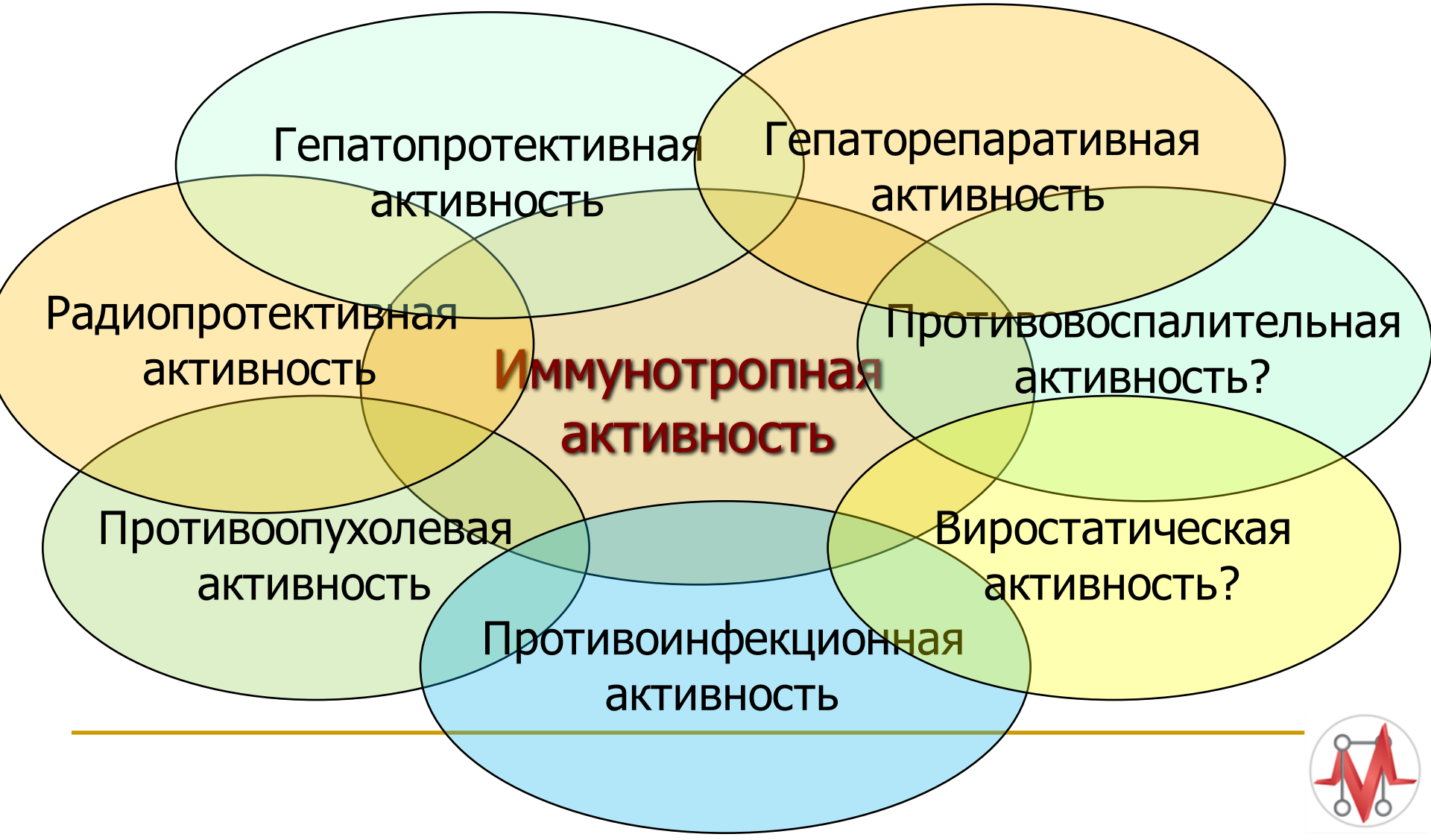
Полимурамил: от клинических исследований к новым сферам применения

Доктор мед. наук, профессор
Калюжин Олег Витальевич

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова

Кафедра клинической иммунологии и аллергологии

Основные сферы фармакологической активности мурамилпептидов



Инновационный препарат Полимурамил– продукт мозгового штурма, оперативного практического внедрения последних достижений науки, стремительного решения технологических задач и административных проблем

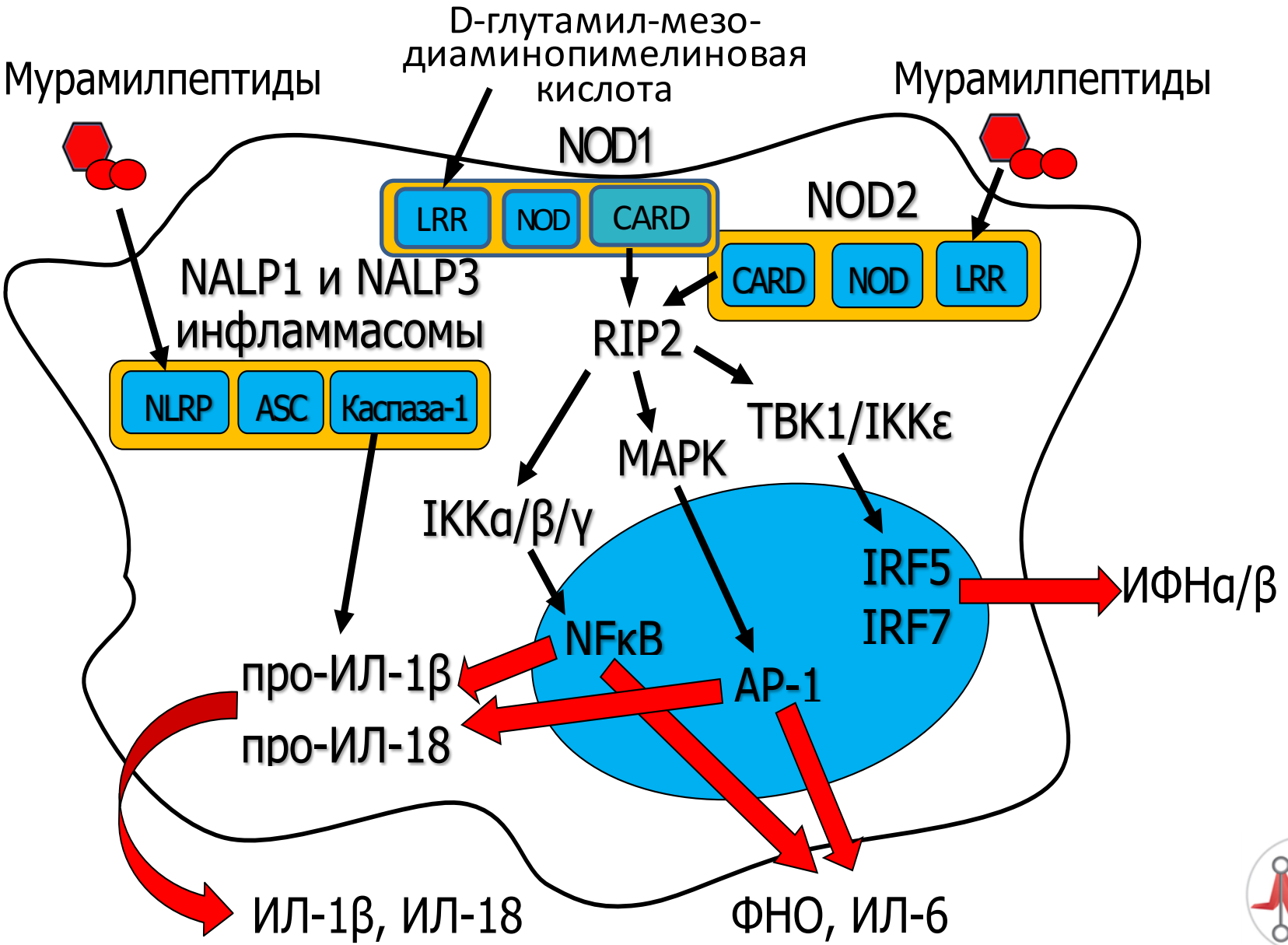
2003 год – открытие роли рецепторов NOD2 как внутриклеточных сенсоров мурамилдипептида[1,2]

2003 год – открытие роли рецепторов NOD1 как цитоплазматических сенсоров D-глутамил-мезо-диаминопимелиновой кислоты[3,4]

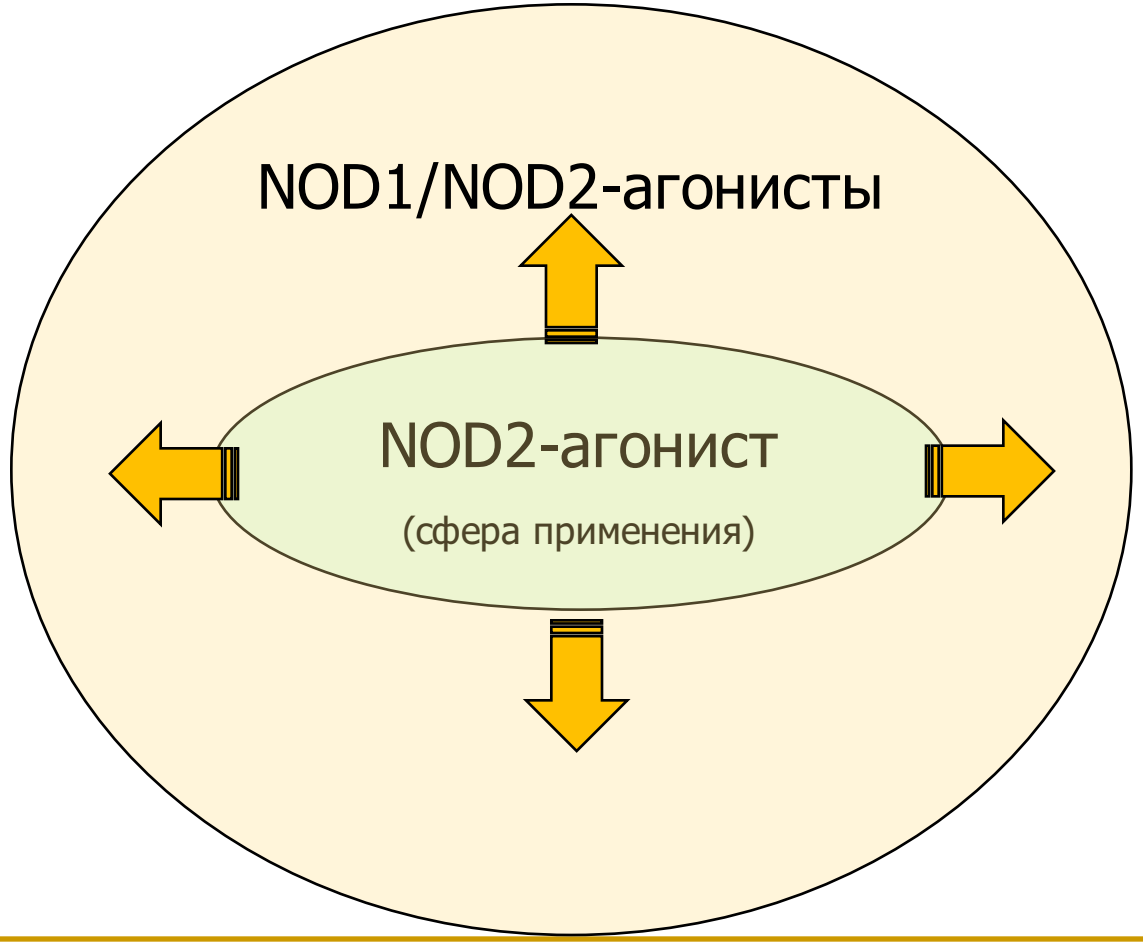
16.05.13 – государственная регистрация Полимурамила – агониста NOD1 и NOD2 – как иммунотропного лекарственного средства!!!

[1]Girardin S.E. et al. Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. J Biol Chem 2003;278:8869–8872.
[2]Inohara N. et al. Host recognition of bacterial muramyl dipeptide mediated through NOD2. Implications for Crohn's disease. J Biol Chem 2003;278:5509–5512.
[3]Girardin S.E. et al. Nod1 detects a unique muropeptide from gram-negative bacterial peptidoglycan. Science. 2003 Jun 6;300(5625):1584-7.
[4]Chamaillard M. et al. An essential role for NOD1 in host recognition of bacterial peptidoglycan containing diaminopimelic acid // Nat Immunol. 2003 Jul; 4 (7): 702-707.

Механизмы действия мурамилпептидов: синергизм NOD1- и NOD2-агонистов



Потенциал для расширения сферы клинического применения мурамилпептидов (NOD2-агонистов) при введении в структуру их молекул компонента, дополнительно стимулирующего рецепторы NOD1



II/III ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ПОЛИМУРАМИЛА (ПМ) ПРИ ГНОЙНОЙ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ: плацебо-контролируемое рандомизированное двухцентровое клиническое испытание*

Исследование проведено на базе ГКБ №15 им. О.М.Филатова г. Москвы и кафедры факультетской хирургии с курсом анестезиологии и реаниматологии Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И.П.Павлова.

В исследование включали лиц обоего пола в возрасте 18-75 лет с гнойно-некротическими процессами II-IV степени по Wagner (абсцессы, флегмоны, фурункулы, карбункулы), с температурой тела >38ºС, местными клиническими признаками воспаления и лабораторными признаками воспаления и инфекции (лейкоцитоз в крови $>10\times10^9$ кл/л, СОЭ >15 мм/ч, выявление бактерий в мазках по Граму).

*М.В.Пащенков и соавт. // ИММУНОЛОГИЯ. – 2012. – № 4. – С. 199-203.

Рандомизация больных с гнойной хирургической инфекцией

60 включенных в исследование больных рандомизировали на две группы по 30 человек:

- В 1-й группе (основной) больные получали ПМ по 200 мкг в/м 1 раз в сутки в течение 5 сут в сочетании с базисной терапией (оперативное лечение гнойного очага, системная антибактериальная терапия, перевязки с антисептическими растворами и мазью Левомеколь);
- Во 2-й группе (контроль) проводили только базисную терапию.

М.В.Пащенков и соавт. // ИММУНОЛОГИЯ. – 2012. – № 4. – С. 199-203.

Критерии оценки общей эффективности лечения

Общую эффективность терапии оценивали по 3-балльной шкале:

1) хороший эффект — полное выздоровление — исчезновение клинических признаков и разрешение очагов поражения более чем на 75%;

2) удовлетворительный эффект — улучшение — исчезновение клинических признаков и разрешение очагов поражения менее чем на 50%;

3) отсутствие эффекта — исчезновение клинических признаков и разрешение очагов поражения менее чем на 25%.

М.В.Пащенков и соавт. // ИММУНОЛОГИЯ. – 2012. – № 4. – С. 199-203.

Общая эффективность лечения

Эффект	Полимурамил (n=30)		Контроль (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%
Хороший	25	83	17	57
Удовлетво-рительный	5	17	10	33
Отсутствует	0	0	3	10
Итого	30	100	30	100

Примечание: * — p=0,045 в тесте χ2 для таблицы 3×2.

М.В.Пащенков и соавт. // ИММУНОЛОГИЯ. – 2012. – № 4. – С. 199-203.

Полимурамил потенцирует эффективность стандартного лечения хирургических инфекций

Показатель	Полимурамил	Контроль
Срок нормализации температуры, сутки	5,4 ± 1,9*	7,3 ± 2,5
Срок антибактериальной терапии, сутки	13,2 ± 3,4	14,2 ± 4,3
Количество койко-дней	14,6 ± 7,1	16,5 ± 8,4

Примечание: * — $p<0,01$ (t-тест Стьюдента в модификации Уэлча).

М.В.Пащенков и соавт. // ИММУНОЛОГИЯ. – 2012. – № 4. – С. 199-203.

Показания к применению Полимурамила:

Полимурамил применяется у взрослых одновременно с антибактериальными препаратами в комплексной терапии:

— вторичных иммунодефицитных состояний, проявляющихся в виде хронических, вялотекущих, рецидивирующих инфекционно-воспалительных процессов кожи, мягких тканей;

— острых и хронических пиодермий, остеофолликулита, сикоза, глубокого фолликулита, карбункула, гидраденита, фурункулеза, абсцессов, импетиго;

— осложненных вторичной инфекцией дерматозов (атопического дерматита, экземы);

— для лечения и профилактики хирургических инфекций, в т.ч. гнойно-септических осложнений.

Полимурамил
NOD1
NOD2
Текущие показания

Взгляд на Полимурамил через призму феномена «тренированного иммунитета»

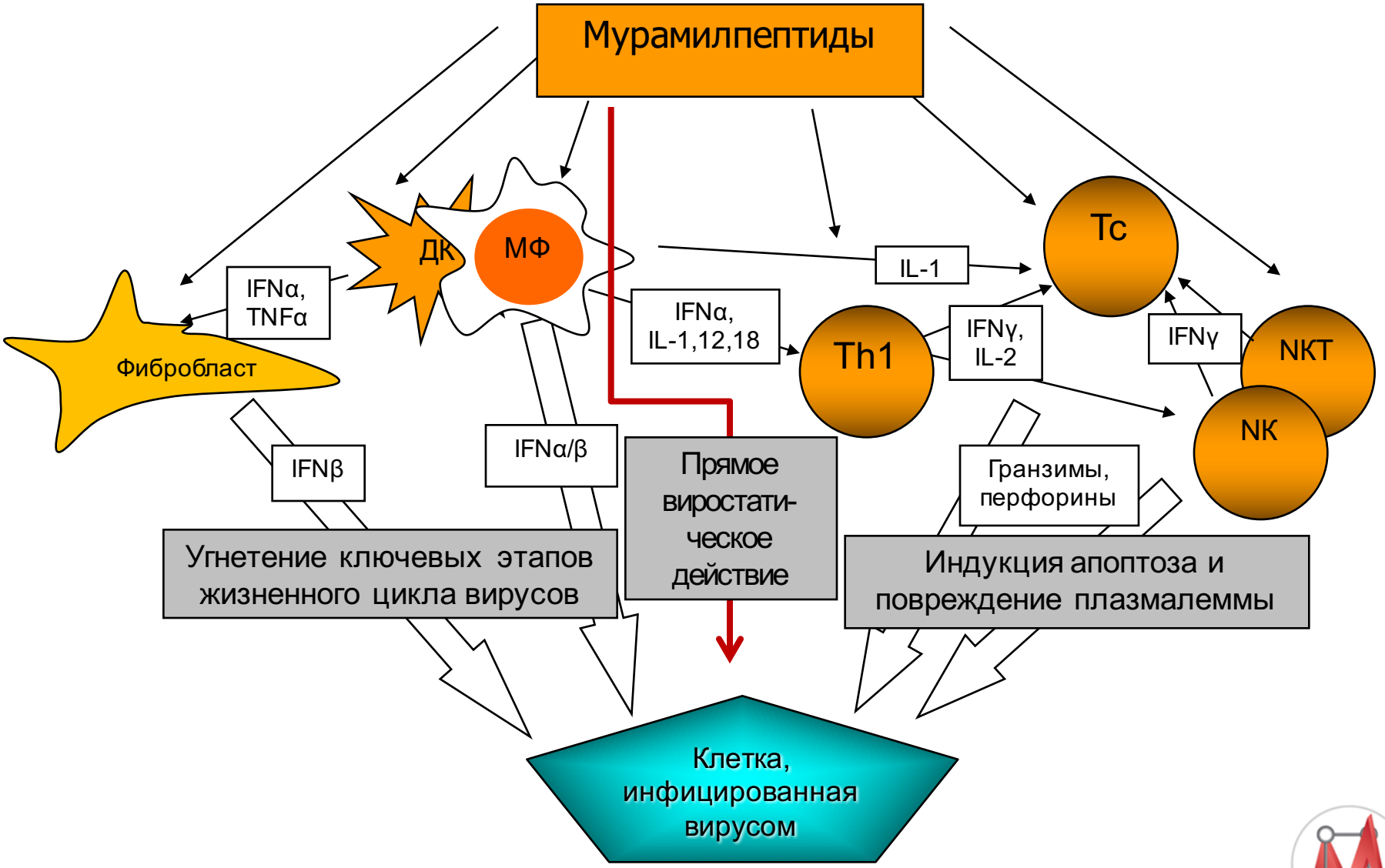
Вызванное предварительными контактами с патогенами, а точнее с их молекулярными паттернами, стойкое повышение врожденной иммунной защиты в отношении широкого спектра патогенов получило название «тренированного иммунитета»[1]. Состояние тренированного иммунитета обусловлено эпигенетическим перепрограммированием клеток-эффекторов врожденного иммунитета.

В рамках этого феномена можно объяснить не только терапевтическую активность, но и продолжительную профилактическую эффективность некоторых средств неспецифического укрепления противоинфекционной защиты в отношении возбудителей инфекций.

Доказано, что NOD-зависимые сигналы – один из важнейших механизмов индукции состояния тренированного иммунитета[2], что может быть использовано для разработки схем применения Полимурамила для сезонной профилактики вирусных и бактериальных респираторных инфекций.

[1]Netea M.G., Quintin J., van der Meer J.W. Trained Immunity: A Memory for Innate Host Defense. Cell Host & Microbe, 2011, v. 9 (5), p. 355-361.
[2]Kleinnijenhuis J. et al. Bacille Calmette-Guerin induces NOD2-dependent nonspecific protection from reinfection via epigenetic reprogramming of monocytes. Proc Natl Acad Sci. 2012

Механизмы противовирусной активности мурамилпептидов



Теоретическое обоснование перспектив применения Полимурамила в комплексном лечении хронического гепатита С

1)Наличие у мурамилпептидов гепатопротективного и гепаторепаративного эффектов.

2) Частичный серотонинэргический агонизм и способность мурамилпептидов индуцировать эндогенный синтез морфина в различных регионах головного мозга и периферических тканях, что позволяло в эксперименте существенно снижать физическую зависимость и выраженность синдрома отмены у животных, длительно получающих морфин (ХГС во многих случаях выявляется у лиц, употребляющих наркотики).

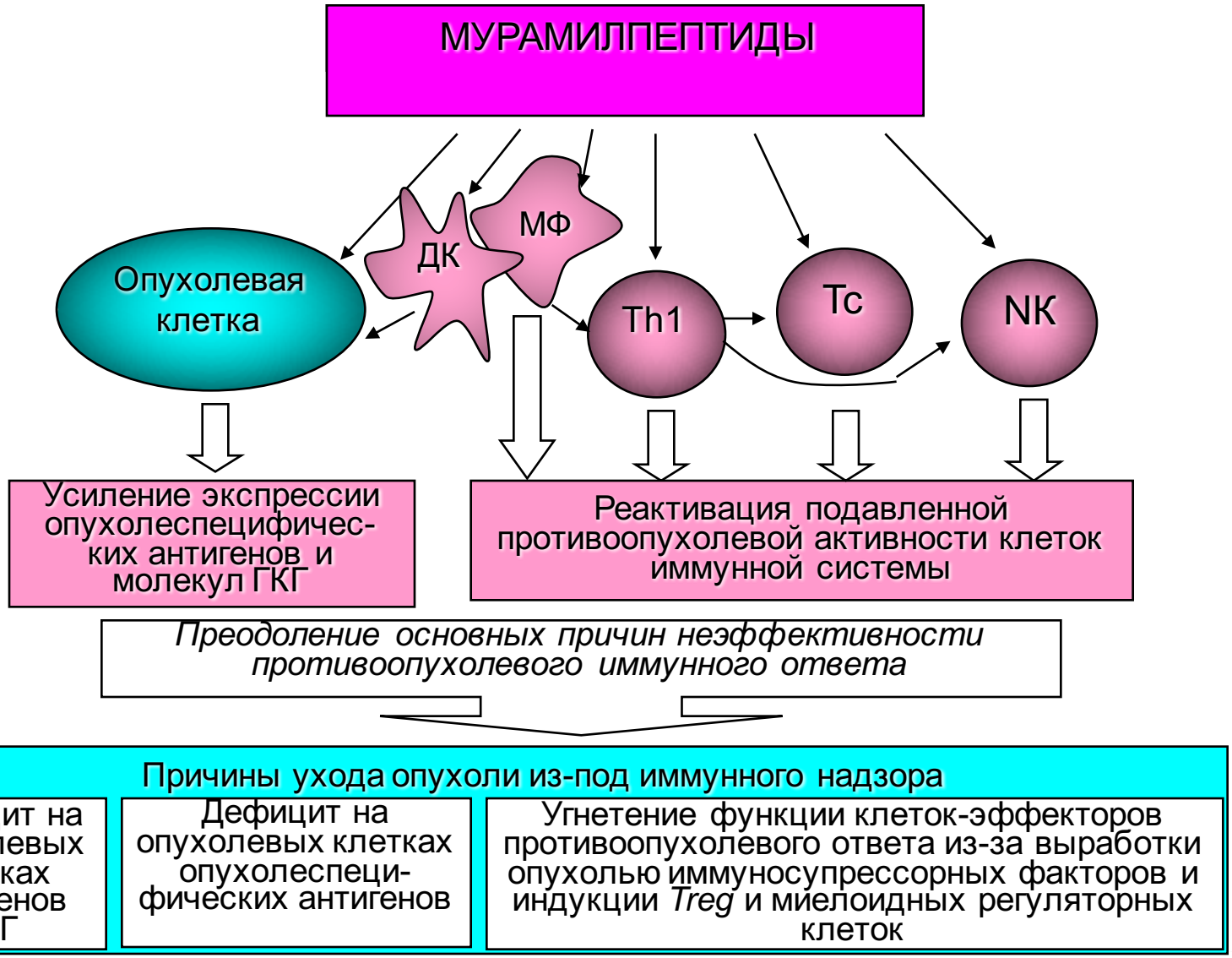
3) Индукция выработки гемопоэтических (ИЛ-3) и колониестимулирующих факторов (Г-КСФ, ГМ-КСФ), что *a priori* снижает угнетающее действие ИФНα и рибавирина на кроветворение

4) Способность мурамилпептидов, в частности Полимурамила, активировать все ключевые клетки-эффекторы противоопухолевого иммунитета, что *a priori* уменьшает риск развития гепатоцеллюлярн карциномы.

Области потенциального использования Полимурамила при инфекционных болезнях

- Неспецифическая профилактика острых инфекционных заболеваний (в т.ч. ОРВИ и гриппа), а также рецидивов хронических вирусных и бактериальных инфекций у здоровых и иммунокомпрометированных лиц
- В качестве адъюванта противоинфекционных вакцин
- Комплексное лечение хронических вирусных заболеваний, в т.ч. вирусных гепатитов, герпесвирусных и папилломавирусных инфекций, ВИЧ-инфекции и др.
- Комплексное лечение хронических бактериальных заболеваний, в т.ч. туберкулеза.
- Профилактика и лечение инфекционных осложнений хирургических вмешательств и травм

Механизмы противоопухолевого действия мурамилпептидов



Области потенциального использования Полимурамила в биотерапии опухолей

- Стимуляция противоопухолевого иммунного ответа как компонент комплексного лечения неопластических заболеваний
- Коррекция гематологических и иммунных нарушений, вызванных лучевой и химиотерапией опухолей
- Профилактика инфекционных осложнений при хирургическом удалении опухолей
- В качестве адъювантов при вакцинотерапии опухолей
- В качестве факторов стимуляции *ex vivo* роста и дифференцировки иммунокомпетентных клеток, предназначенных для адоптивной клеточной терапии (в том числе вакцинотерапии) опухолей

Выводы

- Создание Полимурамила – агониста NOD1 и NOD2 – является событием мирового уровня, весьма значимым как с научной, так и с практической точкой зрения.
- Полимурамил имеет очень высокий потенциал для широкого внедрения в профилактику и лечение многих инфекционных и опухолевых заболеваний.
- С учетом способности Полимурамила воздействовать на две синергичные рецепторно-сигнальные системы (NOD1 и NOD2, *a priori* можно ожидать более высокую эффективность этого препарата в сравнении с другими мурамилпептидами – селективными агонистами NOD2. Кроме того, Полимурамил может быть действенным средством в тех случаях, когда у пациентов имеются генетические дефекты проведения сигналов через один из указанных рецепторов.
- Полимурамил уже сейчас заслуживает пристального внимания врачей различных специальностей для более широкого использования в клинической практике, а также ученых как средство, благодаря которому можно решить многие научно-практические проблемы.

Спасибо за внимание!

©ПОЛИМУРАМИЛ

Владелец регистрационного удостоверения ЛП-002069 от 16.05.2013 лекарственного препарата ПОЛИМУРАМИЛ®