

# TURPINĀJUMS

Imūnmodulējoša terapija:  
kā izvēlēties pacientam  
piemērotāko variantu

Natalja Kurjāne  
VSIA P.Stradiņa KUS  
VSIA Bērnu KUS  
2015.06.03

26.05.2009.

MK noteikumi Nr.487

## Bērnu vakcinācijas kalendārs

Vecums Infekcijas slimība	0-12 st.	2-5 dienas	2 mēneši	4 mēneši	6 mēneši	12-15 mēneši	7 gadi	12 gadi	14 gadi	Ik 10 gadus
B hepatīts/ tuberkuloze	HB*	BCG								
Difterija, stingumkrampji, garais klepus			DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP		Td	Td
Poliomielīts			IPV	IPV	IPV	IPV	IPV		IPV	
Haemophilus influenzae B tipa infekcija			Hib	Hib	Hib	Hib				
B hepatīts			HB	HB	HB	HB			HB****	
Pneimokoku infekcija			PCV	PCV	PCV	PCV				
Rotavīrusu infekcija			RV	RV	RV**					
Masalas, epidēmiskais parotīts un masaliņas, vējbakas						MPR V	MPR	MPR***		
Cilvēka papilomas vīrusa infekcija								CPV		

\* HB vakcīnu ievada jaundzimušajiem, kuru mātes ir HBsAg pozitīvas vai HBsAg statuss nav zināms.

\*\* RV 3. devu ievada, ja tā ir paredzēta vakcīnas lietošanas instrukcijā.

\*\*\* MPR 1. vai 2. devu ievada nevakcinētām meitenēm, izņemot pārslimojušās (ir seroloģisks apstiprinājums)

**Dzīvās vakcīnas** - BCG, MPR (pret māsalām, masaliņām, cūciņām), vakcīna pret vējbakām, poliomiēlītu (ir arī nedzīva), rotavīrusu infekciju, dzelteno drudzi

• Inaktivētās - DTaP-IPV+Hib (Difterija, stingumkrampji, garais klepus-poliomiēlīts-Haemophilus influenzae), HB (hepatīts B), pneimokoku, meningokoku vakcīna u.c.

**• Īstās kontrindikācijas dzīvām vakcīnām !:**

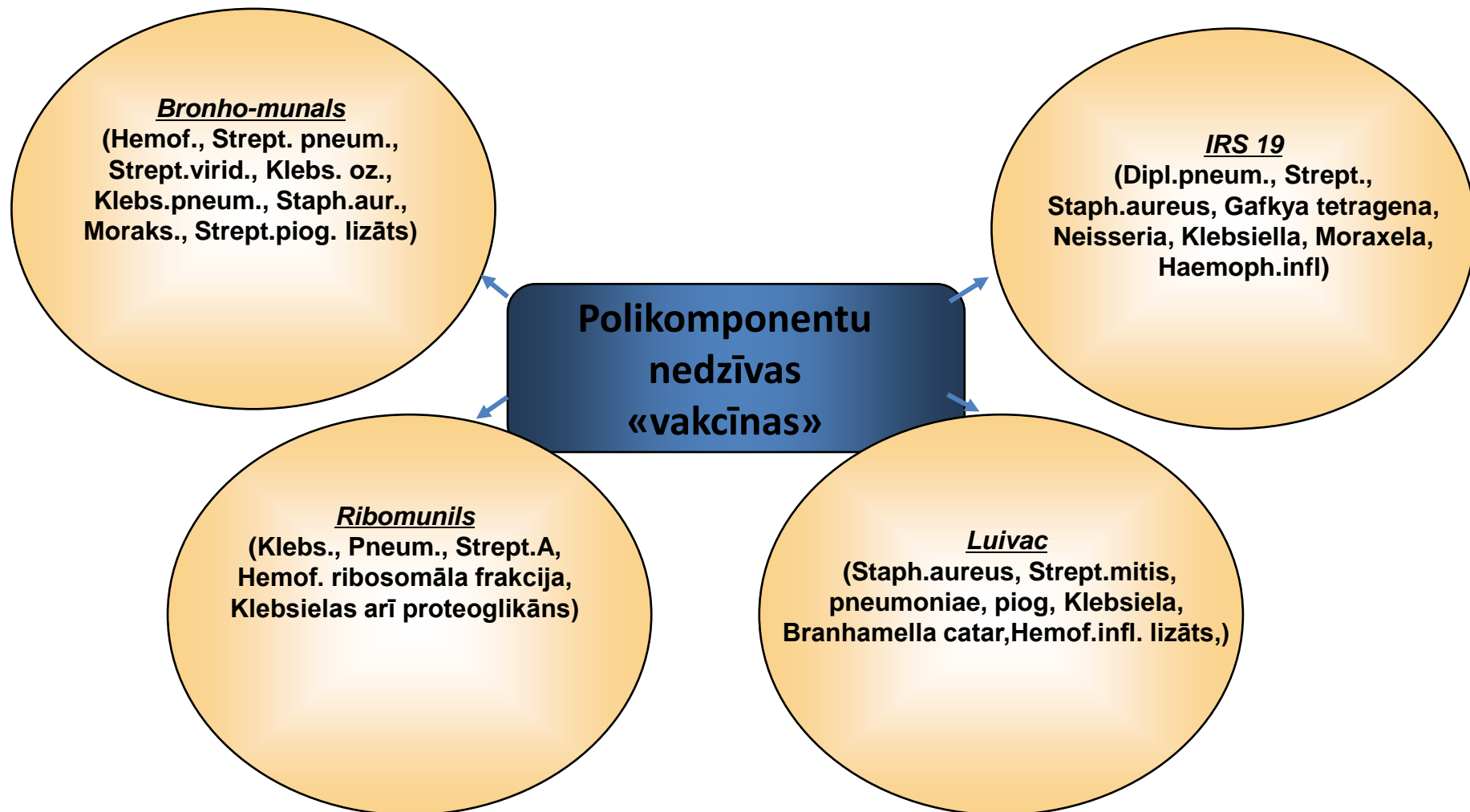
➤ Akūta infekcijas slimība

➤ Smaga komplikācija vai smaga tūlītēja IgE nosacīta alerģiska reakcija pēc iepriekšējās vakcīnas devas ievadīšanas

➤ **Progresējoša neiroloģiska slimība**

➤ **Imūndeficīts** (dzīvo vakcīnu ievadīšana kontraindicēta!!!)

# Bakteriālas izcelsmes imūnmodulatori



# Bakteriālas izcelsmes imūnmodulatori

- B- un T-šūnu stimulācija;
- Paaugstina IgA un s-IgA sintēzi gļotādās, siekālās, bronhoalveolārajā šķidrumā;
- Makrofāgu funkcionālās aktivitātes paaugstināšanās;
- IgA, IgG un IgM līmeņa paaugstināšanās serumā
- Neitrofīlus-aktivējošā faktora, alfa un gamma interferonu stimulācija

# Isoprinozīns-

purīna sintētiskais atvasinājums

Klīniskā pielietošana kopš 1971.gada 70 pasaules valstīs

Pierādīta drošība

Reģistrēts kā **pretvīrusu un imūnmodulējošs preparāts**, var pielietot bērnu praksē no 1 gada vecuma

# Isoprinosine

Darbības viela-  
inosine pranobex

**Tieša pretvīrusu aktivitāte**

→ Aizsargā saimnieka šūnas pret vīrusa uzbrukumiem

→ Bloķē vīrusa RNS (vīrusa olbaltumu informācijas kodu) translācijas procesu uz šūnas ribosomām

## Isoprinozīne un respiratorie vīrusi

Respiratorie vīrusi	Isoprinozīne pretvīrusu aktivitāte
A un B gripa	√
H1N1 vīruss	√
H5 N1 vīruss	√
Paragripas vīruss	√
Adenovīruss	√
Respiratori-sincitiālais vīruss	√



## Isoprinozina imūnmodulējošā darbība

<b>darbība</b>	<b>mehānisms</b>
<b>T-šūnu imunitāte</b>	CD8+ šūnu aktivitātes paaugstināšanās
<b>B-šūnu imunitāte</b>	B-limfocītu proliferācijas paaugstināšanās, IgG antivielu sintēzes palielināšanās
<b>citokīni</b>	IFN- $\alpha$ un $\gamma$ , IL-2 sintēzes paaugstināšanās, IL-10 un IL-4 sintēzes samazināšanās
<b>Makrofāgi, neitrofīli, NK šūnas</b>	Hemotakses stimulācija

# Isoprinozīna indikācijas

• Isoprinosine ir indicēts šūnu mediētam imūnam nomākumam vai imūnsistēmas disfunkcijai un klīnisko simptomu ārstēšanai, kuri saistīti ar:

- herpes simplex, herpes zoster, vējbaku, masalu, cūciņu, citomegalovīrusu, Epšteina-Barra vīrusu izraisītām infekcijām pacientiem ar imūnsupresiju;

▫ cilvēka papilomas vīrusu izraisītām infekcijām: ģenitālām kārpām (*condyloma acuminata*), recidivējošām laringeālās papilomatozēm, IPV inducēta cervikālā epitēlija displāzijām - kā monoterapija vai kombinētas terapija sastāvdaļa

- vīrusu bronhīta,
- vīrusu hepatīta,
- subakūta sklerozējoša panencefalīta gadījumā
- imūndeficīta stāvokļiem.

• **Kontrindikācijas:** paaugstināts urīnskābes līmenis serumā, podagra

# Dabiskās mikrofloras nozīme imūnsistēmas darbībā

- Aminoskābju, vitamīnu, antioksidantu, biogēno amīnu sintēzes stimulācija
- Piedalīšanās detoksikācijā, enterosorbciijā
- Nozīme adaptīvās imunitātes darbībā (higiēnas teorija)
- Svarīgi atopiskā dermatīta papildus ārstēšanā

# Probiotiku nozīme imūnsistēmas darbībā

- Interferonu sintēzes stimulācija
- Pretmikrobu substanču produkcija: pienskābes bakteriocīnu utt
- Probiotiku efekti ir štammu atkarīgi

# Sistēmiskā enzīmterapija (SET)

- Enzīmi uzsūcas no zarnu trakta un iedarbojas visā organismā - sistēmiski;
- Enzīmi neizraisa jaunas, organismam neraksturīgas norises, bet katalizē organismam raksturīgos procesus, samazinot to "aktivācijas sliekšni".

SET  
medikamentu  
sastāvs

**Wobenzym®**

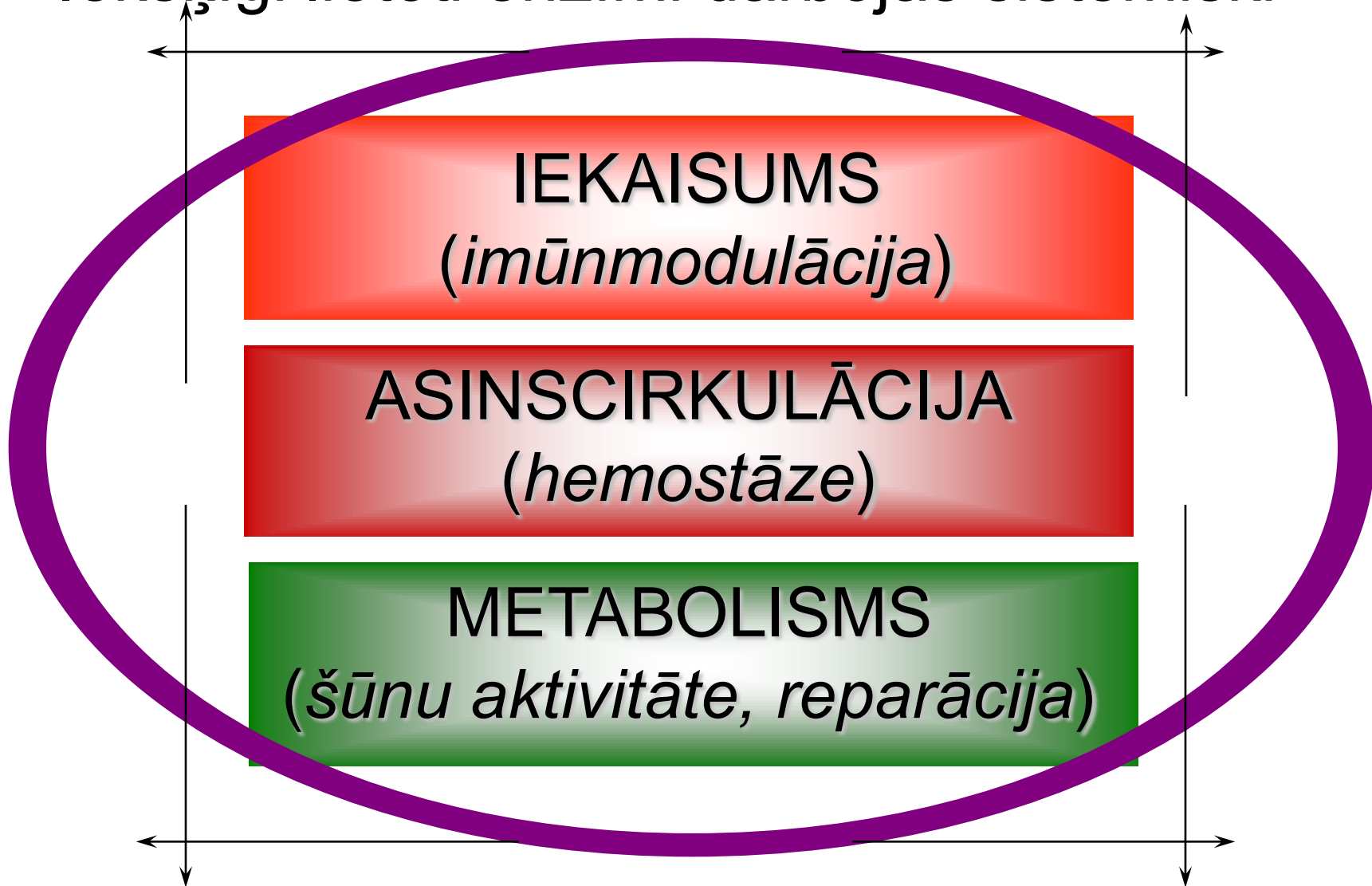
**Phlogenzym®**

**WOBE-MUGOS®**

Tripsīns	24 mg	48 mg	40 mg
Himotripsīns	1 mg	-	40 mg
Bromelaīns	45 mg	90 mg	-
Papaīns	60 mg	-	100 mg
Pankreatīns	100 mg	-	-
Amilāze	10 mg	-	-
Lipāze	10 mg	-	-
Rutīns	50 mg	100 mg	-

*Pielietojums: hroniski iekaisumi, autoimunitāte, profilaktiski, akūti iekaisumi, tūska, limfostāze, traumas, onkoloģija profilaktiski?*

Iekšīgi lietoti enzīmi darbojas sistēmiski



ANTIBAKTERIĀLIE LĪDZEKĻI + SET = LABA  
KOMBINĀCIJA BAKTERIĀLAS INFEKCIJAS izraisītas  
SLIMĪBAS ĀRSTĒŠANAI

SET uzlabo antibiotiķu uzsūkšanos

SET uzlabo antibiotiķu nonākšanu mērķaudos

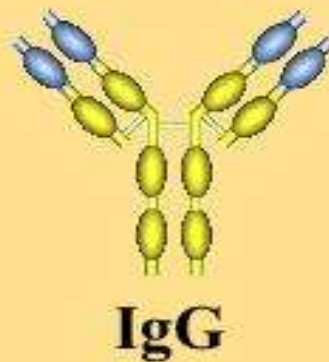
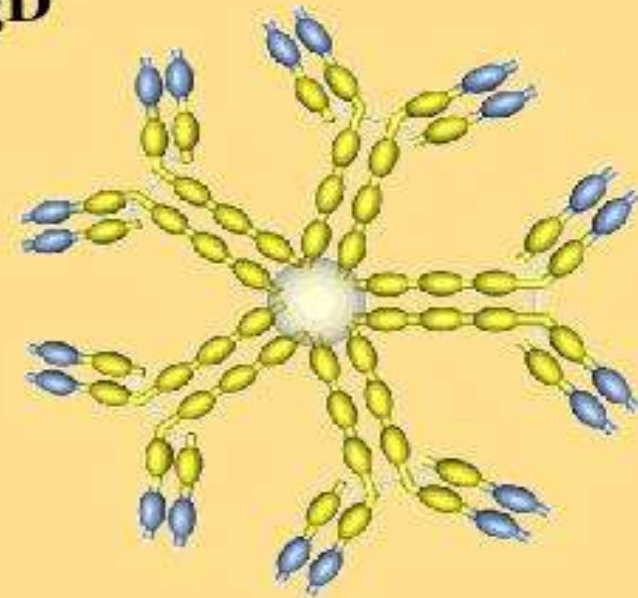
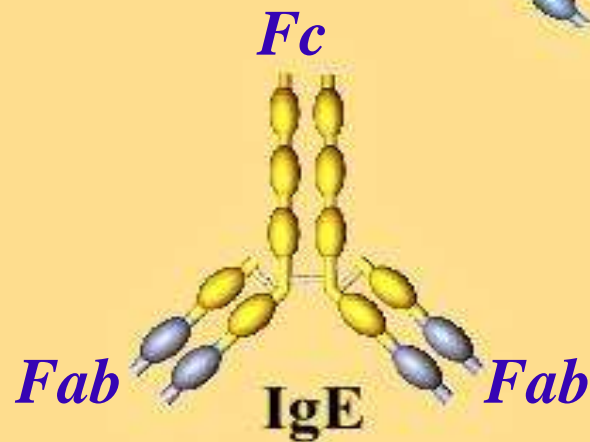
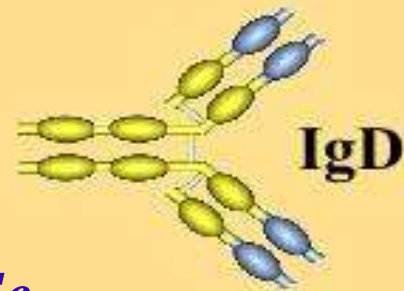
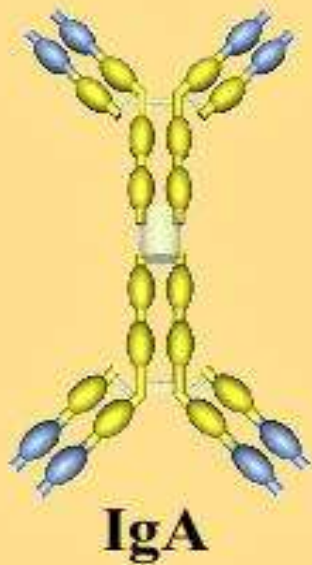
SET uzlabo makroorganisma imūnreaktivitāti

SET pastiprina antibiotiķu efektivitāti

Ir iespēja novērst slimības hronizāciju un  
vēlino komplikāciju attīstību!



# Imūnglobulīnu klases

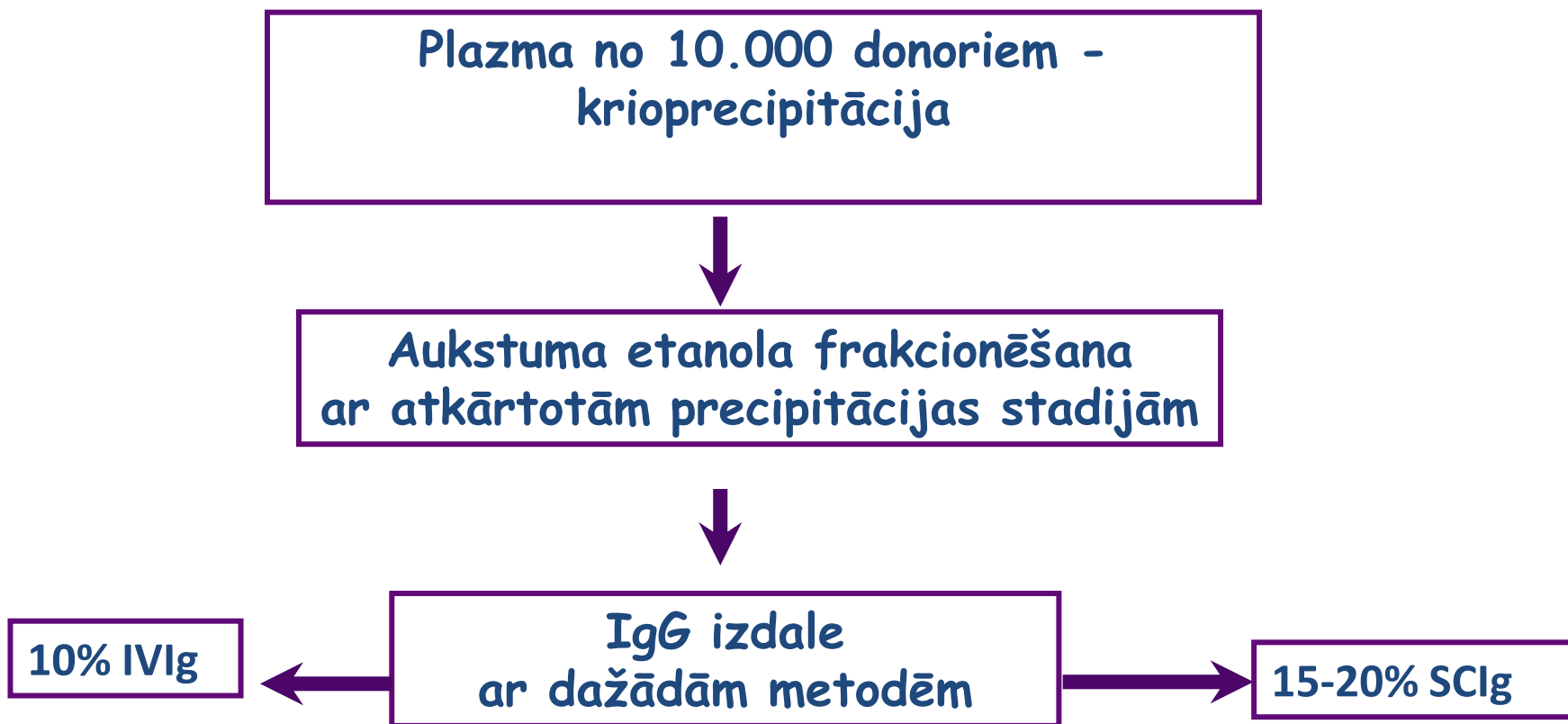


# Imūnglobulīnu darbības mehānismi

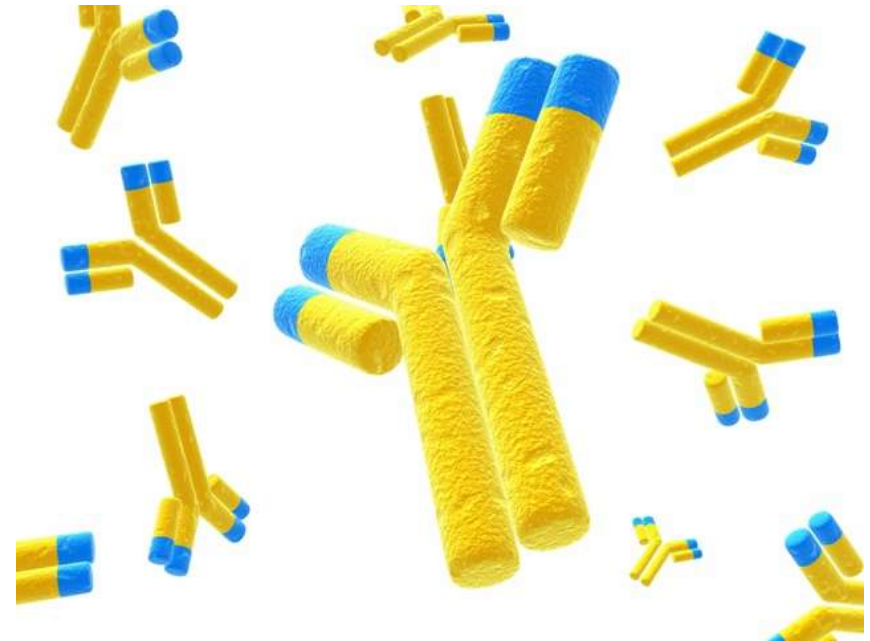
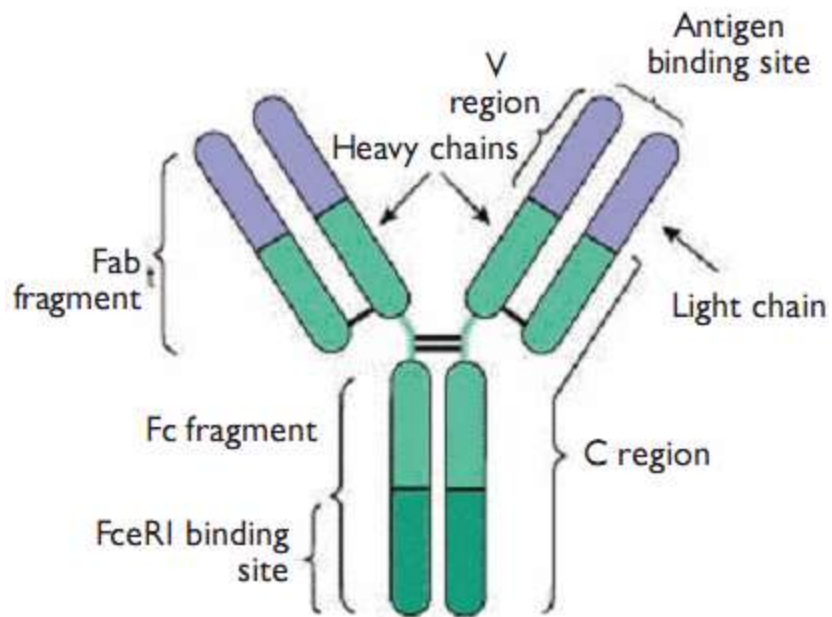
- Patogenu saistīšana un neitralizācija
- Superantigēnu neitralizācija
- Antivielu-asociēta citotoksicitāte
- Pretiekaisuma darbība: imūnkompleksu struktūras un šķīstamības izmaiņas, komplementa-atkarīgas bojāejas samazināšanās, mikrobu toksīnu neitralizācija

# Intravenozo (IVIg) un subkutāno (SCIg) imūnglobulīnu ražošana

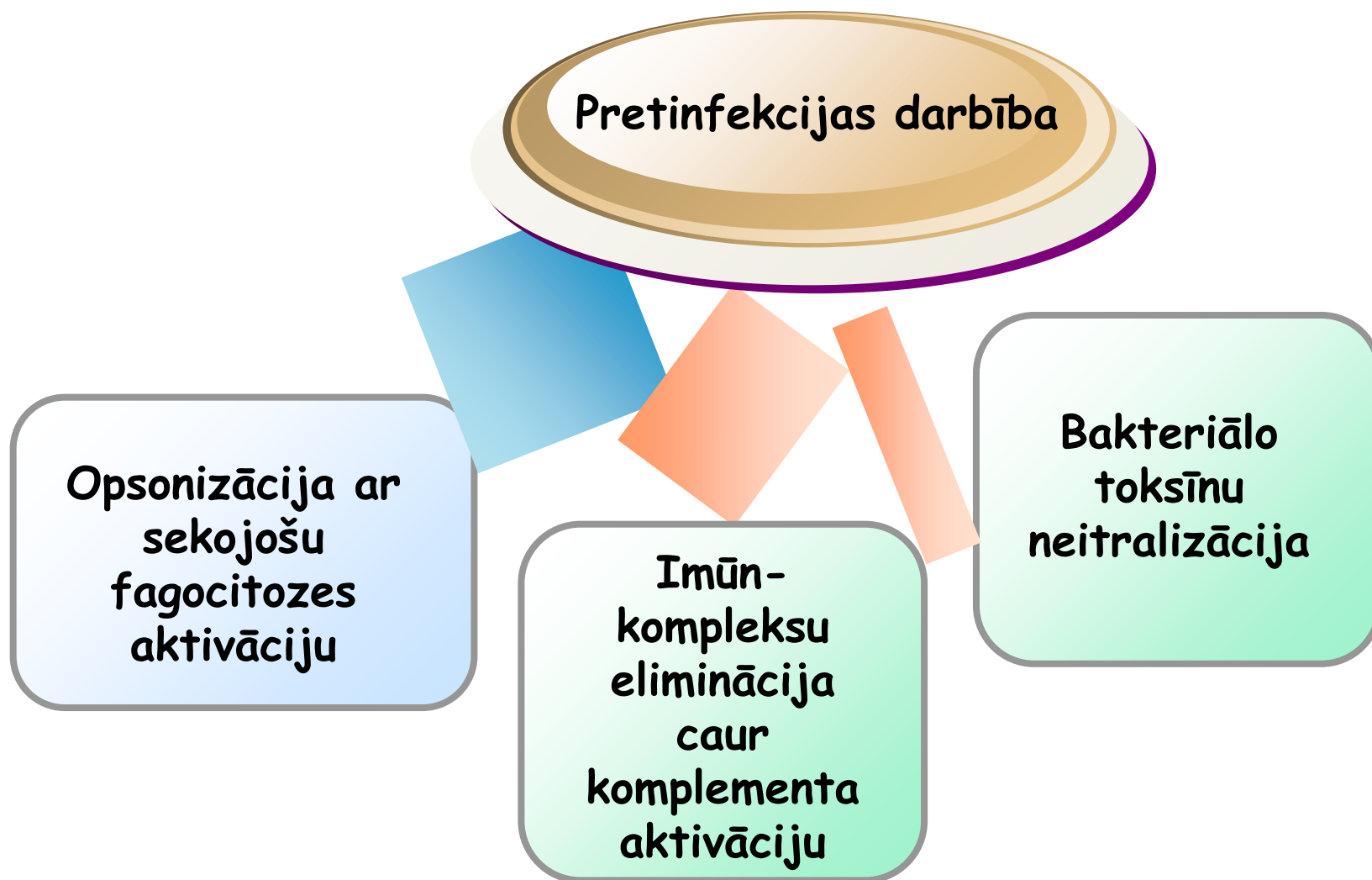
Produkti testēti uz HCV, HIV, HBsAg, Parvovirus 19 utt



# Imūnglobulīnu preparāti, pārsvarā klīniskajā praksē izmantojamie, 95% sastāda imūnglobulīns G (IgG)



# Imūnglobulīnu substitūcijas (aizvietojoša) darbība



# Imūnglobulīnu pretiekaisuma efekts jeb imūnmodulējošā darbība

Pretiekaisuma darbība

NK šūnu aktivācija  
un pretaudzēju  
aktivitātes  
paaugstināšana

Autoantivielu sintēzes  
supresija,  
ietekmējot  
B šūnu funkciju

Autoantivielu  
neitralizācija

Cirkulējošo  
imūnkompleksu  
neitralizācija un  
to veidošanās  
samazināšana

Komplementa  
aktivācijas  
bloķēšana uz  
mērķšūnu  
virsmas,  
nomācot audu  
bojājumu

Endotēlijsūnu  
aktivācijas  
samazināšana

# Imūnglobulīnu terapijas indikācijas

## Kā aizvietošā terapija

Primārie imūndeficīti

## Kā imūnmodulējoša terapija:

Sekundārie imūndeficīti (limfoproliferatīvas slimības, autoimūnas slimības)

Smagas bakteriālas vai virusālas infekcijas,

Sepse,

Apdeguma slimība,

Trombocitopēnija

# Neiroloģiskās slimības, kuru gadījumā pierādīta imūnglobulīnu terapijas efektivitāte

(The New England Journal of Medicine, 2012, Nov)

- Hroniskā iekaisīga demielinizējošā polineiopātija
- Multifokāla motorā neiopātija
- Gijena-Bare sindroms, Milera-Fišera sd
- Miastenija gravis
- Lamberta-Itona sindroms
- Multiplā skleroze
- Paraneoplastiskie sindromi
- Paraproteīnēmiska polineiopātija
- Autoimūns encefalīts



# Jauns imūnas terapijas pielietošanas veids !

Chessa et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2014, 9:5  
<http://www.ojrd.com/content/9/1/5>



RESEARCH

Open Access

## Intra-Erythrocyte Infusion of Dexamethasone Reduces Neurological Symptoms in Ataxia Teleangiectasia Patients: Results of a Phase 2 Trial

Luciana Chessa<sup>1</sup>, Vincenzo Leuzzi<sup>2\*</sup>, Alessandro Plebani<sup>3</sup>, Annarosa Soresina<sup>3</sup>, Roberto Micheli<sup>4</sup>, Daniela D'Agnano<sup>2</sup>, Tullia Venturi<sup>2</sup>, Anna Molinaro<sup>5</sup>, Elisa Fazzi<sup>4</sup>, Mirella Marini<sup>3</sup>, Pierino Ferremi Leali<sup>3</sup>, Isabella Quinti<sup>6</sup>, Filomena Monica Cavaliere<sup>6</sup>, Gabriella Girelli<sup>6</sup>, Maria Cristina Pietrogrande<sup>7</sup>, Andrea Finocchi<sup>8</sup>, Stefano Tabolli<sup>9</sup>, Damiano Abeni<sup>9</sup> and Mauro Magnani<sup>10</sup>

### Abstract

**Background:** Ataxia Teleangiectasia [AT] is a rare neurodegenerative disease characterized by early onset ataxia, oculocutaneous teleangiectasias, immunodeficiency, recurrent infections, radiosensitivity and proneness to cancer. No therapies are available for this devastating disease. Recent observational studies in few patients showed beneficial effects of short term treatment with betamethasone. To avoid the characteristic side effects of long-term administration of steroids we developed a method for encapsulation of dexamethasone sodium phosphate (DSP) into autologous erythrocytes (EryDex) allowing slow release of dexamethasone for up to one month after dosing. Aims of the study were: the assessment of the effect of EryDex in improving neurological symptoms and adaptive behaviour of AT patients; the safety and tolerability of the therapy.