

## КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

ФАРМиндекс: Практик.- 2002.- Вып.4. – С.104-150.

Результаты изучения химической структуры, фармакодинамики и фармакокинетики, практического применения иммуностимуляторов не дают однозначных ответов на многие вопросы, касающиеся показаний к иммуностимуляции, выбора конкретного препарата, схем и продолжительности лечения. При этом врачу приходится учитывать множество факторов: силу и механизм действия, способ введения препарата, пол, возраст, индивидуальную иммунореактивность больного, клинический вариант течения болезни, свойства возбудителя, наличие сопутствующих заболеваний и т.д. Но в любом случае до выбора лечебных средств крайне важно убедиться в том, какие именно нарушения в иммунной системе преобладают и степень их выраженности, для чего необходимо провести исследование иммунного статуса организма.

Основными целями иммуностимулирующей терапии являются:

- купирование клинических проявлений иммунной недостаточности;
- уменьшение частоты рецидивов заболевания;
- нормализация или тенденция к нормализации измененных показателей иммунитета.

В зависимости от выраженности обнаруженной патологии могут применяться разные схемы терапии: монокомпонентная и комбинированная. Показанием к монокомпонентной иммунотерапии являются:

- умеренный/выраженный иммунодефицит по 1-2 показателям или легкий по 3-5 показателям одновременно;
- отягощенное затяжное клиническое течение заболевания;
- тяжелая сопутствующая патология, включая аллергические, аутоиммунные заболевания, истощение, ожирение, пожилой возраст, злокачественные новообразования;
- атипичные температурные реакции (склонность к продолжительной субфебрильной температуре тела, чрезмерно сильная или слабая температурная реакция или ее отсутствие при острых инфекционных заболеваниях).

Показаниями к комбинированной иммунокорректирующей терапии, под которой подразумевается последовательное или одномоментное применение нескольких иммуностимуляторов, имеющих разный механизм действия, а нередко и точки приложения, являются:

- хроническое течение (более 3 мес) основного патологического процесса, частые рецидивы, сопутствующие осложнения, вторичные заболевания;
- выраженный синдром интоксикации, нарушения обмена веществ, потеря белка через почки или другими путями, глистная инвазия;
- безуспешная иммунокорригирующая монотерапия в течение 1 мес;
- выраженный иммунодепрессивный синдром или комбинированное поражение Т- и В-звеньев иммунитета, Т- и В-лимфоцитов и макрофагов, разнонаправленные расстройства иммунной системы: повышение одних и снижение других показателей от уровня нормы;
- недостаточность стимулирующего эффекта препаратов или необходимость снижения дозировки для уменьшения риска развития побочных эффектов.

Однако полноценному использованию комбинированной иммуностимулирующей терапии препятствуют отсутствие данных о сравнительной эффективности монотерапии иммуностимуляторами и недостаточное знание их фармакокинетики.

Иногда в качестве самостоятельных методов иммунокоррекции выделяют альтернативную и предварительную иммунотерапию. Альтернативную иммунотерапию можно применять в том случае, когда имеется опасность избыточной стимуляции отдельных иммунных звеньев с угрозой развития аутоиммунного процесса (хронический тонзиллит, ревматизм, заболевания почек, печени). В таких случаях следует осторожно применять иммуностимуляторы, чтобы не спровоцировать аутоагрессию, и подумать о возможном одновременном назначении иммунодепрессантов. Альтернативную иммунотерапию, сочетающую одновременно и иммунодепрессанты, и иммуностимуляторы, также можно применять в случае длительного использования иммунодепрессантов (например, при тяжелых формах инфекционно-аллергической бронхиальной астмы, рассеянном склерозе, некоторых болезнях крови), когда имеется опасность вызывать выраженные побочные эффекты (лейко- и лимфопения, развитие злокачественных новообразований, нарушение процессов адаптации). Показаниями к проведению альтернативной терапии являются наличие стимуляции II-III-й степени одновременно по 3-4 показателям иммунного статуса, высокие титры аутоантител к антигенам внутренних органов и наличие аутоиммунных заболеваний.

Принцип предварительной иммунокоррекции состоит в предварительном устранении иммунопатологии с отсроченным использованием базовой терапии. Ее можно применять, например, у больных пиелонефритом, ревматизмом, холециститом, язвенной болезнью желудка, при подготовке больных к плановым хирургическим вмешательствам.

В настоящее время выделяют следующие группы иммуностимулирующих препаратов:

### КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ

1. СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ
2. ЭНДОГЕННЫЕ ИММУНОСТИМУЛЯТОРЫ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ
  - 2.1. *Препараты тимуса, красного костного мозга, селезенки и их синтетические аналоги*
  - 2.2. *Иммуноглобулины*
  - 2.3. *Интерфероны*
  - 2.4. *Интерлейкины*
3. ПРЕПАРАТЫ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ И ИХ СИНТЕТИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ
4. ПРЕПАРАТЫ ДРУГИХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ КЛАССОВ С ИММУНОСТИМУЛИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТЬЮ
  - 4.1. *Адаптогены и препараты растительного происхождения*
  - 4.2. *Витамины*

В приведенной классификации не представлены иммуностимуляторы с преимущественной противовирусной активностью (некоторые синтетические средства, препараты интерферонов (IFN)  $\alpha$ , индукторы интерферона).

Говоря о направленной иммунотерапии, следует отметить, что препаратов с абсолютной специфичностью действия не существует. Но даже если бы таковые и существовали, то в силу многокомпонентности и взаимосвязи различных элементов иммунной системы любой высокоспецифичный препарат неизбежно вызывал бы в ней комплекс сложных последовательных изменений. Ниже представлена лишь преимущественная избирательность действия отдельных групп иммуностимуляторов:

- Препараты, преимущественно стимулирующие неспецифические факторы защиты: растительные и синтетические адаптогены, витамины;
- Препараты, преимущественно стимулирующие моноциты/макрофаги: препараты микробного происхождения и их синтетические аналоги, полиоксидоний, галавит;
- Препараты, преимущественно стимулирующие Т-лимфоциты: синтетические иммуностимуляторы, препараты тимуса и их синтетические аналоги, интерлейкины (IL) IL-2, IL-1 $\beta$ ;
- Препараты, преимущественно стимулирующие В-лимфоциты: миелопид, спленин;
- Препараты, преимущественно стимулирующие естественных киллеров (NK- и К-клетки): интерфероны.

Влияние иммуностимуляторов на отдельные компоненты иммунной системы организма представлено в таблице 1.

Таблица 1. Влияние иммуностимуляторов на отдельные компоненты иммунной системы организма [Ширинский В.Е., Жук Е.А., 1991, с изменениями и дополнениями]

Препарат	CD4 <sup>+</sup> -лимфоциты	CD8 <sup>+</sup> -лимфоциты	В-лимфоциты	Моноциты/макрофаги	Неспецифические факторы защиты	NK-клетки	Синтез интерферонов
Левамизол	0	++	0	+	0	+	0
Леакадин	+	0	0	+	0	+	0
Диуцифон	+	0	0	0	0	+	0
Полиоксидоний	±	0	±	++	+	+	+
Галавит				++		+	+
Препараты тимуса	++	0	+	+	0	+	±
Вилозен	0	++	0	+	0	0	0
Миелопид	+	0	++	0	0	±	0
Серамил	?	?	+	++	?	?	?
Спленин	0	+	++	0	0	0	0
IFN-γ	++	±	-	+	0	++	0
IFN-β <sub>1b</sub> , IFN-β <sub>1a</sub>	-			-/±			-
IL-1β	+	0	+	0	+	0	0
IL-2	++	0	±	+	0	±	+
Препараты микробного происхождения и их синтетические аналоги	±	0	+	++	+	0	+/-
Адаптогены	±/+	+	+	+	++	0/±	+
Витамины	±/+			±/+	+		±/+

Примечание: (++) - значительная стимуляция; (+) - стимуляция; (±) – слабая или опосредованная стимуляция; (-) - угнетение

Успех иммуностимулирующей терапии связан не только с появлением новых препаратов, но и с рациональным использованием уже известных средств в сочетании с хорошо отработанными методами патогенетической и этиотропной терапии. Одним из интересных методов иммунофармакологии может стать метод экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ), основанный на способности выделенных из организма клеток-продуцентов цитокинов (в первую очередь IL-2), активированных *in vitro* фармакологическими препаратами, продолжать синтез цитокина после их реинфузии в организм.

Этот метод имеет следующие преимущества перед традиционным использованием лекарственных препаратов:

- в организм не вводятся фармакологические препараты, что имеет особое значение для больных с медикаментозной непереносимостью и с нарушением функции выделительных органов;
- экстракорпоральное использование лекарств позволяет применять их в концентрациях, намного превышающих терапевтические;
- клетки во время обработки лекарственным препаратом *in vitro* находятся вне контроля эндогенных факторов, препятствующих активации клеток *in vivo*;

• реинфузия в организм индуцированных клеток-продуцентов цитокинов обеспечивает их доставку к физиологическим акцепторам медиатора.

При назначении иммуностимуляторов необходимо учитывать следующие правила:

- ✓ Препараты этого ряда, как правило, не применяются самостоятельно, а дополняют традиционную этиотропную терапию.
- ✓ Иммуностимуляторы не назначают без предварительного иммунологического обследования больного (за исключением препаратов, действующих на фагоцитарное звено, которые могут применяться на основании только клинической картины).
- ✓ Понижение какого-либо показателя иммунитета, выявленное при иммунологическом исследовании у практически здорового человека, не обязательно является основанием для назначения иммуностимулирующей терапии. Такие пациенты должны наблюдаться в соответствующем лечебно-профилактическом учреждении.
- ✓ Монотерапия иммуностимуляторами возможна при проведении иммунореабилитационных мероприятий.
- ✓ При выявлении иммунодефицита целесообразно как можно более раннее назначение иммуномодулятора.
- ✓ Профильность действия иммуностимулятора сохраняется при различных заболеваниях, но только при наличии однотипных иммунных расстройств.
- ✓ Характер иммунных нарушений у больного может изменить спектр действия иммуностимулятора.
- ✓ Выраженность эффекта иммунокоррекции в остром периоде выше, чем в период ремиссии.
- ✓ Продолжительность устранения иммунных нарушений достигает 1-9 мес и зависит от свойств препарата, маркерного показателя и характера заболевания.
- ✓ Препараты полностью реализуют свои эффекты только при использовании адекватных доз и схем лечения.

#### **Адаптогены и препараты растительного происхождения**

Бендазол (Дибазол)	Бемитил	Эхинацин	Тонзилгон Н	Иммуномакс
Препараты эхинацеи, элеутерококка, женьшеня, родиолы розовой				

Дибазол и бемитил являются производными бензимидазола и могут быть отнесены к классу синтетических адаптогенов, оказывающих многостороннее действие на организм и повышающих его резистентность к неблагоприятным воздействиям.

Иммуностимулирующая активность **дибазола** связана с регуляцией соотношения цГМФ/цАМФ в лимфоцитах (повышение содержания цГМФ), что приводит к пролиферации зрелых сенсibilизированных Т- и В-лимфоцитов, секреции ими факторов регулирования, кооперативной реакции и активации клеточной эффекторной функции. Препарат стимулирует выработку поствакцинальных антител, усиливает фагоцитарную активность палочкоядерных лейкоцитов, повышает завершенность фагоцитоза, усиливает бактерицидные свойства кожи и крови, обладает интерферогенностью. Дибазол препятствует выраженной депрессии окислительных процессов в лейкоцитах и тормозит гидролитические процессы в тромбоцитах.

При острых инфекциях препарат оказывает преимущественно профилактическое, но не лечебное действие. Возможно комбинирование дибазола с левамизолом (при частых и затяжных ОРВИ) или с декамевитом. Кроме иммуностимулирующего, дибазол оказывает сосудорасширяющее и спазмолитическое действие. Основные показания к применению дибазола представлены в табл.2.

Таблица 2. Некоторые особенности применения дибазола в качестве иммуностимулятора

Показания к применению	Разовая доза	Лекарственная форма	Способ введения	Кратность введения	Длительность терапии	Примечание
Профилактика гриппа и других ОРВИ	10-20 мг	Таблетки по 20 мг	Перорально	3 раза в день (за 30 мин до еды)	1-3 недели	-
	Или					
	Левамизол (50-150 мг) + Дибазол (10 мг)	Таблетки по 50-150 мг	Перорально	1 раз в день в первые три дня недели	6-9 нед	При частых или затяжных ОРВИ у взрослых
		Таблетки по 20 мг	Перорально	3 раза в день	6-9 нед	
	Или					
	Декамевит (½-1 драже) + Дибазол (10-20 мг)	Драже	Перорально	2 раза в день	3 нед	-
Таблетки по 20 мг		Перорально	3 раза в день	3 нед		

Препарат обычно хорошо переносится, но необходимо помнить, что у подростков и у пациентов с диэнцефальными феноменами прием препарата даже в терапевтических дозах может вызывать нарушения регуляции тонуса сосудов.

**Бемитил** оказывает одновременно несколько видов фармакологического действия: гепатопротекторное, иммуностимулирующее, адаптогенное. Иммуностимулирующее (вернее, иммуномодулирующее) действие препарата наиболее полно изучено при хронических гепатитах. Под действием бемитила стимулируется увеличение общего

количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, восстанавливается соотношение  $CD4^+/CD8^+$ . Происходит снижение патологически повышенного уровня иммуноглобулинов, сопряженное с уменьшением общего количества В-лимфоцитов и как следствие снижение уровня ЦИК. В то же время бемитил способен ограничивать активность макрофагов, снижать выработку IL-1 и IFN- $\gamma$  в комплексе с увеличением секреции таких цитокинов, как IL-1RA и IFN- $\alpha$ , что уменьшает риск развития иммунопатологических процессов при хронических гепатитах разной этиологии и выраженность воспалительных процессов в печени.

При ОРВИ иммуномодулирующее действие бемитила проявляется в увеличении как относительного, так и абсолютного количества Т-лимфоцитов (преимущественно  $CD4^+$ ), повышении уровня IgG и IgA. Последний фактор имеет особое значение, так как дефицит этих антител во многом определяет риск заражения ОРВИ. Иммуностимулирующее действие препарата развивается достаточно быстро. Основные показания к применению бемитила представлены в табл.3.

Таблица 3. Некоторые особенности применения бемитила в качестве иммуностимулятора

Показания к применению	Разовая доза	Лекарственная форма	Способ введения	Кратность введения	Длительность терапии	Примечание
Вирусные инфекции, профилактика гриппа и других ОРВИ	250 мг	Таблетки по 250 мг	Перорально	1 раз в день	6 дней	Три курса по 2 дня с перерывами между курсами на 2 дня
Хронические вирусные гепатиты	250 мг	Таблетки по 250 мг	Перорально	2 раза в день	15 дней	Три курса по 5 дней с перерывами между курсами на 2 дня

Растительные препараты (препараты эхинацеи, элеутерококка, женьшеня, родиолы розовой, тонзилгон Н) достаточно широко используют в клинической практике в качестве адаптогенов и «мягких» иммуностимуляторов. Пожалуй, это единственные препараты с иммуностимулирующим эффектом, которые можно назначать при иммунных нарушениях даже без предварительной оценки иммунного статуса организма и выявления точных нарушений в системе иммунитета. Механизмы их действия до конца не изучены. Предполагают, что под влиянием адаптогенов происходит активация энергетического и пластического обеспечения защитных реакций организма путем ускорения реакций ключевых ферментных систем и биосинтетических процессов с формированием состояния неспецифически повышенной резистентности организма. В пользу этого предположения свидетельствует увеличение синтеза белка и нуклеиновых кислот *in vivo*, особенно в условиях дополнительной стимуляции этих процессов.

При оценке влияния этих препаратов на иммунитет, как правило, повышается скорость развития и напряженность специфического и неспецифического иммунитета, в связи с чем возрастает устойчивость организма к инфекции. Указывают на нормализующее влияние препаратов на количество Т-лимфоцитов (преимущественно CD8<sup>+</sup>), В-лимфоцитов, стимуляцию продукции эндогенного интерферона. Активируется фагоцитарная активность гранулоцитов и макрофагов. Адаптогены способны модулировать активность НК-клеток, стимулировать специфическую бласттрансформацию лимфоцитов, фагоцитарную активность лейкоцитов, продукцию сывороточных гемагглютининов и антинейраминидазных антител. Практически все адаптогены оказывают антистрессорное действие на организм человека, а это в свою очередь нормализует течение иммунных реакций.

Показано, что при профилактическом назначении растительных адаптогенов в течение 1-2 мес снижается заболеваемость ОРВИ и гриппом. В эксперименте адаптогены препятствуют развитию лучевой болезни и уменьшают токсичность цитостатических препаратов. Используют препараты этой группы преимущественно для профилактики гриппа и других ОРВИ; при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов и дыхательных путей, а также для предупреждения развития иммунодефицитов в неблагоприятных условиях работы и жизнедеятельности (табл.4).

Таблица 4. Некоторые особенности применения адаптогенов и растительных препаратов в качестве иммуностимуляторов

Растительное сырьё	Лекарственная форма/препарат	Разовая доза	Способ введения	Кратность введения	Длительность терапии	Примечание
Эхинацея	Эхинацея Гексал	½ мерного стаканчика	Перорально	4 раза в день	В период заболевания	При заболеваниях почек длительность лечения ограничивают 10 днями. Ингибирует активность изоферментов цитохрома Р-450 1А2, 2С9, 3А4 (в кишечнике), индуцирует активность изофермента 3А4 в печени
	Иммунал	20 капель (начальная доза может составлять 40 капель)		3 раза в сутки	Не менее 1 и не более 8 нед	
		1 таблетка		3-4 раза в сутки	Не менее 1 и не более 8 нед	
Элеутерококк	Экстракт жидкий	2 мл (40-50 капель)	Перорально	3 раза в день (за 30' до еды)	3-4 нед	-
Женьшень	Настойка	15-25 капель	Перорально	3 раза в день (до еды)	90 дней с двумя перерывами по 10 дней	Прием осенью и зимой наиболее эффективен, в другие времена года дозу надо уменьшить
Родиола розовая	Экстракт жидкий	5-10 капель	Перорально	3 раза в день (за 15-30' до еды)	10 дней-4 мес	-



Растительное сырьё	Лекарственная форма/препарат	Разовая доза	Способ введения	Кратность введения	Длительность терапии	Примечание
Алтей, ромашка, хвощ, грецкий орех, тысячелистник, дуб, одуванчик	Тонзилгон Н	2 драже (25 капель)	Перорально	5-6 раз в день	В острый период заболевания	С последующим переходом ↓
				3 раза в день	До 4-6 нед	После исчезновения острых проявлений заболевания следует продолжить лечение препаратом в течение еще 1 нед

Несколько особняком среди растительных препаратов стоит иммуномакс, представляющий собой кислый пептидогликан, выделяемый из картофеля. Его действие на иммунитет характеризуется повышением активности CD69<sup>+</sup>-клеток, моноцитов и нейтрофилов. Опосредованно происходит стимуляция нейтрофильных гранулоцитов, максимум которой наблюдается через 24 ч после введения препарата. Увеличивается продукция IL-1, IL-8, TNF-α. Основные показания к применению иммуномакса представлены в табл. 5.

Таблица 5. Некоторые особенности применения иммуномакса

Показания к применению	Разовая доза	Лекарственная форма	Способ введения	Кратность введения	Длительность терапии
Иммунодефицитные состояния, инфекции, вызванные вирусами папилломы человека, простого герпеса, хламидиями, микоплазмами, уреоплазмами	100-200 ЕД	Флаконы по 100-200 ЕД	Внутримышечно	1 раз в день	6 дней (инъекции на 1, 2, 3, 8, 9, 10-й дни лечения)

### Витамины

Кислота аскорбиновая (Витамин С)	Токоферола ацетат (Витамин Е)	Ретинола ацетат (Витамин А)
----------------------------------	-------------------------------	-----------------------------

**Аскорбиновая кислота** (витамин С) увеличивает количество лимфоцитов, повышает хемотаксис и активность нейтрофильных лейкоцитов, увеличивает продукцию интерферона, стимулирует макрофаги, усиливает продукцию ими высокоактивных форм и соединений кислорода, потенцируя таким образом противоопухолевый иммунитет. Предполагают, что некоторые иммуностимулирующие эффекты аскорбиновой кислоты могут быть связаны с ее антиоксидантными свойствами (так, аскорбиновая кислота может тормозить окислительную трансформацию проканцерогенов в канцерогены).

Под влиянием витамина С происходит повышение иммунокомпетентности клеток, что исключительно важно в пожилом возрасте, когда частота иммунодефицитов резко возрастает. Поэтому в гериатрической практике аскорбиновая кислота является одним из препаратов выбора для коррекции иммунодефицитных состояний.

Другим контингентом для назначения препарата являются пациенты, подвергшиеся воздействию ионизирующих излучений и истощающих физических нагрузок, после тяжелых хирургических вмешательств, у которых в организме возрастает интенсивность свободнорадикальных реакций и вследствие этого повышается риск развития деструктивных процессов, опухолевого роста, вирусных и бактериальных инфекций. В этом случае аскорбиновая кислота показана и как иммуностимулятор. В дозах 4-10 г в день (4-5 приемов) она может уменьшить выраженность патологического процесса и предупредить инфекционные поражения. Для защиты от ионизирующих излучений доза аскорбиновой кислоты должна составлять не менее 10 г/сут.

Традиционно применение аскорбиновой кислоты рекомендуется при повышенном риске развития инфекционных заболеваний. Препарат принимают внутрь после еды по 0,025-0,5 г 3 раза в день. Другая схема рекомендует в первые 4 дня применять 4 г/сут (в 3-4 приема), в последующие 3 дня – 3 г/сут, затем в течение 6-8 дней – по 1-2 г/сут. Может быть использована и комбинированная схема профилактики ОРВИ с использованием аскорбиновой кислоты (500 мг) и дибазола (20 мг) в течение 10 дней или аскорбиновой кислоты, дибазола и тимогена (аскорбиновая кислота 25 мг 3 раза в день после еды + дибазол 10 мг 3 раза в день за 30 мин до еды + тимоген 0,01% раствор интраназально по 3-5 капель 2-3 раза в день).

Вопрос о безопасности применения больших доз аскорбиновой кислоты остается открытым, однако следует учитывать, что увеличенные дозы витамина С приводят к увеличению потерь организмом витаминов В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub> и В<sub>2</sub>. Применение высоких доз препарата запрещено у больных с катарактой и глаукомой (из-за снижения проницаемости капилляров и нарушения обмена жидкости в передней камере глаза), диабетом и тромбофлебитом. Высокие дозы аскорбиновой кислоты также небезопасны при беременности (из-за повышения уровня эстрогенов). Помимо этого, следует учитывать, что аскорбиновая кислота в процессе метаболизма образует 2 окисленные формы: дегидроаскорбиновую и дикетогулоновую кислоты, обладающие собственной прооксидантной активностью.

**Токоферола ацетат** (витамин Е) наряду с витаминными свойствами является классическим антиоксидантом. Препарат дает иммуностимулирующий эффект, усиливая передачу сигнала для активации иммунокомпетентных клеток в ходе иммунного ответа, в частности, потенцирует выработку CD4<sup>+</sup>-лимфоцитами ИЛ-2 и интерферонов, необходимых для мобилизации противоопухолевой, противовирусной и противомикробной защиты. Предупреждает образование связей между низкомолекулярными соединениями с белками организма в печени и крови (например,

при воздействии ионизирующих излучений). В результате этого тормозится укрупнение иммунных комплексов и повреждающих молекул. Такой эффект, очевидно, обусловлен антиоксидантными свойствами препарата. При иммунодефицитах витамин Е способствует защите Т- и В-лимфоцитов от повреждающего действия свободных радикалов и как следствие нормализует активность иммунной системы.

Показания к применению токоферола ацетата в качестве иммуностимулятора представлены в табл. 6. Действие препарата значительно усиливается при сочетании его с витаминами С и А. Комбинированным препаратом, содержащим токоферола ацетат и ретинола ацетат является «Аевит».

Таблица 6. Некоторые особенности применения токоферола ацетата в качестве иммуностимулятора

Показания к применению	Разовая доза	Лекарственная форма	Способ введения	Кратность введения	Длительность терапии или количество инъекций	Примечание
Инфекционные процессы, стрессорные воздействия, воздействие ионизирующих излучений, различные иммунодефициты	10-30 капель	5-30% раствор	Перорально	3 раза в день	3-4 нед	Курс может быть повторен через 1-3 месяца
	1-2 капсулы	Капсулы «Аевит»	Перорально	2-3 раза в день	30-40 дней	-
	1 мл	«Аевит», ампулы по 1 мл	Внутримышечно	1 раз в 2 дня	20-30 инъекций	-

Побочные эффекты препарата незначительны, однако следует соблюдать осторожность при назначении препарата больным с тяжелым кардиосклерозом и при инфаркте миокарда.

**Ретинола ацетат** (витамин А) так же как и токоферола ацетат способен проявлять свойства антиоксиданта. Он является достаточно эффективным стимулятором иммунитета, активируя цитотоксические функции Т-лимфоцитов и макрофагов, которые обеспечивают противоопухолевую, противовирусную защиту, устойчивость к аутоиммунным и иммунодефицитным состояниям. Для нормального функционирования киллерного звена Т-лимфоцитов, противоопухолевого иммунитета, продукции интерлейкинов и интерферонов требуется доза ретинола 1,5 мг/сут. Для иммунокоррекции необходимы более высокие дозы – до 2-3 мг/сут, курс лечения 3-4 нед.

Недостаток витамина А в организме приводит к тяжелым нарушениям иммунной системы: снижается уровень В-лимфоцитов-антителопродуцентов и CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов, вырабатывающих ИЛ-2, снижается активность НК-клеток, интерферонов, интерлейкинов, а также макрофагов, осуществляющих продукцию ИЛ-1 и лизис

опухолевых клеток. Эти изменения постепенно исчезают при поступлении витамина А в организм. Однако чрезмерно высокие дозы последнего могут привести к разбалансированности отдельных звеньев иммунитета, поэтому без строгих показаний высокие дозы назначать не следует, а при необходимости их назначения длительность лечения ограничивается 2-4 нед.

Побочные эффекты некоторых иммуностимуляторов приведены в прил. 1.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Алехин Е.К., Лазарева Д.Н., Сибиряк С.В. Иммуотропные свойства лекарственных средств. Уфа: Изд.БГМИ, 1993.- 208 с.
2. Балабанова Р.М., Егорова О.Н. Новые подходы к терапии ревматоидного артрита // Терапевтический архив.- 1996.- №12.- С. 78-82.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Изд. 2-е испр. и дополн. М.: Универсум паблишинг, 2000.- 539 с.
4. Венедиктова М.Г. Применение тактивина и иммунофана при лечении больных аденокарциномой эндометрия // Эксперим. и клин. фармакол.- 2001.- Т.64, № 5.- С.46-49.
5. Дранник Г. М., Гриневиц Ю. Я., Дизик Г. М. Иммуотропные препараты. Киев: Здоров'я, 1994. - 288 с.
6. Земсков В.М., Земсков А.М. Принципы дифференцированной иммунокоррекции // Иммунология.- 1996.- № 3.- С.4-6.
7. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике / Под ред.И.Д.Столярова. СПб.: Сотис, 1999.- 176 с.
8. Караулов А. В. Природные иммуностимуляторы // Практикующий врач.- 1996. - № 1. - с. 11.
9. Кетлинский С.А., Калинина Н.М. Иммунология для врача. СПб.: Гиппократ, 1998.- 156 с.
10. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С., Воробьев А.А. Эндогенные иммуномодуляторы.- СПб.: Гиппократ, 1992.- 256 с.
11. Кресюн В.Н., Бажора Ю.И., Рыбалова С.С. Клинические аспекты иммунофармакологии. Одесса, 1993.- 208 с.
12. Лазарева Д.Н., Алехин Е.К. Стимуляторы иммунитета. М.: Медицина, 1985.- 256 с.
13. Латышева Т.В., Щербакова О.А. Новые возможности направленной иммунологической коррекции на примере отечественного иммуномодулятора «Галавит» // Российский аллергологический журнал.- 2004.- №1.- С.77-81.
14. Лебедев В.В. Имунофан – синтетический пептидный препарат нового поколения: иммунологические и патогенетические аспекты клинического применения // Иммунология.- 1999.- № 1.- С.25-30.
15. Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммуностимуляторов // ФАРМИдекс:ПРАКТИК.- 2003.- Вып.4.- С.104-149.
16. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Руководство для практикующих врачей. М.: Бионика, 2002.- 368 с.
17. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Вакцины нового поколения на основе синтетических полионов: история создания, феноменология и механизмы действия, внедрение в практику // International journal on immunorehabilitation. – 1999.- №11.- Р.13-36.
18. Пинегин Б.В., Хаитов Р.М. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина.- 1996.- № 8.- С.7-12.
19. Руководство по иммунофармакологии / Под ред. Дейла М.М., Формена Дж.К.: Пер. с англ. М.: Медицина, 1998.- 332 с.
20. Сепиашвили Р.И., Славянская Т.А. Стратегия и тактика комплексной иммунореабилитации больных с заболеваниями иммунной системы // International journal on immunorehabilitation.- 1999ю- №11.- Р.5-12.
21. Сетдикова Н.Х., Латышева Т.В. Комплексные механизмы развития хронического рецидивирующего фурункулеза и пути их коррекции // Иммунология.- 2000.- № 3.- С.48-50.
22. Справочник по иммунотерапии / Для практического врача. СПб.: Диалог, 2002.- 479 с.
23. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммуномодуляторы и некоторые аспекты их клинического применения // Клиническая медицина.- 1996.- № 8.- С.7-12.
24. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Основные представления об иммуотропных лекарственных средствах // Иммунология.- 1996.- № 6.- С.4-9.
25. Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. Иммунодиагностика и иммунотерапия нарушений иммунной системы // Практикующий врач.- 1997.- № 9.- С.9–13.
26. Шабашова Н.В. Лекции по клинической иммунологии (для врачей различных специальностей). СПб.: Б.И., 1998.- 112 с.

Оковитый С.В. Клиническая фармакология иммуностимуляторов // ФАРМИдекс: Практик.- 2002.- Вып.4. – С.104-150.

27. Ширинский В.С., Жук Е.А. Проблемы иммуностимулирующей терапии // Иммунология.- 1991.- № 3.- С.7-10.
28. Chirigos M.A. Immunomodulators: current and future development and application // Thymus.- 1992.- Vol.19.- P.S7-S20.
29. Dale M., Foreman J., Fan T. Textbook of immunopharmacology. - Oxford: Blackwell Scientific Publication, 1994. - 380 p.
30. Goodman & Gilman`s. The pharmacological basis of therapeutics / Ed. J.G.Hardman et al. Ninth edition. New York et al.: McGraw-Hill, 1998.- 1905p.
31. Guiliani C., Napolitano G., Mastino A. et al. Thymosin a-1 regulates MHC class 1 expresion in FRTL-5 cells at transcriptional level // Eur. J. Immunol.- 2000.- Vol.30.- P.778-786.
32. Hadden J. W., Corriagila-Ferraris P., Coffey R. G. Progress in Immunology. Tokyo, 1984. - P.1393-1408.
33. Knutsen A.P., Freeman J.J., Mueller K.R. et al. Thymosin-alpha1 stimulates maturation of CD34+ stem cells into CD3+4+ cells in an in vitro thymic epithelia organ coculture model // Int. J. Immunopharmacol.- 1999.- Vol.21.- P.15-26/
34. Sherman K.E., Sjogren M., Creager R.L. et al. Combination therapy with thymosin alpha 1 and interferon for the treatment of chronic hepatitis C infection: a randomized, placebo-controlled double-blind trial // Hepatology.- 1998.- Vol.27.- P.1128-1135.

Приложение 1. Побочные эффекты, противопоказания к применению и лекарственные взаимодействия  
некоторых иммуностимуляторов

Препарат	Противопоказания	Побочные эффекты	Лекарственные взаимодействия	Примечание
Рибомунил	повышенная чувствительность к препарату аутоиммунные заболевания желчковый периаартериит ИЧ-инфекция	Преходящая гиперсаливация Аллергические реакции (крапивница, ангионевротический отек) Тошнота, рвота, диарея (отмены препарата не требуют)	Препарат можно сочетать с антибиотиками, бронхолитиками, противовоспалительными средствами	Возможно применение при беременности и в период грудного вскармливания, если ожидаемый эффект терапии превышает потенциальный риск для плода и ребенка
Имудон	повышенная чувствительность к препарату детский возраст до 3-х лет	Тошнота, боли в животе, диспепсия, чувство жжения во рту, изжога Сыпь, крапивница, ангионевротический отек	-	Применение в период беременности не изучено При назначении пациентам, соблюдающим бессолевую или малосолевую диету, необходимо учитывать, что 1 таблетка имудона содержит 15 мг натрия
ИРС 19	повышенная чувствительность к препарату аутоиммунные заболевания беременность	Транзиторное усиление бронхиальной секреции, приступы астмы, кашель Кожные реакции (крапивница, ангионевротический отек) и кожные эритемоподобные и экземоподобные реакции В редких случаях в начале лечения могут наблюдаться повышение температуры (до 39 °С и более), тошнота, рвота, боль в животе, диарея, ринофарингит, синусит, ларингит, бронхит Тромбоцитопеническая пурпура и	Глюкокортикоиды (снижение активности ИРС 19) Допустимо одновременное назначение антибиотиков при продолжающейся бактериальной инфекции	Можно назначать детям с 3-х месячного возраста

Препарат	Противопоказания	Побочные эффекты	Лекарственные взаимодействия	Примечание
		узловатая эритема (описаны единичные случаи)		
Бронхо-мунал	Повышенная чувствительность к препарату Детский возраст до 6-ти мес Беременность Период лактации	Гастралгия, тошнота, рвота, диарея (крайне редко) Повышение температуры тела Редко реакции гиперчувствительности (рекомендуется отмена препарата)	-	Между приемом препарата и пероральных вакцин рекомендуется делать интервал 4 нед Не следует назначать препарат при острых кишечных заболеваниях (понижается эффективность препарата)
Бронхо-Ваксом	Повышенная чувствительность к препарату Детский возраст до 6-ти мес	Тошнота, боль в животе, рвота Кожные реакции (эритема, зуд) Кашель, одышка Головная боль, астения	Возможно комбинирование с антибиотиками	Применение в период беременности изучено недостаточно
ГМДП (Ликопид)	Повышенная чувствительность к препарату Беременность	Пиретические реакции	Повышает клиническую эффективность противомикробных, противовирусных и противогрибковых препаратов Антациды и сорбенты снижают биодоступность Нецелесообразно назначение с сульфаниламидами и тетрациклинами	-
Растительные адаптогены (кроме препаратов женьшеня)	Гипертоническая болезнь Повышенное внутричерепное давление Эпилепсия	Расстройства сна, раздражительность, чувство тревоги (при применении высоких доз) Артериальная гипертензия (при применении высоких доз) Аллергические реакции	-	Осторожно при инфекционных заболеваниях

Препарат	Противопоказания	Побочные эффекты	Лекарственные взаимодействия	Примечание
Препараты женьшеня	Гипертоническая болезнь Повышенное внутричерепное давление Эпилепсия Крайне осторожно в период беременности и лактации	Расстройства сна Психомоторное возбуждение, раздражительность, тревога Диспепсические расстройства, повышение аппетита Артериальная гипертензия Аллергические реакции	Этанол (повышение концентрации в крови) Варфарин (снижение антикоагулянтной активности) Дигоксин (ложноположительное повышение концентрации в крови) Литий (снижение концентрации в крови) Антидепрессанты - ингибиторы моноаминоксидазы (повышение эффекта)	-
Препараты эхинацеи	Повышенная чувствительность к препарату Туберкулез Онкогематологические заболевания Коллагенозы и аутоиммунные заболевания Ревматизм Рассеянный склероз ВИЧ-инфекция, СПИД	Аллергические реакции Бронхоспазм	-	Не назначают детям до 12 лет С осторожностью применяют при хронических заболеваниях печени, алкоголизме Является ингибитором изофермента цитохрома P-450 2C9
Иммуномакс	Повышенная чувствительность к препарату Беременность Период лактации Детский возраст до 12 лет	Аллергические реакции	-	-
Бендазол (дибазол)	Повышенная чувствительность к препарату	Аллергические реакции Чувство жара, потливость, головокружение, головная боль (при применении высоких доз)	$\beta$ -Адренолитики (дибазол предупреждает увеличение общего периферического сопротивления сосудов)	С осторожностью назначают в пожилом возрасте Применение в период беременности и лактации



Препарат	Противопоказания	Побочные эффекты	Лекарственные взаимодействия	Примечание
			Атигипертензивные и диуретические средства (увеличение гипотензивного эффекта) Фентоламин (усиление гипотензивного действия)	не изучено
Бемитил	Повышенная чувствительность к препарату	Тошнота, рвота, неприятные ощущения в эпигастральной области (редко) Гиперемия кожи, насморк Возбуждение, нарушение сна (при передозировке)	Повышение концентрации бемитила в крови при одновременном назначении с ингибиторами системы микросомального окисления Усиление положительного действия ноотропов, антиоксидантов, антигипоксантов, анаболиков, антиангинальных препаратов	Побочные эффекты обычно наблюдаются при применении высоких доз и натошак Осторожно назначают при аутоиммунном гепатите
Токоферола ацетат	Индивидуальная непереносимость препарата Опухоли молочных желез	Тошнота, рвота Потенцирование коагулопатии при недостаточности витамина К Ухудшение заживления ран Снижение фагоцитарной активности макрофагов Тромбофлебиты, тромбозы Гинекомастия	Повышает эффективность некоторых противоэпилептических средств Варфарин (увеличение времени кровотечения) Препараты железа (уменьшение всасывания витамина Е)	Осторожно применяют при тяжелом кардиосклерозе и инфаркте миокарда
Кислота аскорбиновая	Индивидуальная непереносимость препарата Высокие дозы абсолютно противопоказаны	Тошнота, рвота, диарея Утомляемость, бессонница	Связывание ионов цинка и меди Витамин В <sub>12</sub>	Искажает результаты диагностических тестов на определение глюкозы в

Препарат	Противопоказания	Побочные эффекты	Лекарственные взаимодействия	Примечание
	при сахарном диабете, катаракте, тромбофлебите	Креатинурия, образование камней в почках, особенно при хронической почечной недостаточности Тератогенные эффекты (в очень высоких дозах)	(потенцирование дефицита) Непрямые антикоагулянты (антагонизм) Ацетилсалициловая кислота (усиление кристаллурии)	моче, этинилэстрадиола, скрытой крови Не установлена безопасность повышенных доз при беременности
Ретинола ацетат (пальмитат)	Индивидуальная непереносимость препарата	Сухость и депигментация кожи, зуд, алопеция Поражение печени (в том числе пелиоз), диарея, тошнота, рвота, анорексия, анемия Нарушения сна, депрессия Повышение риска развития опухолей почек, нервной системы, ушных раковин Антиэстрогенное действие (при использовании высоких доз)	Ретиноиды (усиление токсических эффектов) Оральные контрацептивы (повышение в сыворотке крови витамина А) Общие анестетики (снижение эффективности) Барбитураты (ослабление снотворного эффекта)	Иногда может негативно сказываться на фертильности При беременности доза препарата не более 1000 МЕ/сут, учитывая потребление витамина с пищей