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 предопределяют структурные изменения фагоцитов. Трансформированный фагоцит становится источником биологически активных молекул, привносящих дисбаланс 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 побочные 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 контролируемыми

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 иммунитет 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, антивирусный, противоопухолевый, иммуномодулирующий эффект дефенсинов

- Дефенсины – это катионные амфипатические пептиды с длиной ≈ 30 аминокислот и трехнитевой β-пластинчатой структурой, содержащей три дисульфидные связи
- На основании способа дисульфидного связывания дефенсины разделяют на семейства – α-, β- и реже встречающиеся Θ-дефенсины
- У человека α-дефенсины образуются в гранулах нейтрофилов (как часть их противомикробного арсенала) и в клетках крипт кишечника, а также в других лейкоцитах и эпителиоцитах
- β-дефенсины производятся в эпителии слизистых, коже и в некоторых лейкоцитах
- Θ-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

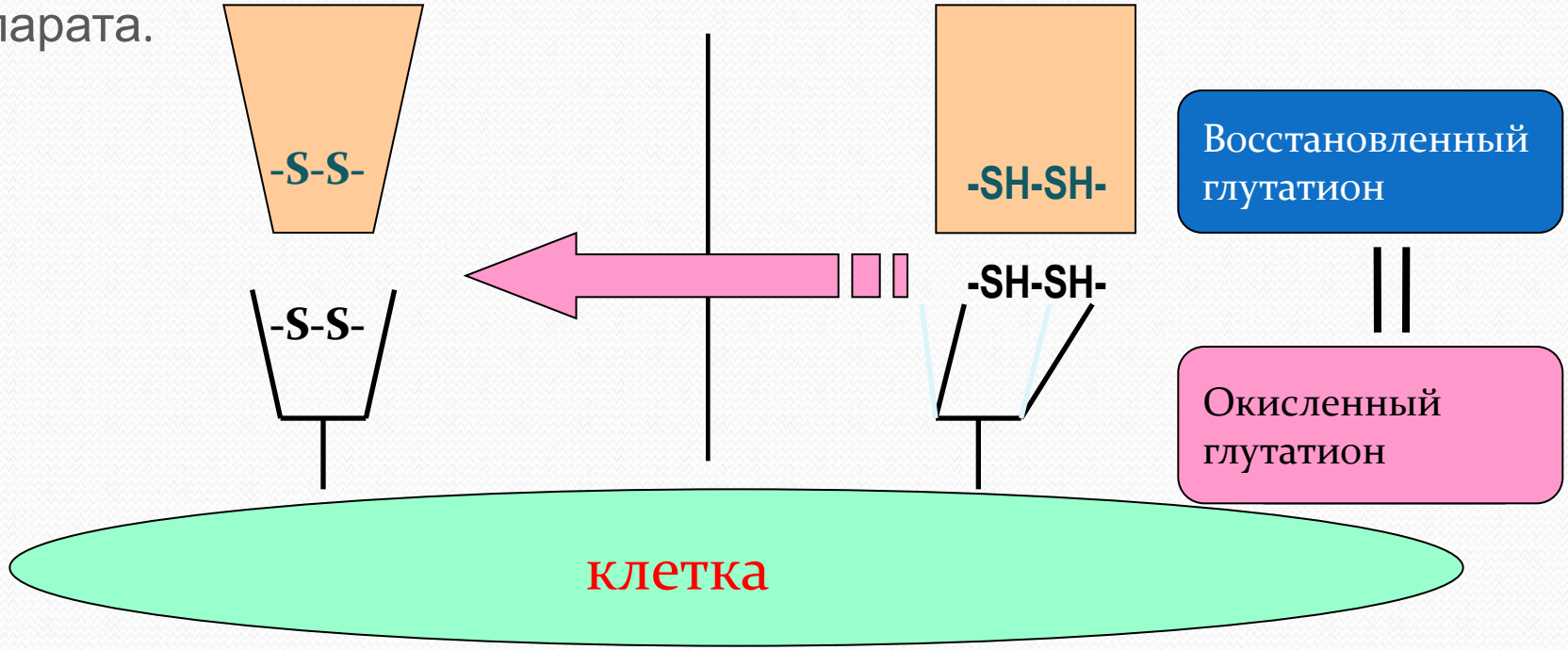
Разрешен к применению при туберкулезе

- 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.

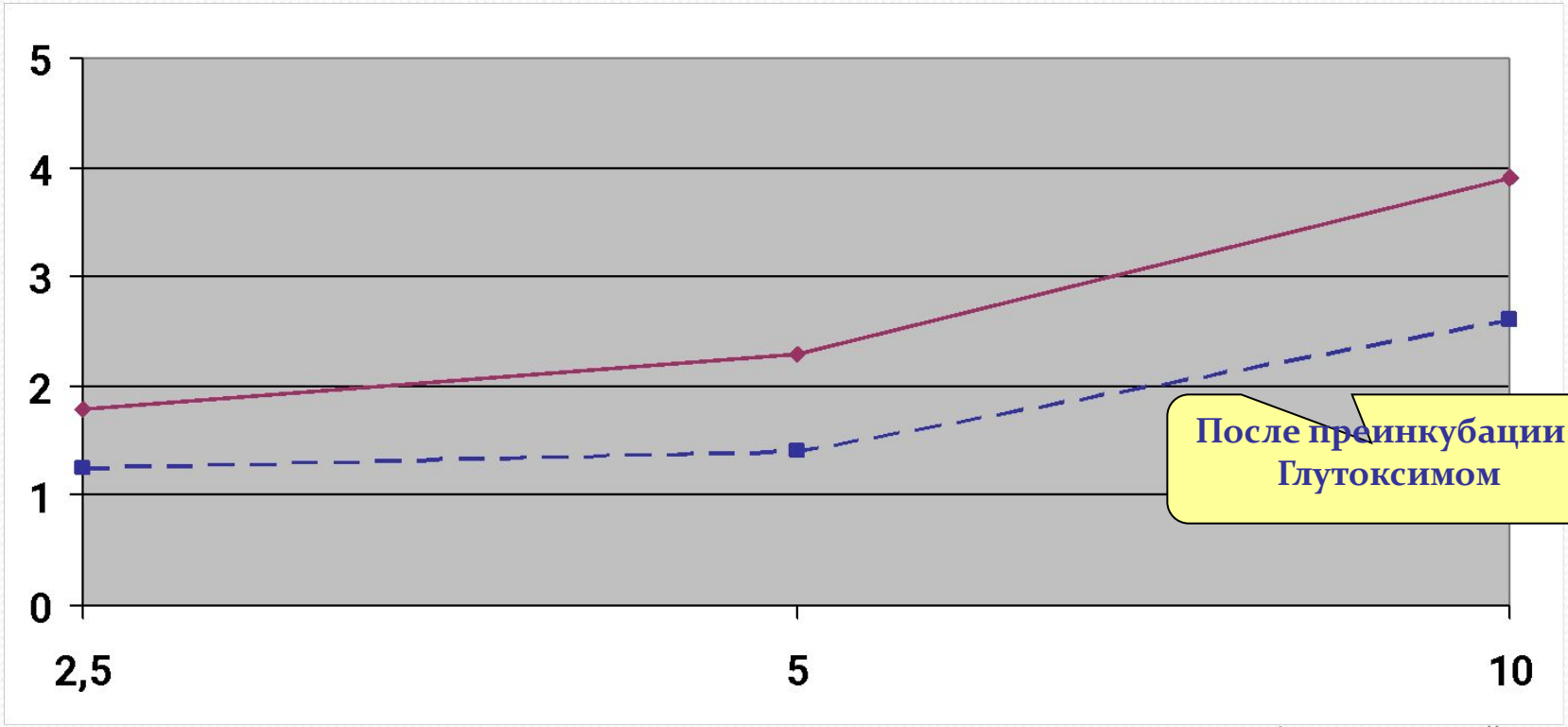


Способность МБТ использовать макрофаги в качестве убежища от эффекторов иммунной системы, средств фармакотерапии определяется рядом условий, включая депрессию процессов обмена кальция в макрофагах, низкую активность реакций опсонизации МБТ

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



*клетки линий Jurkat

По оси абсцисс – концентрация антител в мкл.

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

Глутоксим как ингибитор фенотипа множественной лекарственной резистентности, ассоциированной с экспрессией Pgp

Т. А. БОГУШ, Е. А. ДУДКО, Е. А. БОГУШ, В. Ю. КИРСАНОВ, В. Г. АНТОНОВ, 2010

Совокупность оказываемых ГЛУТОКСИМом иммунологических эффектов определяется восстановлением физиологически адекватной функциональной активности

внеклеточных биорегуляторов пептидной природы

поверхностно-клеточных рецепторов

мембранных транспортеров

иммунокомпетентных 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.

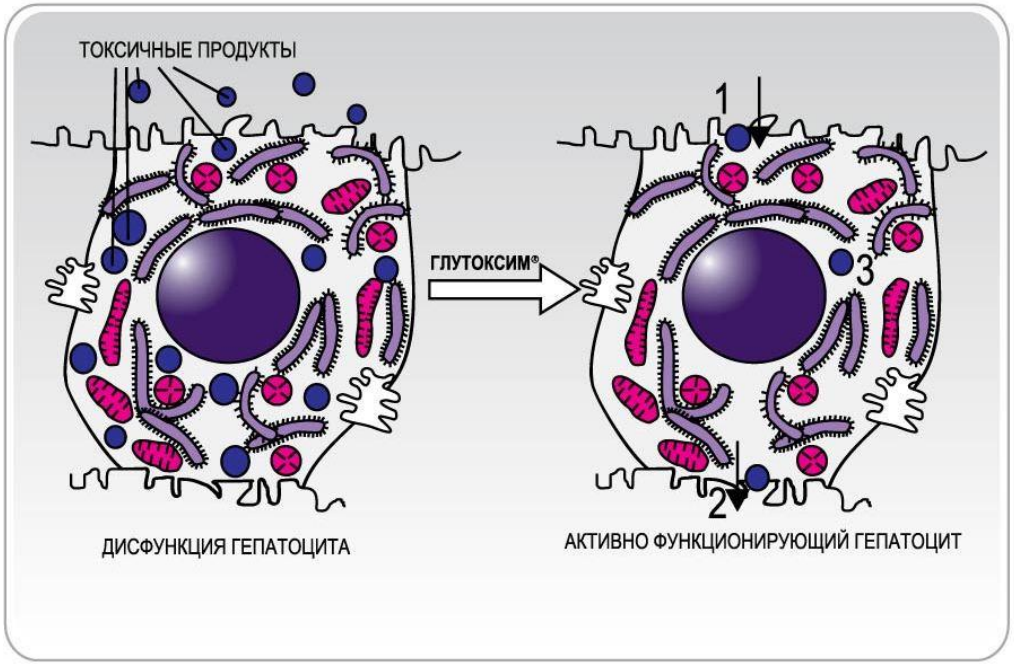
Гепатопротекторное и детоксицирующее действие Глутоксима

- 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.)

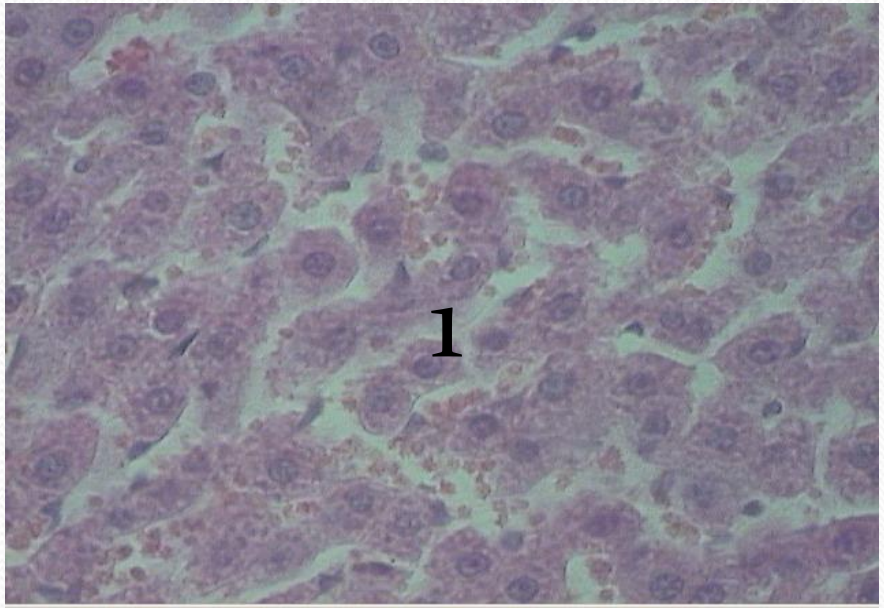
- Повышает устойчивость гепатоцитов в условиях интоксикации

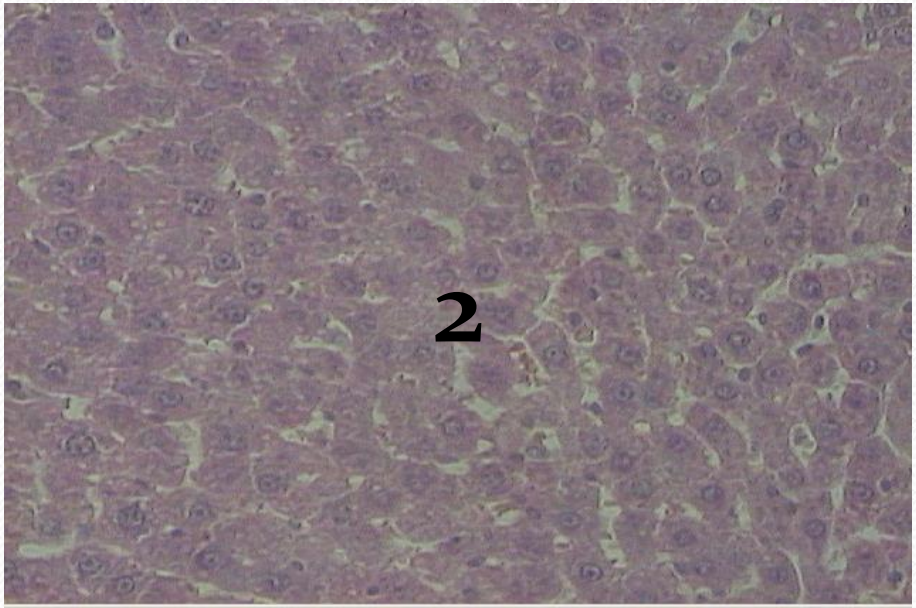
В результате восстанавливается вся цепочка: захват, переработка и элиминация гепатоцитом токсинов, как эндогенных, так и экзогенных



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.

Совокупность эффектов, присущих препарату ГЛУТОКСИМ

потенцирует антибактериальный эффект ПТП

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

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

Уменьшение частоты развития и степени выраженности токсических реакций при проведении ПХТ

Стимуляция репаративных процессов

увеличение переносимости ПХТ, позволяющее уменьшить частоту отмен противотуберкулезных 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

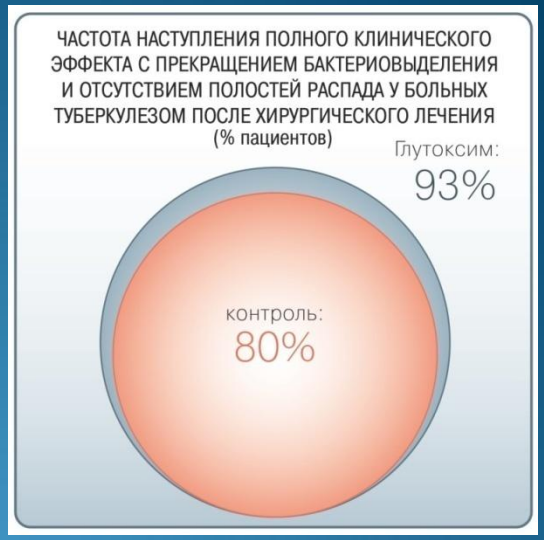
- Повышение эффективности комплексного лечения больных туберкулезом легких
- Улучшение переносимости химиотерапии
- Снижение числа отмен ПТП
- Уменьшение риска развития МЛУ

- ✔ 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
ХТ:
62,2*%

ЧАСТОТА ЗАКРЫТИЯ ПОЛОСТЕЙ РАСПАДА
ПО ОКОНЧАНИИ ЧЕТЫРЕХ МЕСЯЦЕВ ТЕРАПИИ
У ПАЦИЕНТОВ С ЛЧ И ЛУ ТУБЕРКУЛЕЗОМ
(% пациентов)
ХТ+ Глутоксим:
88,3*%
*: p<0,05
ХТ:
70,8*%

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%