

# **ИННОВАЦИОННЫЕ ПОДХОДЫ К КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ**

## **НОВАЯ ГРУППА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ – РЕГУЛЯТОРЫ ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА**

Профессор Г.С. Баласанянц

Ульяновск, 2011


## Средства этиотропной терапии дали впечатляющие результаты в лечении туберкулеза, однако возможности развития лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий значительно опередили возможности создания новых эффективных средств этиотропной терапии

- В ходе эволюции МБТ приспособились к внутриклеточному развитию. Туберкулёз, по сути, стал инфекцией с внутриклеточным паразитированием возбудителя. Средства химиотерапии способны ограниченно влиять на внутриклеточно паразитирующие МБТ.


- Микобактерии туберкулеза сохраняют свою жизнедеятельность внутри фагоцитов и не подвергаются лизису под воздействием внутриклеточных ферментов. Фагоциты становятся местом развития и размножения возбудителей туберкулёза.

- Фагоциты являются фармакологическим убежищем для МБТ. Внутриклеточно паразитирующие МБТ определяют структурные изменения фагоцитов. Трансформированный фагоцит становится источником биологически активных молекул, приводящих к дисбалансу в реакции иммунной системы.

**Важной причиной, способствующей сохранению угрозы распространения туберкулезной инфекции, является недостаточная эффективность лечения больных туберкулезом, связанная с формированием у МБТ устойчивости к противотуберкулезным препаратам**




- увеличение количества больных с лекарственно-устойчивыми формами заболевания, в том числе МЛУ/ШЛУ



- возникновение нежелательных побочных реакций (прежде всего токсических), ограничивающих эффективную химиотерапию



- эти факторы лимитируют, снижают эффективность лечения, увеличивают его длительность

- 
- Средства патогенетической терапии должны, с одной стороны, нарушить закономерности жизненного цикла возбудителя, с другой - восстанавливать физиологически адекватный уровень активности клеточных и гуморальных эффекторов иммунной системы

## **Патогенетическая терапия направлена на основные механизмы патогенеза туберкулеза и имеет свои особенности в интенсивную фазу и в фазу продолжения лечения**

В интенсивную фазу патогенетическое лечение включает коррекцию функциональных нарушений, вызванных токсинами микобактерий туберкулёза, и носит синдромальный характер. При этом необходимо соблюдать следующие принципы:


- соблюдение двигательного режима и правильное лечебное питание
- симптоматическое лечение
- дезинтоксикационная, гормональная и иммуномодулирующая терапия

В фазу продолжения лечения патогенетическая терапия направлена на стимуляцию репаративных процессов и носит системный характер


- **Иммунная система человека представляет собой очень сложную, нелинейную сетевую структуру, обладающую громадным потенциалом в отношении незначительных модификаций путей передачи сигналов, что в последующем приводит к выработке цитокинов с далеко идущими последствиями для дальнейших изменений в организме**
- **Последние могут быть и благоприятными, однако не являются в полной мере предсказуемыми, желательными или контролируруемыми**




**Фундаментально новая стратегия при лечении инфекционных заболеваний представляет из себя модулирование иммунного ответа хозяина для усиления элиминации инфекционных возбудителей и снижения повреждения тканей, связанного с воспалением**




**Противомикробные пептиды иммунной системы хозяина изучали на предмет использования их потенциала в качестве нового класса противомикробных препаратов**



**Модулирование врожденного иммунитета при помощи синтезированных пептидов защитной системы несет защитный эффект без непосредственного противомикробного действия**



Белки иммунной системы, известные также под термином «противомикробные пептиды», изучаются как потенциальные иммунотерапевтические препараты, поскольку они обладают уникальной комбинацией иммуностимулирующих и противовоспалительных признаков.



Большинство пептидов представляет собой амфипатические молекулы с общим положительным зарядом, высоким содержанием катионных и гидрофобных аминокислот.

Классы пептидов, такие как кателицидины, дефенсины и гистатины, различают по их последовательностям, структуре и механизму генерации.



На сегодняшний день в США, Канаде, Европе, Китае реализуются подходы лечения хронических инфекционных и пролиферативно-воспалительных заболеваний, в которых используется противомикробный, противовирусный, противоопухолевый, иммуномодулирующий эффект **дефенсинов**

- ✓ Дефенсины – это катионные амфипатические пептиды с длиной  $\approx 30$  аминокислот и трехнитевой  $\beta$ -пластинчатой структурой, содержащей три дисульфидные связи
- ✓ На основании способа дисульфидного связывания дефенсины разделяют на семейства –  $\alpha$ -,  $\beta$ - и реже встречающиеся  $\Theta$ -дефенсины
- ✓ У человека  $\alpha$ -дефенсины образуются в гранулах нейтрофилов (как часть их противомикробного арсенала) и в клетках крипт кишечника, а также в других лейкоцитах и эпителиоцитах
- ✓  $\beta$ -дефенсины производятся в эпителии слизистых, коже и в некоторых лейкоцитах
- ✓  $\Theta$ -дефензины – это циклические пептиды с высокой анти-ВИЧ активностью, которые не образуются у человека и пока были выявлены только у обезьян Старого Света
- ✓ **Единственным зарегистрированным препаратом, фармакологическая активность которого опосредована способностью восстанавливать ситуационно обусловленный уровень образования дефенсинов, является Глутоксим**

**ГЛУТОКСИМ** - первый и единственный в настоящее время препарат, отвечающий требованиям к новой группе средств для лечения инфекционных заболеваний; единственный зарегистрированный представитель группы IDR (innate defense regulators), регуляторы защитных систем организма

**ГЛУТОКСИМ**

Синтезирован в России



**ГЛУТОКСИМ**

Прошел необходимые доклинические и клинические исследования



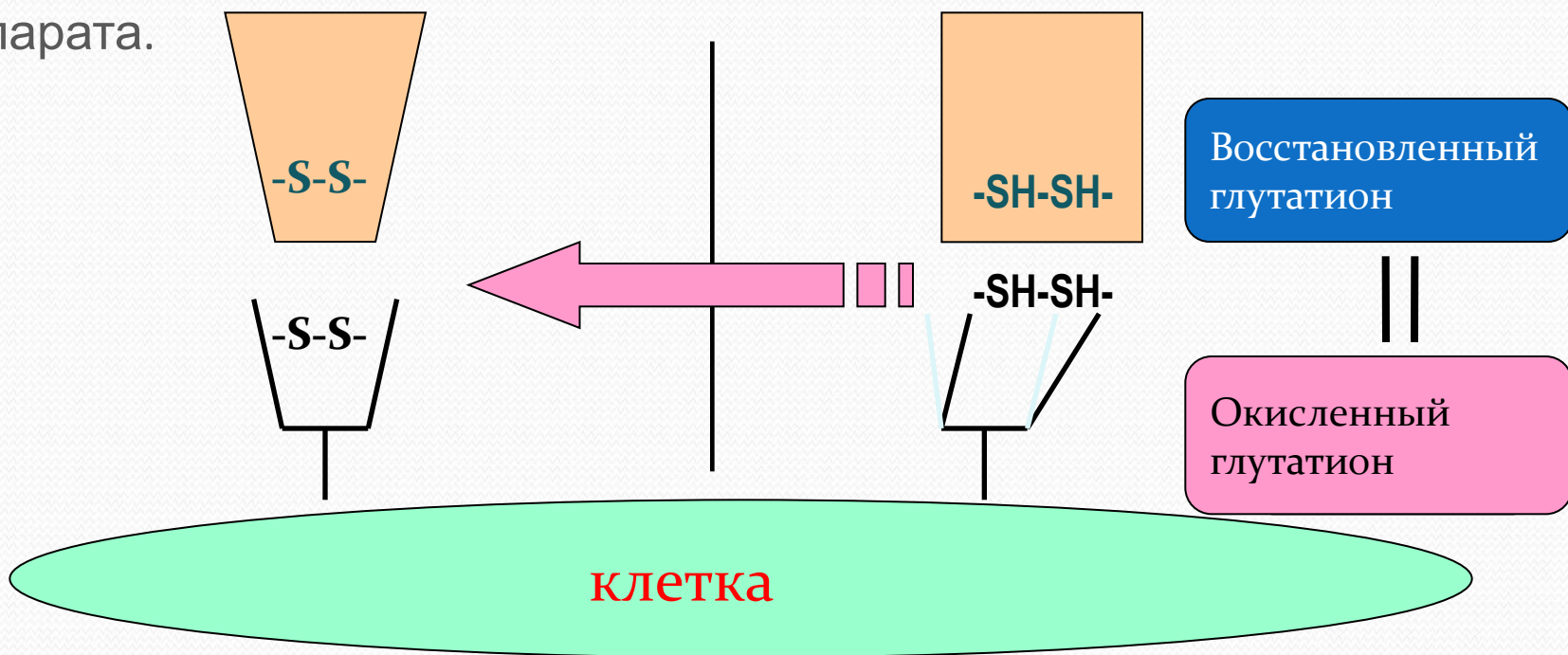
**ГЛУТОКСИМ**

Разрешен к применению при туберкулезе

- Неполноценность фагоцитарной реакции благоприятствует хроническому течению специфического воспаления с развитием грубых морфологических изменений. Изменения тканевого метаболизма и реактивности организма существенно влияют на динамику и исход туберкулезного воспаления в процессе лечения.
- **Глутоксим** оказывает комплексное воздействие на клеточный метаболизм, активирует функцию нормальных клеток и инициирует процесс элиминации из организма генетически дефектных клеток. Под его воздействием повышается эффективность макрофагально-фагоцитарной реакции и устойчивость клеток к различным токсическим факторам.

- **ГЛУТОКСИМ** относят к метаболическим иммунокорректорам ввиду содержащихся в нем аминокислот (бис-γ-L-глутамил-L-цистенил-бис-глицин), которые транспортируются в пораженные клетки.
- Этот вариант иммунокоррекции осуществляет не «исправление», а поддержку адаптивных перестроек внутриклеточного обмена лимфоцитов.

**Глутоксим** играет важную роль в регуляции метаболических процессов в клетках и тканях. Он оказывает селективное воздействие на сульфгидрильные группы поверхностно-клеточных рецепторов, что приводит к восстановлению их чувствительности к регуляторным и транспортным молекулам пептидной природы, определяя иммуномодулирующий, гемостимулирующий, токсикомодифицирующий и другие цитотропные эффекты препарата.



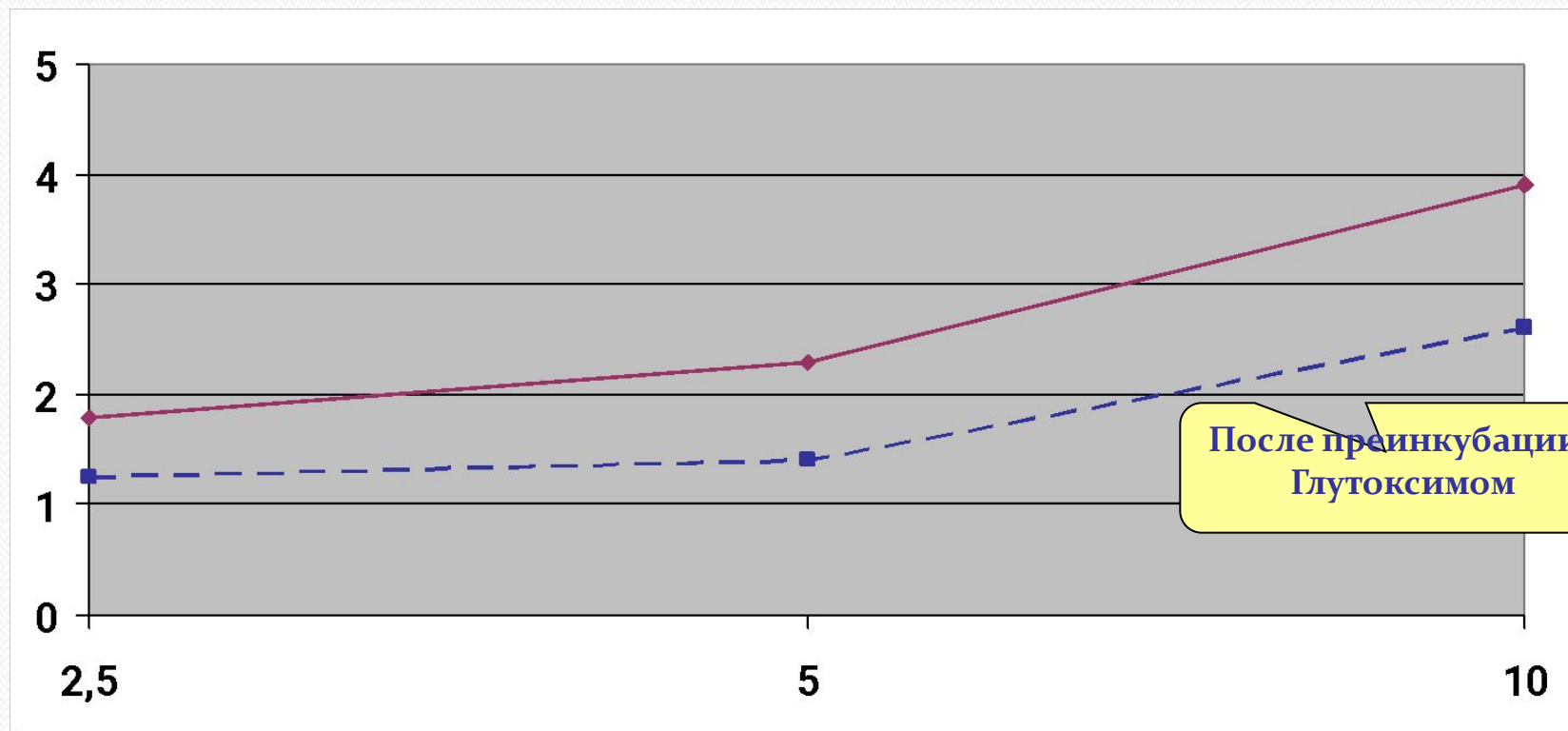


Способность МБТ использовать макрофаги в качестве убежища от эфффекторов иммунной системы, средств фармакотерапии определяется рядом условий, включая депрессию процессов обмена кальция в макрофагах, низкую активность реакций опсонизации МБТ

Рецептор-опосредованное воздействие препарата Глутоксим на макрофаги, восстанавливающее физиологически необходимую интенсивность кальциевого обмена и активность  $Ca^{2+}$ зависимых путей индукции созревания фагосом, имеет следствием формирование должного специфического иммунного ответа

# Подавление активности мембранных транспортеров МЛУ

Снижение уровня Pgp в клетках\* при действии Глутоксима



После преинкубации с Глутоксимом

\*клетки линий Jurkat

По оси абсцисс – концентрация антител в мкл.

По оси ординат – количество клеток (%), специфически окрашенных антителами к Pgp.

**Совокупность оказываемых ГЛУТОКСИМом  
иммунологических эффектов определяется  
восстановлением физиологически  
адекватной функциональной активности**

**внеклеточных  
биорегуляторов  
пептидной  
природы**

**мембранных  
транспортеров**

**поверхностно-  
клеточных  
рецепторов**

**иммунокомпетентн  
ых клеток  
(нормализация  
соотношения  
лимфоцитов – Т-  
хелперов,  $Th_1$  и  $Th_2$ , с  
устранением  
преобладания  $Th_2$ )**

**макрофагов  
(увеличение активности  
лизосомальных  
ферментов, образования  
активных форм кислорода,  
синтеза цитокинов, ИЛ-1,  
ФНО, КСФ, интерферонов и  
других, поглощение и  
уничтожение  
микобактерий)**



- **Глутоксим способен ограничивать развитие и функционирование механизмов лекарственной устойчивости *Micobacterium tuberculosis* (препарат является фактором негативной регуляции процессов индуцированного мутагенеза), предопределяя, тем самым, снижение способности образования и отбора лекарственно-устойчивых штаммов МБТ при применении средств противотуберкулезной терапии**

- **Способность Глутоксима увеличивать фракцию рецепторов цитокинов с внутренней активностью предопределяет его цитокиноподобное действие. Глутоксим участвует в окислении тиоловых групп рецепторов цитокинов, что необходимо для их перехода в функционально активную конформацию.**
- **К основным иммунофизиологическим свойствам препарата относятся: высокая тропность препарата к клеткам центральных органов иммунитета и лимфоидной ткани; усиление костномозгового кроветворения: процессов эритропоэза, лимфопоэза и гранулоцито-моноцитопоэза.**
- **При туберкулезе Глутоксим стимулирует процесс экзоцитоза содержимого внутриклеточных везикул, включая выброс макрофагами микобактерий туберкулеза, подавляет активность мембранных транспортеров лекарственной устойчивости.**

- ❑ Глутоксим положительно влияет на динамику развития туберкулезного воспаления. Он уменьшает выраженность экссудативного компонента и распространенность туберкулезной пневмонии, усиливает отграничительные реакции в гранулемах.
- ❑ При ограниченных процессах Глутоксим способствует повышению исходно угнетенных показателей специфического клеточного ответа, нормализации функциональной активности лимфоцитов, продукции IL-2, индуцированной ФГА, повышает исходно низкое количество зрелых Т-лимфоцитов.
- ❑ У больных распространенным фиброзно-кавернозным туберкулезом легких препарат также способствует усилению индуцированной ФГА продукции IL-2. Результаты исследований свидетельствуют об иммуномодулирующем действии Глутоксима.

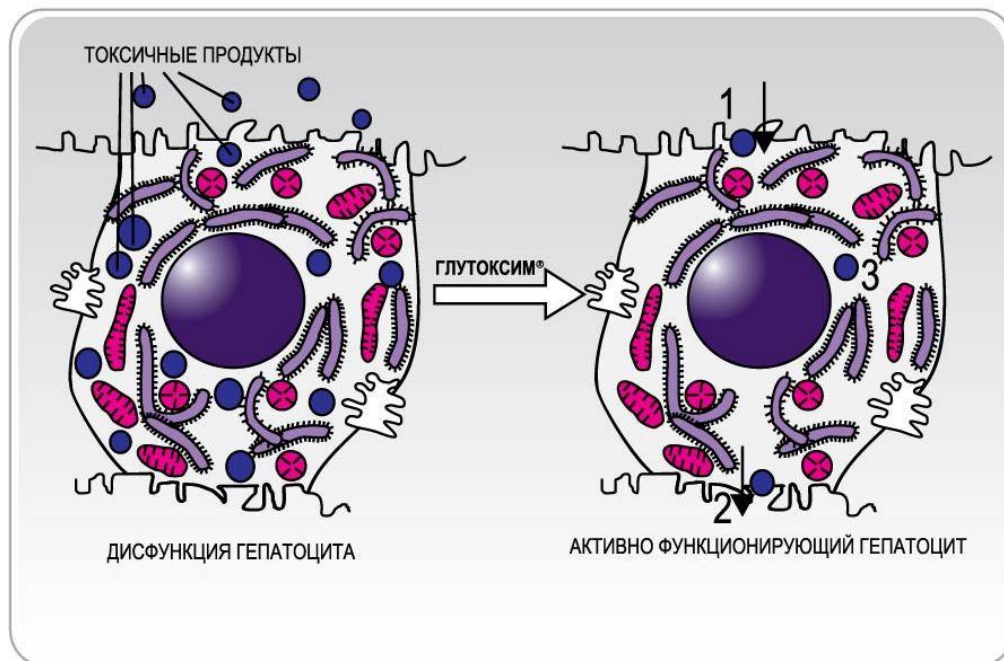
# Гепатопротекторное и детоксицирующее действие Глютоксима

- Активирует мембранный транспорт в гепатоцитах (захват и выброс подлежащих переработке токсинов)

- Стимулирует в гепатоцитах синтез ферментов детоксикации : гемооксигеназы - HSP32 (КФ 1.13.3.7)
- GR - глутатионредуктаза (КФ 1.6.4.2)
- GP –глутатионпероксидаза (КФ 1.11.1.9)
- GST- глутатион-S-трансфераза (КФ 2.5.1.18)
- G6PDG- глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (КФ 1.1.1.49.)

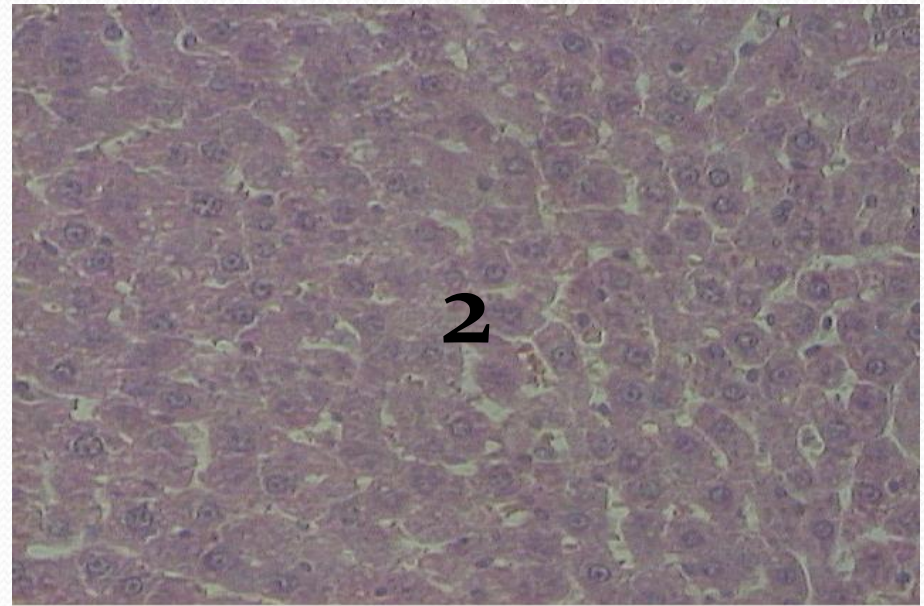
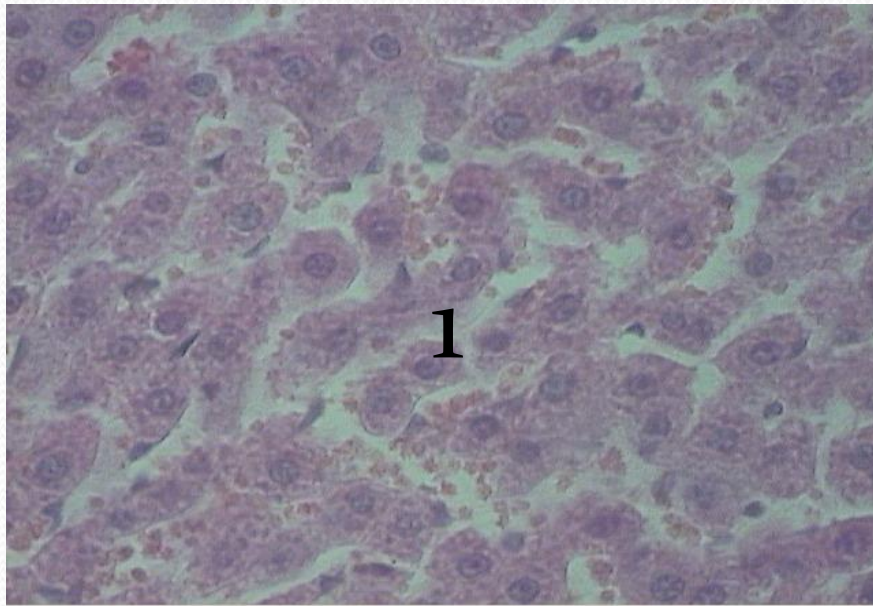
- Повышает устойчивость гепатоцитов в условиях интоксикации

В результате восстанавливается вся цепочка: захват, переработка и элиминация гепатоцитом токсинов, как эндогенных, так и экзогенных



**Глутоксим® увеличивает активность мембранных транспортеров гепатоцитов, что увеличивает поступление токсичных продуктов в гепатоцит (1) и выведение нейтрализованных продуктов из клетки (2)**

# Токсикомодифицирующее действие препарата



1. Характер морфологических изменений ткани печени в группе крыс, получавших циклофосфамид в дозе 20 мг/кг/сут в течение 10 суток. Во всех гепатоцитах определяется выраженная зернистая, с образованием белочных «глыбок» дистрофия. Пространства Диссе резко расширены. В синусоидах большое количество эритроцитов с явлениями стаза. Увеличение эндотелиоцитов в размерах.

2. то же + Глутоксим: во всех гепатоцитах определяется мелкокапельная (в части - и среднекапельная) жировая дистрофия; умеренно выраженное равномерное расширение пространств Диссе.

Увеличение  
эффективности  
комплексного лечения  
больных туберкулезом за  
счет обеспечения  
доступности  
внутриклеточно  
паразитирующих  
микобактерий действию  
противотуберкулезных  
препаратов

потенцирует  
антибактериальн  
ый эффект ПТП

антимутагенное  
действие  
препарата -  
основа для  
уменьшения  
риска развития  
МЛУ и её  
преодоления

Совокупност  
ь эффектов,  
присущих  
препарату  
ГЛУТОКСИМ

Уменьшение  
частоты развития и  
степени  
выраженности  
токсических реакций  
при проведении ПХТ

Стимуляция  
репаративных  
процессов

увеличение  
переносимости ПХТ,  
позволяющее  
уменьшить частоту  
отмен  
противотуберкулезн  
ых препаратов

## Показания

**Фаза интенсивной химиотерапии у больных с ЛУ туберкулезом**

- Преодоление ЛУ (модуляция иммунного ответа, потенцирование действия ПТП)
- Профилактики и лечения токсических эффектов ПТТ

**Хирургическое лечение**

- Профилактика послеоперационных осложнений
- Профилактики и лечения токсических эффектов ПТТ вне зависимости от фазы и режима химиотерапии**



## **Схема применения**

**Глутоксим применяется внутримышечно ежедневно по 60 мг (3% 2 мл) в течение 10 дней**

**Последующие 20 дней Глутоксим вводится в той же дозе (60 мг) через день**

**По показаниям целесообразно продление курса для закрепления эффекта на протяжении всего курса интенсивной фазы терапии, 60 мг через день**

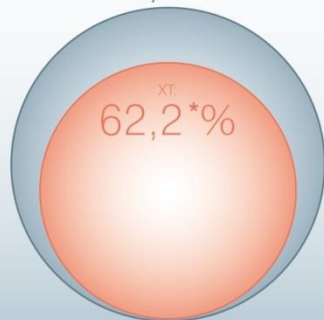
## Результаты применения

- Повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких
- Улучшение переносимости химиотерапии
- Снижение числа отмен ПТП
- Уменьшение риска развития МЛУ
- Улучшение эпидемиологических показателей
- Уменьшение затрат на лечение больных
- Сокращение пребывания в стационаре
- Уменьшение затрат на гепатопротекторы
- Снижение потребления препаратов резерва

ЧАСТОТА РАССАСЫВАНИЯ ИНФИЛЬТРАТИВНЫХ  
И ОЧАГОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ЛЕГКИХ  
ПО ОКОНЧАНИИ ПЕРВЫХ ДВУХ МЕСЯЦЕВ ЛЕЧЕНИЯ  
(% пациентов)

ХТ+ Глутоксим:  
93,2 \*%

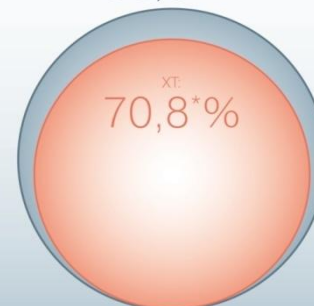
\*: p<0,05



ЧАСТОТА ЗАКРЫТИЯ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА  
ПО ОКОНЧАНИИ ЧЕТЫРЕХ МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ  
У ПАЦИЕНТОВ С ЛЧ И ЛУ ТУБЕРКУЛЕЗОМ  
(% пациентов)

ХТ+ Глутоксим:  
88,3 \*%

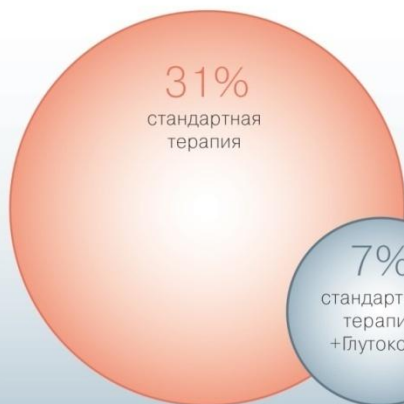
\*: p<0,05



ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА  
(% пациентов)

31%  
стандартная  
терапия

7%  
стандартная  
терапия  
+ Глутоксим



ЧАСТОТА НАСТУПЛЕНИЯ ПОЛНОГО КЛИНИЧЕСКОГО  
ЭФФЕКТА С ПРЕКРАЩЕНИЕМ БАКТЕРИОВЫДЕЛЕНИЯ  
И ОТСУТСТВИЕМ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА У БОЛЬНЫХ  
ТУБЕРКУЛЕЗОМ ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
(% пациентов)

Глутоксим:  
93%

контроль:  
80%

