

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ
ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ЛИКОПИДА
У БОЛЬНЫХ С ВТОРИЧНЫМИ
ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ СОСТОЯНИЯМИ**

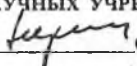
МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 96/181

МОСКВА — 1996

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

СОГЛАСОВАНО

**НАЧАЛЬНИК УПРАВЛЕНИЯ
НАУЧНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ**


О.Е.НИФАНТЬЕВ
16.10 1996 г.

УТВЕРЖДАЮ

ЗАМЕСТИТЕЛЬ МИНИСТРА


В.А.ИВАНОВ
1996 г.

**ИММУНОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ ЛИКОПИДА У БОЛЬНЫХ С
ВТОРИЧНЫМИ ИММУНОДЕФИЦИТНЫМИ
СОСТОЯНИЯМИ**

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ № 96/181

МОСКВА-1996

водства проводилась совместно с фирмой Peptech /Великобритания/. Клинические испытания проводились в 8 лечебно-профилактических учреждениях г. Москвы под руководством ИЦ РФ - Института иммунологии Минздрава России.

В настоящих методических рекомендациях представлены общие сведения о препарате, включающие механизм действия и фармакокинетику, отражены результаты клинических испытаний Ликопида у больных послеоперационными гнойными осложнениями, туберкулезом, псориазом, папилломой шейки матки, хроническими неспецифическими заболеваниями легких. При всех этих заболеваниях Ликопид показал хороший клинический эффект. Хороший клинический эффект был получен также и при лечении герпетических кератитов. Однако материал по этому заболеванию представлен в отдельных методических рекомендациях. В настоящих методических рекомендациях мы сочли необходимым привести оптимальные схемы применения препарата при каждой из рассматриваемых нозологий.

1. ОПИСАНИЕ МЕТОДА.

Формула метода: предлагается новый иммуномодулирующий препарат.

Химическое название: N-ацетилглюкозаминил-1- 4-N ацетилмурамил-аланил-D-изоглутамин /ГМДП/. Молекулярная масса= 695. Внешний вид: белый лиофилизированный порошок Растворимость: растворим в воде и физиологическом растворе (до 1 г/мл). При концентрации 1×10 моль/л в воде pH=4.2, рК=5.48. Стабильность: хранение при комнатной температуре в течение 2-х лет не изменяет физических свойств, описанных в паспорте. Не рекомендуется хранить в растворе. Название: Ликопид.

Лекарственная форма: таблетки, белые круглые таблетки без оболочки, общей массой 0.35 г, содержащие 0.01г ГМДП, или общей массой 0.1г, содержащие 0.001г ГМДП.

2. МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ.

Производство ГМДП включает три основных процесса: получение дисахарида (N-ацетилглюкозаминил-N-ацетилмурамовой

кислоты), синтез дипептида (аланил-D-изоглутамина), конденсацию в гликопептид. Дисахарид выделяют из биомассы *Micrococcus lysodeiaticus* путем лизоцимного гидролиза биомассы и дальнейшего функционирования гидролизата на ионообменных смолах. Дипептид синтезируют методами пептидной химии. Синтез гликопептида осуществляют путем прямой конденсации незащищенного дисахарида с дипептидом с помощью конденсирующих агентов, используемых в пептидной химии. Производство ГМДП (Ликопида) налажено в Институте биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова Российской Академии Наук.

3. МЕХАНИЗМ БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Липоид обладает способностью воздействовать практически на все популяции клеток иммунной системы (макрофаги, Т- и В-лимфоциты) что, вероятно, связано с наличием у них специфических внутриклеточных рецепторов. У клеток моноцитарно-макрофагальной системы Липоид усиливает экспрессию HLA-DR-антигенов, поглощение микроорганизмов, повышает ферментативную активность, продукцию активных форм кислорода и, следовательно, микрообидную активность. Происходит также стимуляция секреторной активности макрофагов, проявляющаяся в усилении синтеза цитокинов - фактора некроза опухоли (ФНО) и интерлейкина-1 (1-ИЛ). Эти цитокины являются одними из главных активаторов фагоцитарной системы иммунитета, следствием чего является усиление антиинфекционной резистентности макроорганизма. Цитокины, продуцируемые макрофагами, активированными Липоидом, воздействуют на Т- и В-систему иммунитета, вызывая их активацию. Следствием этого является усиление синтеза антител к ряду антигенов.

Важным свойством Липоида является его способность не только усиливать синтез цитокинов, но при использовании соответствующих дозировок стимулировать синтез и шеддинг с клеток рецепторов к ФНО и 1-ИЛ, являющихся практически антагонистами этих воспалительных цитокинов. Значимость этих данных заключается в обосновании возможности применения ГМДП не только как стимулятора антиинфекционного иммунитета, но и как иммуномодулятора, снижающего при определенных дозировках интенсивность воспалительного процесса за счет блокады действия медиаторов воспаления.

Другим важным свойством является способность ГМДП стимулировать лейкопоз. Оказалось, что введение мышам после сублетального гамма-облучения этого препарата значительно быстрее восстанавливает количество лейкоцитов по сравнению с контрольными животными. Этот процесс идет в основном за счет более быстрого увеличения количества нейтрофилов.

Характерным свойством препаратов мурамилдипептидного ряда является способность стимулировать противоопухолевый иммунитет. Это связано с индукцией цитотоксических свойств у лимфоцитов и клеток моноцитарно-макрофагального ряда, следствием чего является их повышенная способность убивать опухолевые клетки *in vivo* и *in vitro*.

4. БЕЗВРЕДНОСТЬ.

Острая токсичность: При однократном внутрибрюшинном введении липоида белым мышам значение LD₅₀ составляет 7000 мг/кг.

Хроническая токсичность: При пероральном введении липоида в течение 28 дней ежедневно были установлены следующие дозы, не вызывающие каких-либо токсических явлений у кроликов: 1.0 мг/кг в день крыс - 0.5 мг/кг в день собак - 2.1 мг/кг в день.

Нейро- и кардиотоксичность: Липоид при пероральном способе введения в дозах в 50-100 раз превышающих терапевтическую, не оказывает токсического влияния на центральную нервную и сердечно-сосудистую системы.

Действие на кожу и слизистые: Липоид не обладает местнораздражающим действием на кожу, слизистую оболочку полости рта и желудочно-кишечного тракта.

Эмбриотоксичность и тератогенное действие: Липоид в дозах до 50 мг/кг, в 1000 раз превышающих дозу, рекомендованную для человека, не оказывает эмбриотоксического и тератогенного действия.

Мутагенное действие: Липоид не оказывает хромосомных, генных и геномных мутаций.

Безвредность на добровольцах: В испытаниях участвовали 57 взрослых здоровых мужчин. Однократный прием таблеток в дозе до 50 мг на человека /0.7 мг/кг / не вызывал побочных эффектов. Однократное

применение ликопида в дозах 30-50мг вызывало статистически значимое повышение функциональной активности фагоцитарных клеток крови.

5. ФАРМАКОКИНЕТИКА

Изучение фармакокинетики Ликопида было проведено на кроликах (в России), крысах и собаках (в Великобритании) с использованием радиохимически чистого С-14 ликопида (С-ГМДП). Исследование, проведенное на кроликах показало, что данный препарат при внутривенном и пероральном введении метаболизирует и выводится из организма полностью в течение 120 часов. Интактный С-14 липид циркулировал в крови в течение 8 часов после введения, после чего обнаруживались лишь его метаболиты. Экскреция метаболитов из организма осуществляется преимущественно через почки с мочой. Абсолютная биологическая доступность С-14 липида при пероральном введении составляла 76.7%.

При пероральном введении собакам липид, меченый по радиоактивному углероду, всасывался довольно медленно: максимальная концентрация интактного липида в плазме крови достигалась через 1.7 часа, причем его концентрация была значительно ниже, чем количество находящейся в плазме общей радиоактивности. Радиоактивно-меченые продукты обнаруживались в плазме в течение длительного времени: половина радиоактивной метки исчезала из кровотока за 4 суток. Экскреция метаболитов меченого липида осуществлялась как с мочой и фекалиями, так и в значительной степени с выдыхаемым воздухом.

В случае перорального введения меченого липида крысам общие закономерности распределения и выведения липида сохранялись, хотя абсолютная биологическая доступность препарата была выше, чем у собак /13%. Среднее время полураспада меченого липида в кровотоке составляло 4.5 часа.

6. ТЕХНОЛОГИЯ (МЕТОДОЛОГИЯ) КЛИНИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ ЛИКОПИДА.

Клинические испытания таблетированной формы Ликопида проведены более, чем на 600 больных в 8 лечебно-профилактических учреждениях

г. Москвы. Ликопид применялся для лечения и профилактики послеоперационных гнойно-септических осложнений, лечения хронического бронхита, туберкулеза, герпетического кератита, поражений шейки матки, вызванных вирусом папилломы человека, псориаза. Большая часть клинических испытаний Ликопида проводилась в соответствии с правилами GCP (good clinical practice), с использованием рандомизированного двойного слепого контроля.

6.1. ПРИМЕНЕНИЕ ЛИКОПИДА У БОЛЬНЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ФОРМАМИ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ.

Включение Ликопида в комплексную терапию показано больным с инфильтративным и фиброзно-кавернозным туберкулезом легких наряду со стандартной химиотерапией и витаминотерапией. Ликопид назначают по 1 таблетке /10мг/ 1 раз в день в течение 6 дней тремя курсами с перерывами между курсами в течение 2 недель. Практика показывает, что пациенты страдающие туберкулезом хорошо переносят прием препарата - ни в одном случае не возникало аллергических и токсических реакций на прием Ликопида. Ни в одном случае также не отмечалось изменений биохимических показателей крови.

Основными клиническими эффектами подключения Ликопида к терапии туберкулеза являются: 1. сокращение сроков бацилловыделения, 2. сокращение сроков закрытия полостей.

При этом Ликопид оказывает и иммуномодулирующее действие, способствуя некоторому увеличению количества Т-лимфоцитов и цитотоксических лимфоцитов, дефицит которых играет важную роль в иммунопатогенезе туберкулеза.

6.2. ПРИМЕНЕНИЕ ЛИКОПИДА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Больным хроническими неспецифическими заболеваниями легких /ХНЗЛ/ Ликопид назначают как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии.

Прием Ликопида показан больным с вялотекущим, рецидивирующим воспалительным процессом в бронхо-легочном аппарате, плохо поддающимся антибактериальной терапии.

В фазе обострения хронического бронхолегочного процесса Ликопид назначают в комплексе с антибактериальной и симптоматической терапией, в фазе ремиссии возможно назначение Ликопида в виде монотерапии.

При обострении Ликопид назначают в курсовой дозе 10 мг по 1 таблетке /1мг/ утром натощак 1 раз в день в течение 10 дней. При ремиссии Ликопид назначают в курсовой дозе 60 мг по 10 мг утром натощак 1 раз в день в течение 6 дней.

Препарат хорошо переносится больными ХНЗЛ - побочных токсических, пирогенных, аллергических реакций при применении его в указанных дозировках не отмечено.

Основным клиническим эффектом Ликопида при ХНЗЛ является профилактика эпизодов обострений ХНЗЛ. Подключение Ликопида к терапии ХНЗЛ способствует уменьшению количества эпизодов обострений в течение года после лечения.

Использование Ликопида малоэффективно у больных ХНЗЛ с сопутствующей вирусной /герпетической и цитомегаловирусной /инфекцией.

Точками приложения действия Ликопида на показатели иммунитета у больных ХНЗЛ являются фагоцитарное звено иммунной системы и местный гуморальный иммунитет респираторного тракта. Ликопид способствует нормализации функциональной активности фагоцитирующих клеток крови и повышению уровня секреторного иммуноглобулина А в бронхиальном секрете.

Эти свойства Ликопида являются особенно важными при данном заболевании, т.к. известно, что фагоцитарное и гуморальное звено иммунной системы особенно страдают при ХНЗЛ.

6.3. ПРИМЕНЕНИЕ ЛИКОПИДА У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫМИ ГНОЙНЫМИ ОСЛОЖНЕНИЯМИ.

Терапия Ликопидом применяется для лечения и профилактики послеоперационных инфекционных и гнойно-септических процессов в

курсовых дозах 10, 20, 30 мг по схеме: 1, 2 или 3 мг 1 раз в день в течение 10 дней. С целью профилактики послеоперационных инфекционных осложнений Ликопид назначается в указанных дозах в виде монотерапии в течение 10 дней перед операцией. Для коррекции послеоперационных осложнений Ликопид назначают в указанных дозах в комплексе с традиционной терапией.

Профилактическое применение Ликопида у больных с операциями на брюшной полости способствует снижению риска развития послеоперационных гнойно-септических осложнений.

Применение всех трех доз Ликопида способствует достоверному увеличению количества лейкоцитов в крови у больных с исходно сниженным их количеством. Наиболее выраженные изменения в формуле крови вызывала курсовая доза 30 мг.

Под влиянием профилактического применения Ликопида отмечается увеличение процентного содержания общего количества Т-лимфоцитов, CD4+ - лимфоцитов /хелперов/, а при применении курсовой дозы 10 и 30 мг отмечается увеличение количества CD16+ - лимфоцитов /натуральных киллеров/, играющих важную роль в противоопухолевом иммунитете.

В результате профилактического применения всех трех доз Ликопида возрастает функциональная активность лимфоцитов.

Под влиянием всех трех доз Ликопида отмечается значительное усиление функциональной активности нейтрофилов крови, что наиболее отчетливо проявляется при назначении курсовой дозы 20 мг.

Включение Ликопида в комплексную терапию больных с послеоперационными гнойными осложнениями способствует более легкому их течению, препятствует дальнейшему прогрессированию процесса (образованию гнойных затеков, развитию флегмон, новых абсцессов), происходит более быстрое заживление послеоперационной раны и существенное улучшение общего состояния больного. Следствием этого является уменьшение количества антибиотиков, назначаемых врачом на одного больного и уменьшение количества койко-дней.

Включение Ликопида в комплекс лечения больного с послеоперационными гнойными осложнениями существенно снижает летальность.

Также как и при профилактическом применении Ликопида, при терапевтическом его использовании отмечается увеличение исходно снижен-

ного количества лейкоцитов крови.

При терапевтическом применении Ликопида происходят примерно такие же изменения параметров иммунной системы, как и при профилактическом его использовании.

Суммируя вышеизложенное, следует отметить, что Ликопид является эффективным для профилактики и лечения гнойно-септических процессов у хирургических больных и его целесообразно включать в комплексную терапию соответствующей патологии. Важным является вопрос о дозе. Безусловно, в каждом случае врач должен решать этот вопрос индивидуально. Но безусловно следует помнить, что Ликопид оказывает синергический эффект на действие антибиотиков и, следовательно, доза антибактериального препарата может быть существенно понижена при применении данного иммуностимулятора. Все три дозы Ликопида оказывали примерно одинаковый эффект. Иногда наблюдается незначительный и кратковременный побочный эффект в виде повышения температуры (до 38 градусов). Мы считаем, что однократное такое повышение температуры тела не является основанием для отмены препарата.

6.4. ПРИМЕНЕНИЕ ЛИКОПИДА У ЖЕНЩИН С ПОРАЖЕНИЕМ ШЕЙКИ МАТКИ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА.

У женщин с поражением шейки матки вирусом папилломы человека Ликопид применялся в дозе 10 мг в день в течение 3 шестидневных курсов с двухнедельным интервалами между ними в виде монотерапии или в комплексе с лазеровапоризацией.

Ликопид хорошо переносится больными. У данной категории пациенток побочных реакций на препарат выявлено не было.

Клинический анализ эффективности монотерапии Ликопидом показал, что полное выздоровление /исчезновение атипического эпителия, пойкилоцитоза, дисплазии/ наблюдается в основном при незначительной площади поражения шейки матки /до 25%/, умеренно выраженной рельефности, при легком койлоцитозе /.Терапия Ликопидом менее эффективна в случаях сочетания клиники ВПЧ и эктопии шейки матки, а также при наличии сопутствующих хронических воспалительных заболеваний внутренних органов и курения.

В результате включения Ликопида в комплексное лечение больных

ВПЧ наблюдается существенное снижение рецидивов заболевания и значительное увеличение количества больных с полным выздоровлением.

Ликопид оказывает стимулирующее действие на местный гуморальный иммунитет слизистых оболочек урогенитального тракта, что выражается в увеличении уровня IgM и IgG в цервикальном секрете.

6. 5. ПРИМЕНЕНИЕ ЛИКОПИДА У БОЛЬНЫХ ПСОРИАЗОМ.

Ликопид назначается больным, страдающим псориазической эритродермией, пустулезным псориазом, вульгарной или экссудативной формой псориаза в период прогрессирующей или стационарной стадии.

Препарат назначают по 20 мг /2 таблетки/ 1 раз в день ежедневно в течение 10 дней, затем по 2 таблетки через день в течение 10 дней.

Включение Ликопида в комплексную терапию псориаза способствует уменьшению сроков обратного развития воспалительного процесса. Проведенные исследования показали, что в процессе лечения Ликопидом, а также спустя 8-10 дней после лечения средняя шкала общего состояния падает более чем на 50%. Аналогично изменяется и индекс PASI.

Из побочных эффектов Ликопида при применении его у больных псориазом в указанной дозировке в единичных случаях наблюдается повышение температуры тела до субфебрильных цифр, причем случаи повышения температуры приходятся на первые 10 дней приема препарата, а затем возвращаются к исходному уровню. Ни разу повышение температуры не достигало уровня, могущего привести к отказу врача или пациента от дальнейшего участия в исследовании. Никаких других побочных эффектов отмечено не было.

7. ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Как показали проведенные исследования, Ликопид является высокоэффективным препаратом, обладающим как лечебным, так и профилактическим действием. К ним относится существенное улучшение клинического состояния больного при гнойно-септических заболеваниях и осложнениях, хронических инфекционно-воспалительных процессах как

бактериальной (хронические неспецифические заболевания легких, туберкулез), так и вирусной (ВПЧ-поражения шейки матки, герпетические поражения глаз) природы. Это проявляется в снижении количества летальных исходов и гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде у онкологических больных, более быстром заживлении раны, уменьшения сроков обратного развития патологических процессов при туберкулезе, герпетическом кератите. При хроническом бронхите лечение Ликопидом приводило к удлинению сроков ремиссии заболевания. Его применение у больных с поражениями шейки матки ВПЧ в ряде случаев способствовало полному излечению больных. Этот клинический эффект Ликопида полностью связан с его выраженной способностью стимулировать противоинфекционный иммунитет и, прежде всего, бактерицидную, вирусоцидную и, вероятно, тумороцидную активность клеток моноцитарно-макрофагальной системы. Такой способностью он обладает в колебаниях доз от 1 мг. до 10 мг. Включение Ликопида в комплексную терапию различных патологических процессов инфекционной природы дает:

- ЗНАЧИТЕЛЬНОЕ ПОВЫШЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
- СУЩЕСТВЕННОЕ УМЕНЬШЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА ЗАТРАЧИВАЕМЫХ АНТИБИОТИКОВ
- ВЫРАЖЕННОЕ СНИЖЕНИЕ КОЛИЧЕСТВА КОЙКО-ДНЕЙ

В дозах 10 мг. и более Ликопид обладает сильным противовоспалительным эффектом и выражено способствует обратному развитию патологического процесса при псориазе. Возможно, такой эффект связан с его способностью в соответствующих дозировках усиливать образование антагонистов воспалительных цитокинов: интерлейкина-1 и фактора некроза опухоли.

Ликопид является истинным иммуномодулятором. Его эффект на иммунную систему организма зависит от:

- ИСХОДНОГО СОСТОЯНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ

- ДОЗЫ ПРЕПАРАТА, ПРИМЕНЯЕМОЙ С ЛЕЧЕБНОЙ ЦЕЛЮ.

Ликопид оказывает корригирующее действие лишь на исходно измененные параметры иммунитета и не влияет на показатели, находящиеся в пределах средних значений. Одной из наиболее значимых точек приложения действия Ликопида являются клетки моноцитарно-макрофагальной системы и цитокины, синтезируемые этими клетками.

Таким образом, Ликопид является высокоэффективным иммунокорригирующим препаратом, удобным в использовании для пациентов, практически не дающим побочных эффектов, что позволяет его широко применять в клинической практике, используя разработанные схемы.

7. ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ИХ ПРОФИЛАКТИКА И КУПИРОВАНИЕ.

В некоторых случаях при применении Ликопида возможно кратковременное повышение температуры до субфебрильных цифр. Наиболее вероятно повышение температуры при назначении Ликопида больным псориазом и при послеоперационных гнойно-септических осложнениях. Наблюдаемое повышение температуры является кратковременным, проходит самостоятельно в течение первых дней приема препарата и не требует его отмены.

Подписано в печать *14.11.96* Тираж *1000* Зак. *619*

Типография Министерства здравоохранения РФ