

Imūnmodulējoša terapija:
kā izvēlēties pacientam
piemērotāko variantu

Natalja Kurjāne
VSIA P.Stradiņa KUS
VSIA Bērnu KUS
2015.06.03

Pasaules realitāte:

Progresīvi **samazinās** populācijas
imunoloģiskā reaktivitāte

un

pieaug akūtu un hronisku saslimšanu
biežums, it īpaši to, kas saistīti ar nosacīti
patogēniem mikroorganismiem.

Imūnmodulējošā terapija - terapija, kura ietekmē un maina imūnsistēmas darbību.

Dalās:

Imūnstimulējoša

Imūnsupresīva

Imūnmodulējoša (daudzpusīga iedarbība, kas virzīta uz imūnsistēmas darbības līdzsvarošanu, funkcionālu līdzsvara atgūšanu)

Jebkura viela skar imūnsistēmu !

Skaidrs ka preparāti, kuri virzīti organisma vispārējā stāvokļa uzlabošanai - vitamīni, mikroelementi, adaptogēni, fitopreparāti utt - ietekmē imūnsistēmas šūnas, bet tie skaitās nespecifiskie imūnmodulējošie līdzekļi

Imūnterapija

Indikācijas - imūnsistēmas patoloģijas pazīmes

Klīniskās:

- Smaga, ieilgusi jeb pastāvīgi recidivējoša infekcijas slimību gaita
- Rezistence pret saņemto terapiju (piem. pie HSV infekcijas)
- Ļaundabīgās slimības
- Alerģiskās slimības
- Autoimūnās slimības

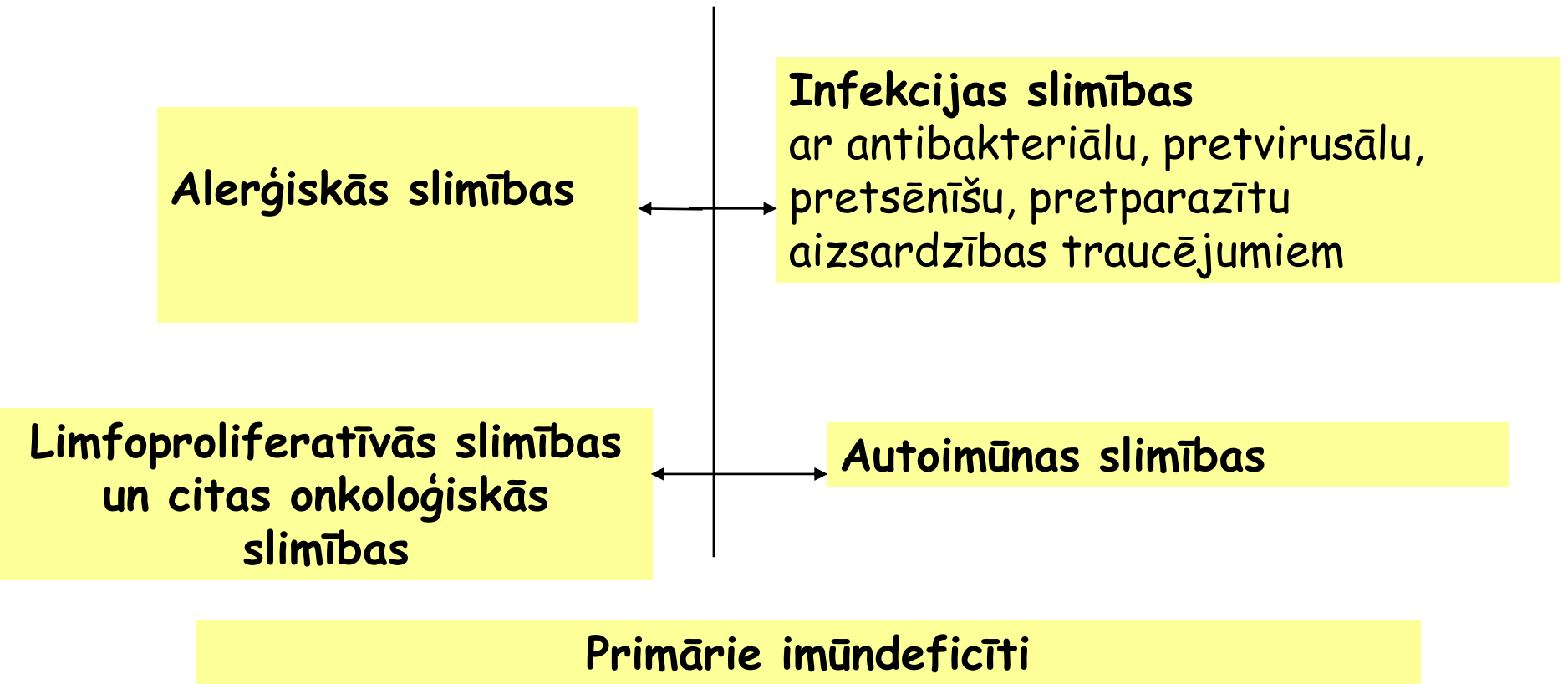
Laboratoriskās:

- imūno funkciju traucējuma pazīmes (perifērajās asinīs)

Noteicošā ir klīnika!

Bet imūnanalīžu rezultāti var palīdzēt mērķtiecīgi izvēlēties imūnmodulatoru

Imūnterapija



Imūnterapijas veidi:

Imūnstimulācija

- Interferoni
- Interferonu induktori
- Timiskie faktori
- vakcīnas

Imūnsupresija

- citostatiki
- glikokortikosteroīdi
- monoklonālas antivielas

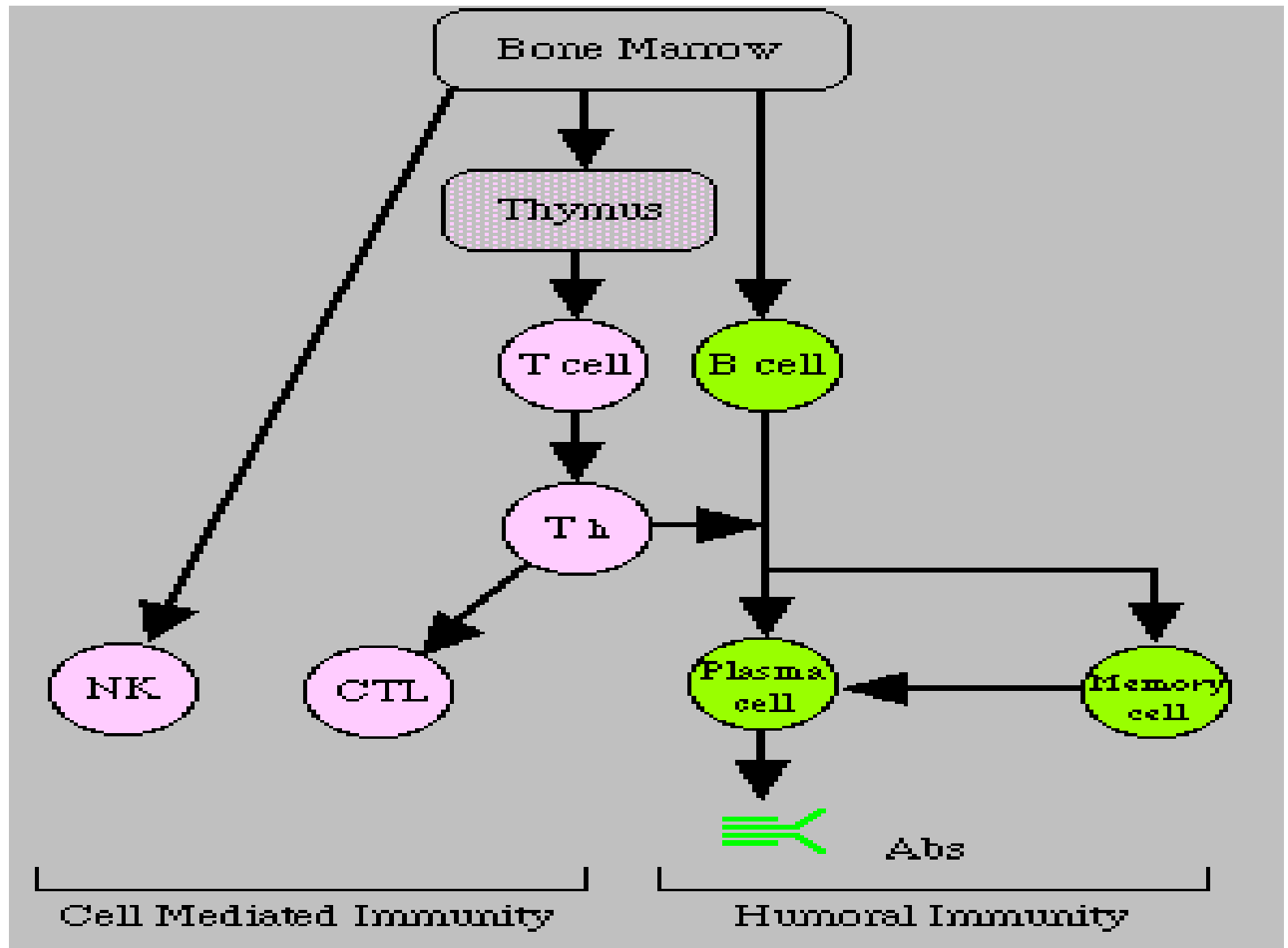
Imūnmodulācija

- Baktēriālie komponenti (lizāti),
- imūnglobulīni,
- Sistēmiskā enzīmtterapija
- Te pieskaitāmi arī onkolītiskie vīrusi (atceļ audzēja inducēto vietējās imūnreaktīvātes bloku)
- nespecifiskie imūnas funkcijas regulatori (augu izcelsmes preparāti, probiotiki, beta-glikans utt)

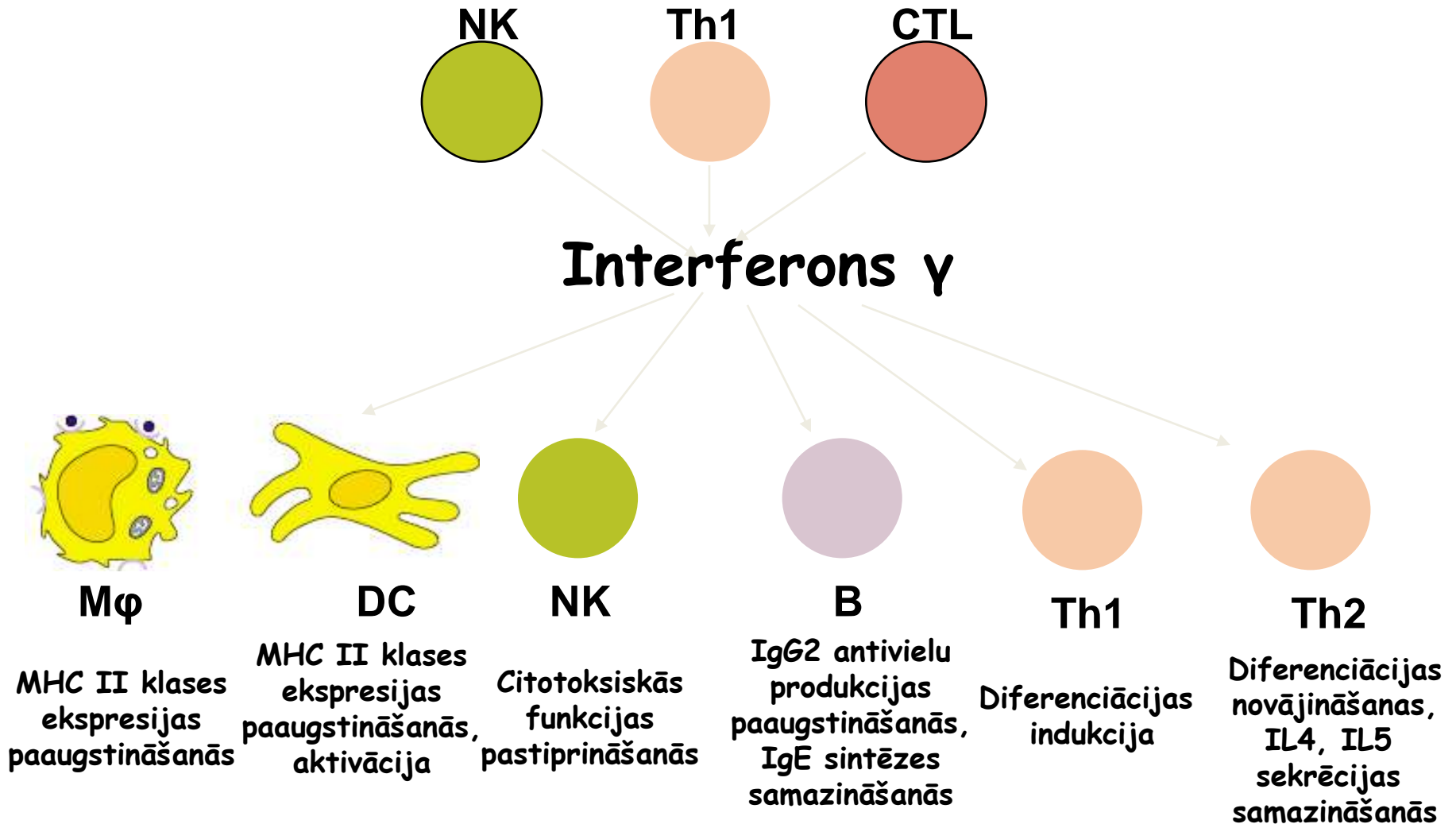
Latvijā pieejamie imūnmodulējošie preparāti, (imūndeficītu ārstēšanā)

- Interferonu induktori (Larifāns, Cikloferons, Amiksīns)
- Interferoni (alfa un beta)
- Vakcīnas
- Baktēriju lizāti vai ekstrakti (Bronhomunāls, Luivaks)
- Tīmiskie faktori (Timalīns, Timogēns, Imunofāns)
- Sistēmiskā enzīmu terapija (Wobenzīms, Flogenzīms, WobeMugos)
- Pretvīrusu preparāti ar imūnmodulējošu darbību (Isoprinozīns)
- Imūnglobulīni (intravenozie un subkutānie)

Imūna sistēma



Imūnstimulācija- bioloģiskie efekti



Interferona sistēmas funkcijas

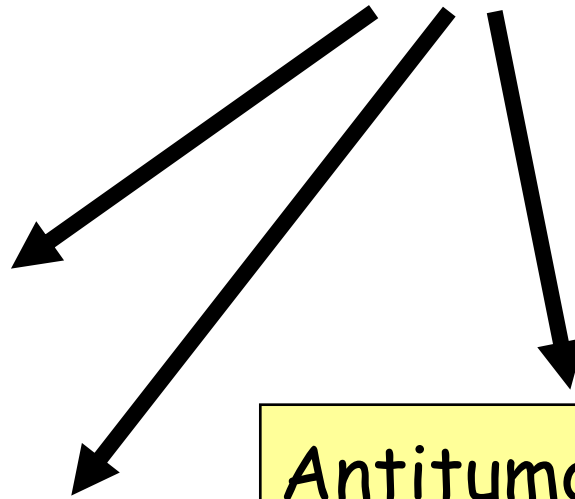
- nosaka rezistenci pret vīrusu infekcijām,
- regulē iedzimtās un iegūtās imūnatbildes,
- modulē normālo un maligno šūnu izdzīvošanu vai nāvi.

INTERFERONS

Antivirālā darbība

Imūnmodulējošā darbība

Antitumorālā darbība



Cilvēku interferonu īpašības

Property	IFN-alpha	IFN-beta	IFN-gamma
Principal cell source	Epithelium, leukocytes Plasmacytoid DC 95%	Fibroblasts Plasmacytoid DC 95%	Lymphocytes
genes	>20	1	1
Introns in genes	no	no	yes
Induction	Viruses, dsRNA	Viruses, dsRNA	Immune activation
Glycosylation	no	yes	yes
Stability at pH2	stability	stability	labile
Function	Antiviral infection activation of NK cell	anti-tumor regulation of enhancement of CMI	

Vīrusu infekcijas, pie kurām lieto interferona preparātus

- herpes vīrusu infekcijas,
- papilomas vīrusa izraisīti veidojumi (kārpas, papilomas)
- HIV infekcija (+/-)
- akūti un hroniski vīrusu hepatīti (B,C),
- akūtas respiratoras infekcijas (t.sk. gripa, SARS)

Interferonu induktori (pieejamas Latvijā)

Ķīmiskās darbības viela	Komerčiālais nosaukums
<p>Sintētiskie savienojumi Zemmolekulārie oglehidrāti</p>	<p>Cikloferons, Amiksīns, Neovirs</p>
<p>Dabiskie savienojumi:</p> <p>Dubultspirāliska ribonukleīnskābe, dsRNS (iegūta biotehnoloģiskā ceļā no <i>Escherichia coli</i> šūnām pēc to inficēšanās ar RNS saturošiem bakteriofāgiem)</p>	<p>Larifāns (ne tikai INF induktors, bet inducē vairākus citokīnus ar pretvīrusu darbību, piem. MIP-1b, kam ir pierādīta pret-HIV aktivitāte)</p>

Interferona induktori

pielietošanas nosacījumi: paša organisma funkcionālo rezervju esamība

- Nav antigēnu darbības (atšķirībā no rekombinētiem interferoniem);
- Nav blakņu ievadīšanas laikā jo ir sabalansēta endogēno interferonu produkcija (trūkst blaknes, kas raksturīgas ekzogēniem interferoniem);
- Parasti tiek novērota ilgtermiņa darbība;
- Zema toksicitāte;
- Plašs imunotropās darbības spektrs, jo interferonu dēļ tiek stimulētas citas imūnsistēmas šūnas, kuras piedalās pretvirusālajā aizsardzībā ;
- BET varētu būt pārmērīga imūnsistēmas aktivācija pie nepareizas zāļu pielietošanas

Interferonu darbība

• **IFN-alfa** - IntronA,
Roferons:

pretvirusāla darbība,
vīrusa replikācijas
kavēšana un NK šūnu
stimulācija, makrofāgu
fagocitozes aktivācija

• **IFN-beta** - Rebif:

Imūnmodulējoša darbība-
stimulē fagocitozi, aktivizē
citotoksicitāti (NK, CD8+),
stimulē antivielu sintēzi,
pretvirusāla darbība un
pretaudzēju darbība

Interferonu induktoru darbība (Cikloferons, Larifāns, Amiksīns)

pretiekaisuma,
antiproliferatīva,
imūnmodulējoša
darbība - stimulē visu
interferonu (α, β, γ)
endogēnu sintēzi - to
veic paša organisma
imūnšūnas
limfātiskajos audos

IFN-alpha and IFN-beta pielietošana

- hepatīts C
- hepatīts B
- Papilomas (atsevišķos gadījumos)
- Kapoši sarkoma (HIV pacientiem),
- Nieru karcinoma
- Bazālo šūnu karcinomas
- Melanoma (dāžās stadijās)
- Multiplā skleroze

Tīmiskie faktori (Timalīns, Timogēns, T-aktivīns, Imunofāns)

Timalīns - no teļu aizkrūts dziedzerā izdalītie polipeptīdi - stimulē T šūnu proliferāciju, diferenciāciju, aktivizē fagocitozi, ietekmē šūnu vielmaiņu

• **Imunofāns** - heksapeptīds, timopoētīna sintētiskais analogs - imūnmodulācija, hepatoprotekcija, detoksikācija, endogēno antioksidantu korekcija

Vakcīnas

Imūnstimulējošie bioloģiskas izcelsmes līdzekļi

Galvenais komponents - aktīvā viela ir **antigēns** (viens vai vairāki), kas rosina specifisko antivielu ražošanu pret konkrētu infekcijas slimību

Vakcīnu sastāvdaļas (I)

- **Šķidrā bāze** parasti ir ūdens vai fizioloģiskais šķīdums, vai sarežģīts audu kultūras šķīdums, kas satur sastāvdaļas no bioloģiskām sistēmām (piem., olas proteīnu)
- **Adjuvanti** ir vielas, kas paaugstina vakcīnas imunogenitāti
 - Standarta adjuvanti - alumīnija hidroksīds vai fosfāts
 - Adjuvanta sistēma AS 04, kas satur 5 mcg 3-O-dezacil-4-monofosforila A lipīdu un hidratētu alumīnija hidroksīdu
- **Konservanti** - niecīgs ķīmikāliju daudzums (piem., tiomersāls, fenoksietanols, fenols), ko izmanto vakcīnu ražošanā, lai novērstu to kontamināciju ar baktērijām un sēnītēm, lai nodrošinātu to sterilitāti

Vakcīnu sastāvdaļas (II)

- Lai novērstu baktēriju augšanu, **vakcīnās izmanto arī antibiotikas** - neomicīnu, kanamicīnu, polimiksīnu B; neviena vakcīna nesatur penicilīnu
 - Iespējamās blaknes - alerģiskas reakcijas (ļoti retas)
 - Pierādīt cēloņsakarību grūti, pat neiespējami
- **Stabilizatori** - vielas, kas nodrošina antigēno īpašību stabilitāti, piem., cilvēka seruma albumīns, dekstrāns, saharoze
- **MPR, gripas, ērču encefalīta un dzeltenā drudža** vakcīna satur niecīgā daudzumā **olās proteīnu**, kas personām ar augstu sensibilizāciju pret šo proteīnu var izraisīt alerģisku reakciju