очистки.

Иммуностимуляторы эндогенного происхождения, выделенные непосредственно из человеческого биоматериала, постепенно отходят на второй план в связи с дороговизной их получения и с появлением более дешевых рекомбинантных аналогов. Исключение составляют препараты ВВИГ, которые не имеют аналогов иного происхождения.

Ко второй группе относятся препараты — аналоги природных соединений, в том числе микробных, но полученные путем химического синтеза. К ним относятся, например, Ликопид♠ — аналог природного глюкозаминилмурамилдипептида, синтетические CpG-олигодезоксинуклеотиды (аналоги микробной ДНК), различные пептидные препараты — аналоги эндогенных пептидов человека и т.д. Преимуществом этих веществ по сравнению с природными аналогами является их более высокая чистота, что упрощает стандартизацию.

К третьей группе относятся белковые препараты, полученные путем рекомбинантных технологий — в клетках-продуцентах, содержащих искусственные генноинженерные конструкции. Это, в частности, многочисленные рекомбинантные цитокины (аналоги естественных цитокинов человека), а также моноклональные антитела к различным рецепторам и медиаторам иммунной системы.

Наконец, довольно широко применяются синтетические иммуномодуляторы (иммуностимуляторы), не имеющие прямых аналогов в живой природе («химически чистые»). Среди этой группы в первую очередь следует упомянуть препараты азоксимера бромид (Полиоксидоний♠) и Галавит♠.

КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ ПО ОСНОВНОМУ МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ

Однако мы полагаем, что наиболее информативна классификация иммуностимуляторов по их основному механизму действия, который определяет показания к назначению. Данная классификация подразумевает знание рецепторов или иных молекулярных мишеней, на которые действует данный препарат, или, если это неизвестно, то как минимум наличие у препарата четких и воспроизводимых биологических эффектов. При этом источник препарата и его химическое строение имеют второстепенное значение. Например, рецептор TLR9 — один из основных рецепторов, отвечающих за индукцию интерферонов I типа — может быть активирован как естественной ДНК различного видового происхождения, так и синтетическими аналогами ДНК — CpG-олигодезоксинуклеотидами, которые могут быть одно- или двуспиральными, фосфодиэфирными или фосфоротиоатными. Здесь основным классификационным признаком является биологический эффект — активация TLR9 в клетках врожденной иммунной системы и индукция выработки интерферонов I типа, независимо от того, каким конкретно видом ДНК достигается данный эффект.

Очевидно, что компоненты иммунной системы взаимосвязаны и активация «первичных» молекулярных мишеней по цепочке влечет за собой активацию других компонентов иммунной защиты. Поэтому мы говорим об «основном»

механизме действия, который определяется исходя из первичных мишеней, на которые действует данный препарат.

В целом представляется возможным выделить иммуностимуляторы:

- с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы;
- с преимущественной активностью в отношении адаптивной иммунной системы;
- с активностью в отношении обоих компонентов иммунной системы (смешанной активностью);
- с механизмом действия, не связанным с первичной активацией каких-либо рецепторов или сигнальных путей (антиоксиданты и детоксиканты);
- с неуточненным механизмом действия.

При этом в первых трех группах можно выделить лекарственные средства, регулирующие численность клеток иммунной системы, и средства, регулирующие активность клеток.

- Иммуностимуляторы с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы:
  - рекомбинантные ростовые факторы клеток врожденной иммунной системы (молграстим℘, филграстим и т.д.);
  - агонисты паттернраспознающих рецепторов — активаторы фагоцитов [глюкозаминилмурамилдипептид (Ликопид♠), Полимурамил♠, Пирогенал♠];
  - агонисты паттернраспознающих рецепторов — индукторы интерферонов [препараты нуклеиновых кислот, синтетические CpG-олигодезоксинуклеотиды А- и С-классов, имихимод (Имиквимод♠), пептидогликан кислый из ростков картофеля (Иммуномакс♠)];
  - прочие индукторы интерферонов [Аллокин-альфа♠, Гепон♠, Кагоцел♠, тилорон (Амиксин♠), умифеновир (Арбидол♠)];
  - рекомбинантные интерфероны (препараты ИФН-альфа, -бета, -гамма);
  - прочие рекомбинантные цитокины (препараты ИЛ-1).
- Иммуностимуляторы с преимущественной активностью в отношении адаптивной иммунной системы:
  - рекомбинантные ростовые факторы клеток адаптивной иммунной системы (препараты ИЛ-2, ИЛ-7);
  - тимические пептиды и их аналоги;
  - моноклональные антитела — антагонисты ингибиторных молекул;
  - костномозговые пептиды (миелопид℘).
- Иммуностимуляторы со смешанной активностью:
  - стимуляторы ранних этапов кроветворения;
  - вакцина БЦЖ;
  - поливалентные лизаты бактерий и вирусов (Имудон♠, ИРС 19♠ и т.д.);
  - CpG-олигодезоксинуклеотиды В-класса (промун℘).
- Иммуностимуляторы/иммуномодуляторы с преимущественно антиоксидантной и детоксицирующей активностью [азоксимера бромид (Полиоксидоний♠) и аминодигидрофталазиндион натрия (Галавит♠)].

℘ — здесь и далее данным символом обозначены лекарственные средства, не зарегистрированное в Российской Федерации.

- Иммуностимуляторы/иммуномодуляторы с неуточненным механизмом действия (препараты эхинацеи, гомеопатические препараты и т.д.).

Ниже мы подробнее остановимся на некоторых основных группах иммуностимуляторов.

Иммуностимуляторы микробного происхождения, как правило, являются активаторами врожденного иммунитета и оказывают свой эффект путем активации паттернраспознающих рецепторов на клетках врожденной иммунной системы. Микробные иммуностимуляторы условно можно разделить на три поколения. Первым препаратом, разрешенным в начале 1950-х годов в США и странах Европы для медицинского применения в качестве иммуностимулятора, была вакцина БЦЖ, обладающая выраженной способностью усиливать факторы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. В то время главными задачами в применении БЦЖ как иммуностимулятора были активация противоопухолевого иммунитета и лечение злокачественных заболеваний. Решить эти задачи с помощью БЦЖ не удалось. Исключением был рак мочевого пузыря, при котором внутрипузырное введение БЦЖ дает выраженный клинический эффект. К микробным препаратам I поколения можно также отнести такие лекарственные средства, как Пирогенал♠ и продигиозан℘, представляющие собой полисахариды бактериального происхождения. Их достаточно широко использовали в клинической практике для стимуляции противобактериального иммунитета. В настоящее время Пирогенал♠ и продигиозан℘ применяют редко из-за их высокой пирогенности и других побочных эффектов.

К микробным препаратам II поколения относятся лизаты бактерий (Бронхо-мунал♠, Бронхо-ваксом♠, ИРС 19♠, Имудон♠) и содержащий рибосомы основных возбудителей респираторных инфекций *(Klebsiella pneumoniae, Streptococcus pneumoniae, S. pyogenes, Haemophilus influezae)* препарат Рибомунил♠. Эти препараты имеют двойное назначение: специфическое (вакцинирующее) и неспецифическое (иммуностимулирующее). Для усиления иммуностимулирующего эффекта в состав Рибомунила♠ включен пептидогликан клеточной стенки *K. pneumoniae.* Медицинское применение экстрактов бактерий в качестве иммуностимуляторов разрешено и в странах Западной Европы, например пицибанил℘ — лиофилизированный препарат слабовирулентного штамма *S. pyogenes,* биостим℘ — экстракт очищенных гликопротеинов из *K. Pneumoniae.*

При изучении различных клеточных компонентов БЦЖ было установлено, что наибольшим иммуностимулирующим эффектом обладал мурамилдипептид (МДП), минимальный компонент пептидогликана клеточной стенки бактерий. Такие структуры присутствуют в составе пептидогликанов всех известных грамположительных и грамотрицательных бактерий. В силу высокой пирогенности МДП не нашел применения в клинической практике. В России и за рубежом были синтезированы его аналоги, сохраняющие иммуностимулирующие свойства, но не обладающие пирогенной активностью. Таким препаратом считается Ликопид♠, который можно отнести к микробным препаратам III поколения. Он состоит из естественного дисахарида глюкозаминилмурамила и присоединенного к нему синтетического дипептида L-аланил-D-изоглютамина. Препараты мурамилпептидного ряда разрабатываются и в зарубежных странах. В Японии разрешен к медицин-

скому применению ромуртид℘, представляющий собой МДП, к которому через аминокислоту лизин присоединена стеариновая кислота. Основное назначение ромуртида℘ — восстановление лейкопоэза и иммунитета после радио- и химиотерапии у онкологических больных. Одобрен к применению при остеосаркоме препарат мифамуртид (Мепакт℘). Все эти препараты являются агонистами внутриклеточного паттернраспознающего рецептора NOD2, широко представленного в клетках врожденного иммунитета, а также в клетках Панета — специализированных клетках кишечного эпителия, вырабатывающих антимикробные пептиды.

Иммуномодуляторы эндогенного происхождения можно условно разделить на иммунорегуляторные пептиды и цитокины. Как известно, центральными органами иммунитета служат тимус и костный мозг, регулирующие развитие клеточного и гуморального иммунного ответа соответственно. Группа российских ученых под руководством академика Р.В. Петрова использовала эти органы для выделения иммунорегуляторных пептидов с целью создания лекарственных препаратов, восстанавливающих клеточный и гуморальный иммунитет. Толчком к созданию подобных препаратов стало открытие нового класса биологически активных соединений пептидных гормонов тимуса, к которым относится семейство тимозинов, тимопоэтинов и сывороточный тимический фактор тимулин. Эти пептиды при поступлении в кровь оказывают влияние на всю периферическую иммунную систему, стимулируя рост и пролиферацию лимфоидных клеток.

В России родоначальник тимических препаратов I поколения — тимуса экстракт (Тактивин♠), представляющий комплекс пептидов, экстрагированных из тимуса крупного рогатого скота. К препаратам, содержащим комплекс тимических пептидов, относят также тимуса экстракт (Тималин♠), тимоптин℘ и другие; к препаратам, представляющим экстракты тимуса, — тимостимулин℘, вилозен℘. Преимуществом тимуса экстракта (Тактивина♠) считается присутствие в нем тимического гормона α1-тимозина. Иммуномодуляторы, являющиеся пептидными экстрактами тимуса, разрешены к медицинскому применению в странах Западной Европы: тимостимулин℘, тимомодулин℘, тимуровак℘. Клиническая эффективность тимических препаратов I поколения не вызывает сомнения, но у них есть один недостаток: они представляют собой неразделенную смесь биологически активных пептидов и их достаточно трудно стандартизовать. Прогресс в области лекарственных средств тимического происхождения шел по линии создания препаратов II и III поколения, представляющих собой синтетические аналоги естественных гормонов тимуса: α1-тимозина и тимопоэтина или фрагментов этих гормонов, обладающих биологической активностью. Последнее направление оказалось наиболее продуктивным, особенно в отношении тимопоэтина. На основе одного из фрагментов тимопоэтина создан препарат тимопентин℘, получивший на Западе разрешение на медицинское применение. В России разрешен для медицинского применения синтетический гексапептид, включающий 32–36 аминокислотных остатков активного центра тимопоэтина, — аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин (Имунофан♠).

Другим направлением в создании синтетических тимических препаратов стал анализ активных начал комплекса пептидов и экстрактов из тимуса. Так, при изучении состава лекарственного препарата тимуса экстракт (Тималина♠)

был выявлен дипептид с выраженной иммунотропной активностью, состоящий из триптофана и глютамина, ставший основой для создания синтетического препарата альфа-глутамил-триптофана (Тимогена♠). Синтетическим препаратом, напоминающим Тимоген♠, считается гамма-D-глутамил-триптофан (Бестим♠), состоящий из таких же аминокислот. Отличие Бестима♠ от Тимогена♠ заключается в наличии у первого γ-пептидной связи и присутствии не L-, а D-глютамина. Эти изменения привели к увеличению удельной биологической активности Бестима♠ в тесте стимуляции дифференцировки костномозговых предшественников лимфоцитов.

Родоначальник препаратов костномозгового происхождения — миелопид℘, представляющий комплекс биорегуляторных медиаторов — миелопептидов (МП) с молекулярной массой 500–3000 дальтон, продуцируемых клетками костного мозга свиней. В настоящее время установлено, что в его состав входит шесть МП, каждый из которых обладает определенным биологическим эффектом. Первоначально предполагалось, что препараты из костного мозга будут обладать преимущественным эффектом на развитие гуморального иммунитета. В дальнейшем было установлено, что различные МП оказывают эффект на разные звенья иммунной системы. Так, МП-1 повышает функциональную активность Т-хелперов, МП-2 обладает способностью подавлять пролиферацию злокачественных клеток и существенно снижает способность опухолевых клеток продуцировать токсические субстанции, МП-3 стимулирует фагоцитарную активность лейкоцитов, МП-4 оказывает влияние на дифференцировку стволовых клеток, способствуя их более быстрому созреванию. Аминокислотная последовательность всех МП полностью расшифрована, что служит базой для разработки новых синтетических препаратов костномозгового происхождения. Созданы препарат серамил℘ на основе МП-3 с антибактериальным эффектом и препарат бивален℘ на основе МП-2 с противоопухолевым эффектом.

Регуляция развившегося иммунного ответа осуществляется цитокинами — гликопротеинами, которые вырабатываются различными клетками иммунной системы. Эти молекулы служат основой для создания большой группы как естественных, так и рекомбинантных иммуномодулирующих препаратов. К первой группе относятся интерферон альфа (Лейкинферон♠) и Суперлимф♠, ко второй группе — интерлейкин-1 бета (Беталейкин♠), интерлейкин-2 (Ронколейкин♠), молграмостим. Как отмечено выше, естественные иммуномодуляторы-цитокины к настоящему времени почти полностью вытеснены рекомбинантными аналогами.

Интерферон альфа (Лейкинферон♠) представляет собой комплекс цитокинов 1-й фазы иммунного ответа в их естественном соотношении, выработка которых индуцируется *in vitro* вакцинным штаммом вируса болезни Ньюкасла в лейкомассе здоровых доноров. Препарат содержит ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор ингибиции миграции МФ (МИФ), ФНО-α, комплекс интерферонов-α.

Суперлимф♠ представляет собой также комплекс естественных цитокинов, продуцируемых *in vitro* при индукции мононуклеаров периферической крови свиней Т-митогеном — фитогемагглютинином. Препарат содержит ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО, фактор, ингибирующий миграцию фагоцитов, трансформирующий фактор роста β. Суперлимф♠ предназначен прежде всего для местного применения и считается практически первым

цитокиновым препаратом для локальной иммунокоррекции. Интерлейкин-2 (Ронколейкин♠) — лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-2, одного из центральных регуляторных цитокинов иммунной системы человека. Препарат получают с помощью методов иммунной биотехнологии из клеток-продуцентов — рекомбинантного штамма непатогенных пекарских дрожжей, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого ИЛ-2. Интерлейкин-1 бета (Беталейкин♠) — лекарственная форма рекомбинантного ИЛ-1β, играющего важную роль в активации факторов врожденного иммунитета, а также в развитии воспаления и первых этапов иммунного ответа. Препарат получают с помощью методов иммунной биотехнологии из клеток рекомбинантного штамма кишечной палочки, в генетический аппарат которых встроен ген человеческого ИЛ-1β.

Для активации деятельности клеток костного мозга и стимуляции лейкопоэза был разрешен к медицинскому применению нуклеинат натрия. Этот препарат представляет собой натриевую соль нуклеиновой кислоты, полученную гидролизом и дальнейшей очисткой из дрожжей. Препарат содержит большое количество предшественников нуклеиновых кислот и способствует росту и размножению практически всех делящихся клеток. В дальнейшем было выявлено, что нуклеинат натрия обладает способностью стимулировать факторы как врожденного, так и приобретенного иммунитета. Это вполне естественно, так как развитие иммунного ответа связано с активной пролиферацией Т- и В-лимфоцитов. Нуклеинат натрия — первый препарат в своей группе, получивший разрешение на медицинское применение не только как стимулятор лейкопоэза, но и как стимулятор иммунитета. К препаратам этого ряда относится Деринат♠ (натриевая соль нативной ДНК, выделенной из молок осетровых рыб), полудан℘ (высокоочищенная смесь натриевых солей ДНК и РНК, также получаемых из молок осетровых рыб), рибонуклеат натрия (Ридостин♠) — препарат РНК, выделенной из пекарских дрожжей. На основе нуклеиновых кислот разработан ряд синтетических препаратов, например Полудан♠ — биосинтетический полирибонуклеотидный комплекс полиадениловой и полиуридиловой кислот в эквимолярных соотношениях. Условно к данной группе препаратов можно отнести инозин пранобекс (Изопринозин♠) — комплекс инозина с 4-ацетиламидобензойной кислотой, диоксометилтетрагидропиримидин (Метилурацил♠) и инозин (Рибоксин♠) — комплексное соединение, состоящее из гипоксантин-рибозида. За рубежом некоторые синтетические препараты имеют разрешение на медицинское применение в качестве иммуностимуляторов: упоминавшийся ранее инозин пранобекс и Полудан♠. Все препараты из группы нуклеиновых кислот служат выраженными индукторами ИФН. В то же время следует иметь в виду, что синтетические и естественные препараты нуклеиновых кислот, содержащие предшественники для ДНК и РНК, индуцируют рост и размножение как эукариотических, так и прокариотических клеток. Так, для нуклеината натрия показана возможность стимуляции роста и размножения бактерий.

В настоящее время за рубежом для стимуляции иммунитета достаточно широко используются препараты растительного происхождения, в частности различные производные эхинацеи пурпурной. Некоторые из этих препаратов зарегистрированы в России как иммуностимуляторы: эхинацеи пурпурной

травы сок (Иммунал♠), эхинацинликвидум℘, Эхинацея композитум СН♠, эхинацеи узколистной экстракт (Эхинацея♠). Мы полагаем, что препараты подобного рода более целесообразно относить к пищевым добавкам или адаптогенам типа корня женьшеня, элеутерококка, пантокрина и др. Все эти соединения в той или иной степени обладают иммуностимулирующим эффектом, но вряд ли их можно отнести к лекарственным средствам, обладающим селективным действием на иммунную систему человека.

Группу иммуномодуляторов, не имеющих аналогов в живой природе, можно подразделить на две подгруппы: низкомолекулярные и высокомолекулярные иммуномодуляторы. К первым относится ряд известных лекарственных средств, дополнительно обладающих и иммунотропной активностью. Родоначальник таких препаратов — левамизол (Декарис♠) — фенилимидотиазол, известное противоглистное средство, у которого впоследствии были выявлены выраженные иммуностимулирующие свойства. Левамизол, так же как и БЦЖ, — одно из первых лекарственных средств, разрешенных к медицинскому применению в США и странах Западной Европы в качестве иммуностимулятора. Близким по химической структуре к левамизолу считается бендазол (Дибазол♠) — производное имидазола, который обладает некоторыми иммуностимулирующими свойствами. Это может быть, по всей видимости, основанием для некоторых исследователей рекомендовать бендазол (Дибазол♠) в качестве профилактического средства при гриппе и других респираторных инфекциях. Однако профилактическое применение этого препарата необоснованно, так как не было проведено плацебо-контролируемых исследований по изучению способности бендазола (Дибазола♠) снижать развитие респираторных инфекций. Интересный препарат данной подгруппы — диуцифон℘, который первоначально создавался как противотуберкулезное и противолепрозное средство. Производные сульфоновой кислоты, основы этого препарата, обладают выраженными антимикобактериальными свойствами. Присоединение к этой кислоте Метилурацила♠ не понизило ее антибактериального эффекта, но привело к появлению у препарата иммуностимулирующей активности. Создание лекарственных средств, сочетающих антимикробные и иммуностимулирующие свойства, — очень перспективное направление в учении об иммуномодуляторах. Некоторые антибиотики последнего поколения [спирамицин (Ровамицин♠), рокситромицин (Рулид♠) и др.] обладают способностью стимулировать фагоцитоз и индуцировать синтез некоторых цитокинов. Другим перспективным лекарственным средством из подгруппы низкомолекулярных иммуномодуляторов считается производное фталгидразидагалавит℘. Особенность этого препарата — наличие, помимо иммуномодулирующих, выраженных противовоспалительных свойств. К подгруппе низкомолекулярных иммуномодуляторов относят три синтетических олигопептида: Гепон♠, глутамил-цистеинил-глицин динатрия (Глутоксим♠) и Аллоферон♠. Гепон♠ — олигопептид, состоящий из 14 аминокислот *Thr-Glu-Lys-Lys-Arg-Arg-Glu-Thr-Val-Glu-Arg-Glu-Lys-Glu*, особенность которого заключается в наличии, помимо иммуномодулирующих, выраженных противовирусных свойств.

К высокомолекулярным химически чистым иммуномодуляторам, полученным с помощью направленного химического синтеза, относится препарат азоксимера бромид (Полиоксидоний♠) — N-оксидированное производное полиэти-

ленпиперазина с молекулярной массой около 100 кДа. По своему химическому строению азоксимера бромид (Полиоксидоний♠) близок к веществам природного происхождения; N-оксидные группировки, имеющиеся в препарате, широко встречаются в организме человека, поскольку через образование N-оксидов происходит метаболизм азотистых соединений. Препарат обладает широким спектром фармакологического воздействия на организм: иммуномодулирующим, детоксицирующим, антиоксидантным и мембранопротекторным.

К лекарственным средствам, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами, следует отнести интерфероны и индукторы интерферонов (табл. 2-1). Мы относим их к препаратам с преимущественной активностью в отношении врожденной иммунной системы. Их главный фармакологический эффект — противовирусный. Однако ИФН как составная часть общей цитокиновой сети организма — иммунорегуляторные молекулы, оказывающие действие на все клетки иммунной системы.

Таблица 2-1

Интерфероны и индукторы интерферонов

Группа	Название препарата	Состав
Интерфероны	Интерферон альфа (Интерферон лейкоцитарный человеческий♠)	Лейкоцитарный интерферон из донорской крови человека
	Интерферон альфа-2b (Реальдирон♠)	Рекомбинантный ИФН-α-2b
	Интерферон альфа-2b (Интрон А♠)	Рекомбинантный ИФН-α-2b
	Интерферон альфа-2b (Реаферон ЕС♠), Интерферон альфа-2b (Виферон♠)	Рекомбинантный ИФН-α-2b
	Интерферон альфа-2a (Роферон А♠)	Рекомбинантный ИФН-α-2b
	Интерферон бета-1b (Бетаферон♠)	Рекомбинантный ИФН-β-1b
	Интерферон альфа-2b (Виферон♠)	Рекомбинантный ИФН-α-2b, витамин Е, аскорбиновая кислота
Индукторы интерферонов	Тилорон (Амиксин♠)	2,7-Бис(этиламино)этокси-флуорена-9-дигидрохлорид
	Умифеновир (Арбидол♠)	Этилового эфира 6-бром-5-гидрокси-1-метил-4-диметиламинометил-2-фенилметилиндол-3-карбоновой кислоты гидрохлорид
	Меглюмина акридонацетат (Циклоферон♠)	Соль акридонуксусной кислоты и N-метилглюкамина
	Оксодигидроакридинилацетат натрия (Неовир♠)	2-(9-оксо,10-дигидроакридин-10-ил) ацетат натрия
	Гозалидон℘, мегосин℘, Кагоцел♠, саврац℘, рагосин℘	Полифенолы растительного происхождения
	Тилорон	2,7-Бис[2-(диэтиламино) этокси]-9Н-флуорен-9-она дигидрохлорид
	Ингавирин♠	Имидазалилэтанамидпентадионовая кислота

Например, ИФН-α и ФНО, синтезируемые на первых этапах иммунного ответа, считаются мощными активаторами NK-клеток, служащих, в свою очередь, главным источником продукции ИФН-γ, задолго до начала его синтеза Т-лимфоцитами. Можно привести много других примеров иммуномодулирующего действия ИФН. Именно поэтому все ИФН и их индукторы — противовирусные и иммуномодулирующие препараты. Сильными индукторами ИФН служат также нуклеиновые кислоты и их различные производные, особенно Полудан♠ и рибонуклеат натрия (Ридостин♠).

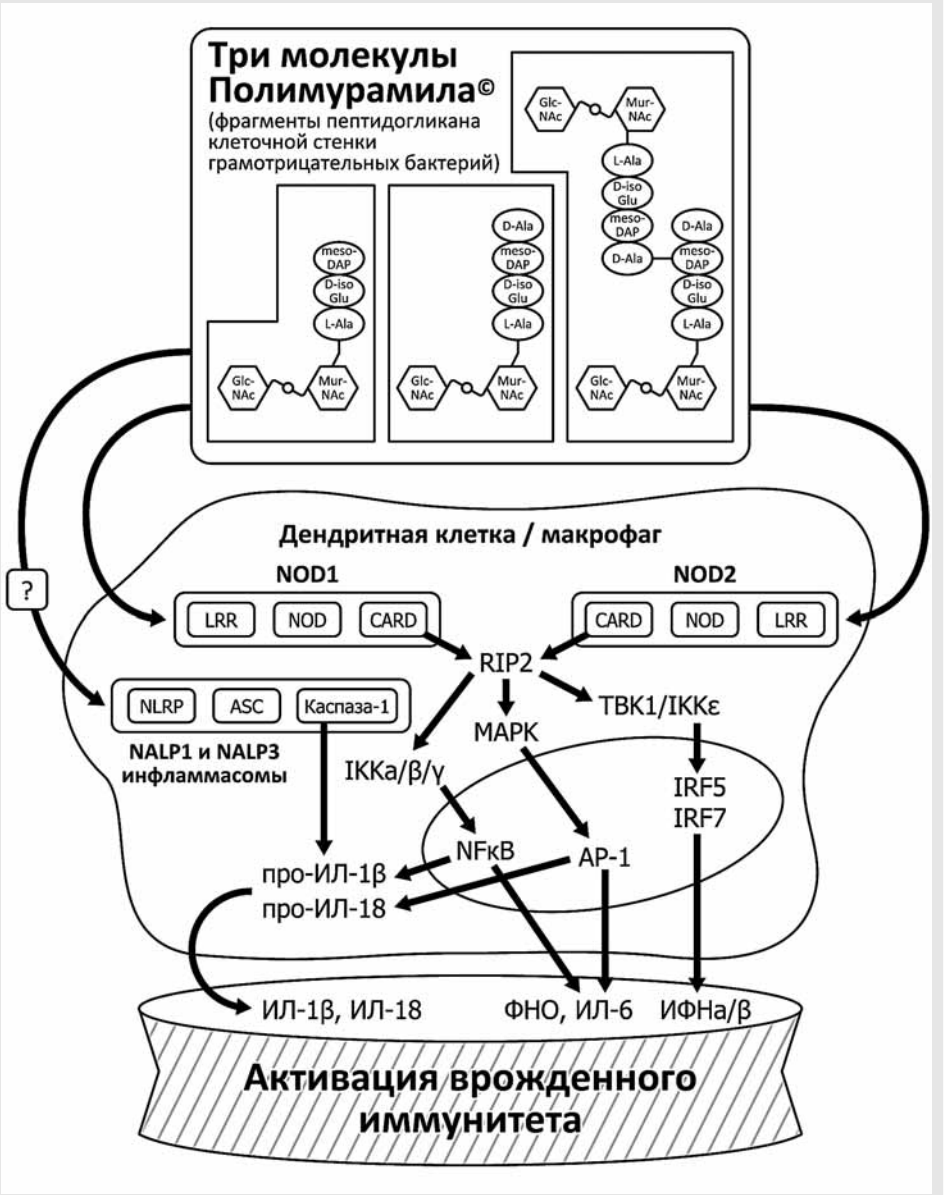
К лекарственным средствам, обладающим иммуномодулирующими свойствами, относятся препараты иммуноглобулинов: иммуноглобулин человека нормальный (Интраглобин♠, Октагам♠, Пентаглобин♠, Сандоглобулин℘ и др.). Однако их главное применение — заместительная терапия, и они относятся к группе жизненно необходимых лекарственных средств.

Высокоэффективный отечественный иммуномодулятор нового поколения

Полимурамил® (ЛП-002069 от 16 мая 2013 г.) — природный иммуномодулятор бактериального происхождения, разработан биотехнологической компанией ООО «КОРУС ФАРМ», занимающейся созданием инновационных лекарственных препаратов мурамилпептидного ряда, в партнерстве с ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА России при поддержке Минпромторга России в рамках Федеральной целевой программы Фарма-2020.

Полимурамил®, в отличие от большинства существующих препаратов природного происхождения, представляет строго стандартизованную и полностью охарактеризованную композицию трех фрагментов пептидогликана клеточной стенки грамотрицательной бактерии. При производстве Полимурамила® применяются самые современные высокотехнологичные методы очистки и контроля.

Полимурамил® содержит мурамилпептидные компоненты, в состав которых входит мезо-диаминопимелиновая кислота, из-за наличия которой Полимурамил® является мощным агонистом внутриклеточных рецепторов NOD1 и NOD2, тогда как синтетические и полусинтетические препараты предыдущего поколения (например, ГМДП) активируют только NOD2. Химический синтез мурамилпептидных молекул, включающих мезо-диаминопимелиновую кислоту, в настоящее время не представляется возможным.



Полимурамил® является активатором врожденной иммунной системы, стимулирующим бактерицидную активность лейкоцитов и выработку цитокинов и хемокинов макрофагами и дендритными клетками. Препарат повышает функциональную активность естественных киллеров, играющих важную роль в противовирусном и противоопухолевом иммунитете. Кроме того, усиливает синтез иммуноглобулинов A и G, нормализует уровень иммуноглобулинов E в сыворотке крови при их исходно повышенном содержании.

Результаты сравнительных исследований, проведенных в 15-ти клинических центрах 10-ти регионов России, демонстрируют, как высокую клиническую и иммунокорригирующую эффективность препарата, так и его безопасность.

Перечень показаний, включенных в инструкцию по медицинскому использованию препарата, охватывает следующие часто встречающиеся в практике дерматовенеролога, клинического иммунолога и хирурга заболевания и патологические состояния: вторичные иммунодефициты, проявляющиеся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов кожи, мягких тканей; острые и хронические пиодермии, остиофолликулит, сикоз, глубокий фолликулит, карбункулы, гидраденит, фурункулез, абсцессы, импетиго, а также хирургические инфекции, в том числе послеоперационные гнойно-септические осложнения.

Получен положительный опыт использования Полимурамила® у больных сахарным диабетом с длительно незаживающими ранами и пациентов с инфицированными формами аллергодерматозов. В комбинации с антибиотиками существенно ускоряет регрессию гнойных осложнений самых разных хирургических вмешательств.

Многообещающими являются данные экспериментальных исследований, направленных на изучение возможности применения Полимурамила® в качестве средства для лечения ОРВИ, гриппа, а также как корректора иммунных и гематологических нарушений, вызванных цитостатиками, на моделях опухолей *in vivo*.

Доктор медицинских наук, профессор кафедры клинической иммунологии и аллергологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова О.В. Калюжин: «Регистрация инъекционного иммуномодулятора Полимурамил® с детально изученными молекулярными механизмами действия — продукт оперативного практического внедрения достижений науки XXI века.

Действие Полимурамила® на организм весьма физиологично. В естественных условиях мурамилпептиды в пикограммовых концентрациях постоянно попадают в кровь и ткани организма в результате распада клеточных стенок резидентных и транзиторных бактерий, в первую очередь из ЖКТ, и, вероятно, являются одними из древних сигнальных молекул микробиоты, обеспечивающих гомеостаз хозяина.

Недавно открыто и детально охарактеризовано стойкое повышение сопротивляемости различным инфекциям после воздействия некоторых микробных сигналов. Это состояние, связанное с эпигенетическим репрограммированием клеток врожденного иммунитета, получило название «тренированного иммунитета». Ключевыми рецепторами, отвечающими за индукцию такого состояния, оказались NOD-подобные рецепторы — молекулярные мишени действия компонентов Полимурамила®. В свете феномена тренированного иммунитета объясняется не только терапевтическая активность Полимурамила®, но и возможность индукции длительной ремиссии у больных. Бесспорно, создание Полимурамила® является событием мирового уровня, весьма значимым как с научной, так и с практической точки зрения. Этот агонист рецепторов NOD1 и NOD2 заслуживает более широкого использования врачами различных специальностей».

Производством инъекционной формы препарата ООО «КОРУС ФАРМ» Полимурамила® на контрактной основе занимается компания ЗАО НПК «Комбиотех», работающая по самым высоким стандартам качества, что подтверждено сертификатами соответствия GMP EC, ISO 9001:2008, DAS Certification, http://www.combiotech.com/documents.htm

С действующей Инструкцией по медицинскому применению Полимурамила®, результатами клинических исследований, статьями, отзывами специалистов, адресами аптек вы можете ознакомиться на сайтах:

www.coruspharma.ru,
www.polimuramil.ru
Москва, ул. Ватутина, 18
coruspharm@gmail.com
8 495 440 17 57 секретарь

КОРУС ФАРМ

На правах рекламы

Подписано в печать 14.09.2017. Формат 70×100 $^{1}/_{16}$.
Бумага офсетная. Печать офсетная. Объем 0,96 усл. печ. л.
Тираж 2000 экз. Заказ №44.

ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа».
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4.
Тел.: 8 (495) 921-39-07.
E-mail: info@geotar.ru, http://www.geotar.ru.

Отпечатано в ООО «Центр полиграфических услуг «Радуга».
115280, г. Москва, ул. Автозаводская, 25.