

## Фармакологические эффекты иммуномодуляторов, применяемых при ЛОР заболеваниях

В.В. Юшков, Т.А. Юшкова, А.С. Ларионов  
Пермская государственная фармацевтическая академия

Выбор фармакотерапии при болезнях ЛОР органов обусловлен как этиологическими факторами, так и патогенезом, клиническим проявлением заболеваний и их осложнениями. В У Федеральном руководстве по использованию лекарственных средств (формулярной системе) рекомендованы к использованию в отоларингологии антисептики (фурациллин, перманганат калия), антибиотики (хлорамфеникол, мупироцин, рифампицин, норфлоксацин, цiproфлоксацин, фузафунгин, фрамицетин, анауран, содержащий неомицин+полимиксин+лидокаин), противогрибковые средства (бифоназол, клотримазол, эконазол, хлорнитрофенол, нафтифин), препараты с вяжущим и противовоспалительным действием (алюминия ацетат, се-

ребра протеинат, холина салицилат, дексаметазон, мометазон), адrenomиметики для местного применения (эфедрин, ксилометазон, нафазолин, оксиметазолин, таризолин, виброцил), симпатомиметики для системного применения (колдакт, нурофен стопколд, клариназе-12, ринопронт), антигистаминные препараты (дезлоратидин), муколитики и мукорегуляторы (ацетилцистеин, карбоцистеин, синупрет) и иммуномодуляторы.

Последняя фармакологическая группа (иммуномодуляторы) достаточно широко используется в клинической практике. Это, прежде всего, обусловлено биологической природой иммунодефицитных состояний, которые имеют место при ЛОР заболеваниях.

Таблица 1. Биологическая природа иммунодефицитных состояний

Элементы иммунитета	Нейтрофилы, макрофаги	Система комплемента	T-, B-лимфоциты, натуральные киллеры	Антитела
<i>Природа инфекционных осложнений</i>	<b>Бактерии + грибы</b> <i>&gt; вирусы + простейшие</i>		<b>Внутриклеточные микроорганизмы</b>	<b>Бактерии + простейшие</b> <i>&gt; грибы + вирусы</i>
<i>Обычно обнаруживаемые возбудители инфекционных заболеваний</i>	<b>Бактерии:</b> - стафилококки - грам-отрицательные бактерии <b>Грибы:</b> - аспергелюс - кандида	<b>Пиогенные бактерии:</b> - нейсерии, - вирусы	<b>Вирусы:</b> - цитомегаловирус - герпес - корь <b>Грибы:</b> - кандида - аспергелюс <b>Бактерии:</b> - микобактерии - листерии <b>Хамидии</b> <b>Простейшие:</b> - пневмоцисты	<b>Пиогенные бактерии:</b> - стафилококки - стрептококки - гемофильная палочка <b>Вирусы:</b> - энтеровирусы - полио- - ЕСНО

Основным фармакотерапевтическим эффектом иммуномодуляторов является их способность восстанавливать измененные показатели иммунитета.

### Иммуномодуляторы, применяемые при ЛОР заболеваниях

#### ГЕПОН

**Фармакологические свойства.** Оказывает противовирусное действие. Препарат вызы-

вает индукцию а- и в-интерферонов, мобилизует и активирует макрофаги, ограничивает выработку цитокинов воспаления (интерлейкины 1, 6, 8 и фактор некроза опухоли), стимулирует продукцию антител к различным антигенам инфекционной природы, подавляет репликацию вирусов, повышает резистентность организма в отношении инфекций, вызванных вирусами, бактериями или грибами. У пациентов, инфицированных ВИЧ, снижает концентрацию ВИЧ в клетках крови и в

плазме, одновременно активирует иммунные реакции, специфичные в отношении ВИЧ. У большинства пациентов, инфицированных ВИЧ, при применении препарата отмечается увеличение содержания CD4+ Т- и NK-клеток, повышается функциональная активность нейтрофилов и CD8+ Т-клеток, являющихся ключевыми звеньями защиты организма от бактерий, вирусов и грибов, усиливается выработка антител, специфичных к антигенам ВИЧ, а также к антигенам возбудителей оппортунистических инфекций. При курсовом применении предупреждает рецидивы оппортунистических инфекций в течение 3-6 мес. При местном применении коротким курсом препарат эффективен при лечении рецидивирующих инфекций слизистых оболочек и кожи, вызванных грибами рода *Candida*. Оказывает противовоспалительное действие. В течение 1-2 дней после применения препарата существенно уменьшаются признаки воспаления (в частности, покраснение и отечность, а также ощущение болезненности, жжения, зуда в области воспаленных слизистых оболочек и кожи). Устраняет сухость слизистых оболочек.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату, детский возраст до 12 лет.

**Предупреждения.** Применение при беременности не рекомендуется за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

**Побочные действия.** При применении по показаниям в рекомендуемых дозах побочное действие не установлено.

## ИРС®19

**Фармакологические свойства.** Повышает естественный специфический иммунитет и усиливает факторы неспецифической защиты. Специфическая защита обусловлена локально образующимися антителами класса секреторных иммуноглобулинов типа А (IgA), препятствующими фиксации и размножению возбудителей инфекции на слизистой. Неспецифическая иммунозащита проявляется в повышении фагоцитарной активности макрофагов, увеличении содержания лизоцима, усилении продукции эндогенного интерферона.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к одному из компонентов препарата.

**Предупреждения.** В случае появления клинических симптомов бактериальной инфекции следует рассмотреть возможность лечения антибиотиками на фоне продолжающейся терапии. Применение не оказывает влияния на психомоторные функции, связанные с вождением автомобиля или управлением машинами и ме-

ханизмами. Нет достаточных данных о потенциальной возможности тератогенного или токсического влияния на плод во время беременности. Поэтому использование препарата во время беременности не рекомендуется. В связи с отсутствием каких-либо данных о возможности попадания лекарственного средства в грудное молоко использование его во время кормления грудью не рекомендуется. Если препарат оставить на долгое время без применения, капля жидкости может испариться и образовавшиеся кристаллы закупорят выходное отверстие насадки. Это явление случается чаще всего тогда, когда насадку снимают и кладут в упаковку верхним концом вниз рядом с флаконом. Поэтому лучше насадку не снимать. Если насадка закупорилась, нажмите на неё несколько раз, чтобы жидкость смогла пройти под действием избыточного давления. Если это не поможет, опустите насадку на несколько минут в тёплую воду.

**Побочные действия.** В начале лечения могут иметь место такие реакции, как чихание и усиление выделения из носа. Как правило, они носят кратковременный характер. Если эти реакции примут тяжелое течение, следует уменьшить кратность введения препарата или отменить его. Имелись единичные случаи аллергических реакций (появление уртикарных элементов на коже).

## ИМУДОН

**Фармакологические свойства.** Активирует фагоцитоз, увеличивает содержание лизоцима слюны, способствует увеличению количества иммунокомпетентных клеток, повышает содержание секреторного иммуноглобулина А в слюне.

**Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к одному из компонентов препарата. Детский возраст до 3-х лет.

**Предупреждения.** Применение не оказывает влияния на психомоторные функции, связанные с вождением автомобиля или управлением машинами и механизмами. Информация об использовании препарата у беременных женщин недостаточна. Соответствующие данные экспериментов на животных и эпидемиологические исследования отсутствуют. Не рекомендуется принимать в период беременности или лактации. В случае необходимости рот следует полоскать не ранее, чем через 1 час после применения препарата, чтобы не снижать его терапевтическую активность. При назначении препарата пациентам, соблюдающим бессолевую или малосолевую диету, необходимо учитывать, что 1 таблетка содержит 15 мг натрия.

**Побочные действия.** В редких случаях применение препарата может сопровождаться аллергическими реакциями (сыпь, крапивница, ангионевротический отёк), возможны реакции со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе).

### **РИБОМУНИЛ**

**Фармакологические свойства.** Стимулируют неспецифический иммунитет, что проявляется в усилении фагоцитарной активности макрофагов и полинуклеарных лейкоцитов, повышении факторов неспецифической резистентности. Препарат стимулирует функцию Т- и В-лимфоцитов, продукцию сывороточных и секреторных иммуноглобулинов типа IgA, интерлейкина-1, а также альфа-интерферона.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату.

**Предупреждения.** Возможно применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) по показаниям. Следует с осторожностью назначать больным с аутоиммунными заболеваниями, узелковым периартериитом, ВИЧ-инфицированным пациентам.

**Побочные действия.** Преходящая гиперсаливация в начале лечения.

### **БРОНХО-МУНАЛ**

**Фармакологические свойства.** Стимулирует как местный клеточный и гуморальный иммунный ответ в слизистой оболочке дыхательных путей, так и системный иммунный ответ. Препарат стимулирует активность альвеолярных макрофагов, повышает число и активность Т-лимфоцитов, активизирует периферические моноциты, повышает концентрацию секреторного IgA на слизистых оболочках дыхательных путей и пищеварительного тракта, стимулирует продукцию защитных адгезивных молекул, снижает концентрацию антител IgE в крови, увеличивает также выработку цитокинов.

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к препарату.

**Предупреждения.** Адекватных и строго контролируемых клинических исследований безопасности применения препарата при беременности и в период лактации (грудного вскармливания) не проводилось. При необходимости применения препарата в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания (в связи с отсутствием данных о выделении активного вещества с грудным молоком). Между применением пероральных вакцин и приемом препарата следует соблюдать 4-недельный интервал. Не рекомендуют применять при острых кишечных заболеваниях из-

за возможного снижения эффективности препарата. Препарат не назначают детям в возрасте до 6 мес. Во избежании передозировки детям назначают только капсулы, содержащие 3.5 мг лиофилизата.

**Побочные действия.** Со стороны пищеварительной системы: редко - боли в эпигастрии, тошнота, рвота, диарея. Прочие: редко - повышение температуры тела, кожные аллергические реакции.

### **ЛИКОПИД**

**Фармакологические свойства.** Обладает способностью воздействовать на основные популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты), что, вероятно связано с наличием у них специфических внутриклеточных рецепторов к глюкозаминилмураמידдипептиду. Воздействуя на клетки моноцитарно-макрофагального ряда приводит к их активации, усиливает экспрессию HLA-DR-антигенов, фагоцитоз, повышает активность лизосомальных ферментов, продукцию активных форм кислорода, и, следовательно, увеличивает цитотоксический эффект макрофагов по отношению к бактериальным агентам, вирус-инфицированным и опухолевым клеткам. Стимулирует секреторную активность макрофагов, что проявляется усилением синтеза противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-1, фактора некроза опухоли-альфа и колониестимулирующих факторов). Эти цитокины повышают эффективность фагоцитоза, способствуют активации, пролиферации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, усиливая синтез иммуноглобулинов, цитотоксичность лимфоцитов, естественных киллеров, макрофагов. Увеличение синтеза колониестимулирующих факторов способствует стимуляции лейкопоэза. Установлено, что при использовании высоких доз препарата отмечается ограничение биологической активности данных цитокинов и уменьшение интенсивности воспалительного процесса. Стимулирует противоопухолевый иммунитет, что связано с индукцией цитотоксических свойств лимфоцитов и клеток моноцитарно-макрофагального ряда.

**Противопоказания.** Беременность. Индивидуальная непереносимость препарата.

**Предупреждения.** Применение препарата в составе комплексной терапии позволяет повысить эффективность антибактериальной, противогрибковой, противовирусной терапии, сократить продолжительность лечения и снизить дозу химиотерапевтических средств.

**Побочные действия.** Возможно: в отдельных случаях - повышение температуры тела

до 37,9°C (является кратковременным, проходит самостоятельно и не требует отмены препарата).

## ПОЛИОКСИДОНИЙ

**Фармакологические свойства.** Механизм действия обусловлен прямым воздействием на фагоциты и естественные киллеры, а также стимуляцией антителообразования. Обладает выраженной детоксикационной активностью, которая определяется структурой и высокомолекулярной природой препарата. Повышает устойчивость мембран клеток к цитотоксическому действию лекарственных препаратов и химических веществ, снижает их токсичность. Препарат не обладает антигенными свойствами, митогенной и поликлональной активностью, не оказывает алергизирующего, мутагенного, тератогенного и канцерогенного действия.

**Противопоказания.** Беременность. Лактация. Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

**Предупреждения.** С осторожностью следует назначать пациентам с почечной недостаточностью (не чаще 2 раз в неделю). Возможно одновременное применение с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми, антигистаминными, бронхолитическими препаратами, кортикостероидами, цитостатиками, бета-адреномиметиками.

**Побочные действия.** При применении по показаниям в рекомендуемых дозах побочное действие не выявлено. Возможна болезненность в месте инъекции при в/м введении препарата.

## ИЗОПРИНОЗИН

**Фармакологические свойства.** Стимулирует биохимические процессы в макрофагах, увеличивает продукцию интерлейкинов, повышает синтез антител, усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, Т-хелперов, естественных клеток-киллеров. Стимулирует хемотаксическую и фагоцитарную активность моноцитов, макрофагов и полиморфно-ядерных клеток. Подавляет репликацию ДНК и РНК вирусов посредством связывания с рибосомой клетки и изменения ее стереохимического строения.

**Противопоказания.** Подагра. Мочекаменная болезнь. Почечная недостаточность. Нарушения сердечного ритма. Лактация. Беременность.

**Предупреждения.** При длительном применении препарата рекомендуется периодически контролировать содержание мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче, показатели функции печени и картину периферической крови.

**Побочные действия.** Со стороны пищеварительной системы: в начальный период курса

лечения - диспептические явления; редко - повышение активности печеночных трансаминаз. Со стороны ЦНС: в начальный период курса лечения - головокружение, слабость, головные боли. Со стороны обмена веществ: временное незначительное повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови и в моче.

Вместе с тем клиническая эффективность иммуномодуляторов при ЛОР заболеваниях, по-видимому, связана и с другими фармакологическими эффектами, которыми обладает данный класс препаратов.

Иммуномодуляторам присуще антибактериальное (ликопид, изофон), противовирусное (гепон, изопринозин), антиоксидантное (иммунофан), противовоспалительное (тималин, гепон, галавит, митилан), обезболивающее (тималин, миелопид, даларгин), антидепрессантное (тималин), стресспротекторное (миелопид, тимоген), ноотропное (тималин) действие (Юшков В.В. с соавт. 1996; Юшков В.В. с соавт. 2002).

В наших исследованиях показано, что противовоспалительный и анальгетические эффекты присущи и другим представителям иммуномодуляторов. Так, обезболивающее действие проявили тималин, тимоген, тактивин и аффинолейкин. Этот эффект был выражен в большей степени при иммунодефиците.

Противовоспалительное действие в эксперименте выявлено у тимогена, тактивина и аффинолейкина (рисунок 1). При оценке влияния на воспаление аффинолейкина в разных дозах показано, что его противовоспалительное действие имеет дозозависимый характер.

Следует отметить, что из перечисленные трех иммуномодуляторов, два из них (тимоген и тактивин) по выраженности противовоспалительного эффекта не уступали известному нестероидному препарату - ортофену.

Проведенные нами исследования показали, что механизм противовоспалительного действия иммуномодуляторов включает антагонизм с медиаторами воспаления - серотонином и гистамином и устранение дисбаланса иммунной системы.

Клинически противовоспалительное действие иммуномодуляторов обычно проявляется в первые дни после их применения, что приводит к быстрому устранению основных симптомов воспаления - отека, покраснения, болезненности (Учайкин В.Ф., 2003).

Вероятнее всего наличие широкого спектра фармакологической активности у иммуномодуляторов позволяет отнести их к средствам патогенетической фармакотерапии при ЛОР заболеваниях.

Рисунок 1. Противовоспалительная активность иммуномодуляторов



### Литература

1. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. - М.: АстраФармаСервис, 2004. - 1488 с
2. Учайкин В.Ф. Гепон - отечественный иммуномодулятор с противовоспалительной и противовирусной активностью для детей и взрослых. - М., 2003
3. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярное система). Выпуск V. - М.: "ЭХО", 2004. - 944 с
4. Юшков В.В., Юшкова Т.А., Петров В.Ф. Психологический стресс. - Пермь, 1996. - 160 с
5. Юшков В.В., Юшкова Т.А., Казьянин А.В. Иммунокорректоры: руководство для врачей и провизоров. - Екатеринбург: ООО "ИРА УТК", 2002. - 255