

## Immunoterapia w podostrym stwardniającym zapaleniu mózgu (SSPE)

*Immunotherapy in subacute sclerosing panencephalitis (SSPE)*

WANDA SOBCZYK

Z I Kliniki Neurologicznej IPiN w Warszawie

**STRESZCZENIE.** Omówiono terapię immunomodulującą w SSPE induktorem endogennego interferonu KP-45 podawanym dokanalowo lub dokomrowo łącznie z doustnym podawaniem izoprinosyny. W badaniach katamnestycznych ten rodzaj leczenia, w porównaniu z wynikami leczenia innymi immunomodulatorami lub z grupą pacjentów nie leczonych, okazał się najbardziej korzystny.

**SUMMARY.** Immunomodulatory treatment by means of the inductor of the endogenous KP-45 interferon injected either intrathecally or intraventricularly with simultaneous oral administration of Iso-prinosine is discussed. A follow-up study indicated that this method of treatment, as compared to other immunomodulatory medications and to outcome in a control group of untreated patients, yielded the best results.

---

**Słowa kluczowe:** podostre stwardniające zapalenie mózgu / SSPE / immunoterapia

**Key words:** subacute sclerosing panencephalitis / SSPE / immunotherapy

---

W leczeniu klinicznym stosuje się obecnie szereg metod zmierzających do korygowania reaktywności immunologicznej, co najczęściej nazywa się immunomodulacją. Ogólnie biorąc współczesna immunomodulacja polega na stymulowaniu lub supresji odpowiedzi immunologicznej. Podział ten jednak należy traktować jako dydaktycznie przydatne uproszczenie, gdyż działanie czynników immunoterapeutycznych i ich interakcje *in vivo* są bardzo złożone i zachodzą sytuacje, w których ten sam immunomodulator w zależności od dawki, schematu podawania i stanu układu odpornościowego pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia może dawać różne efekty: immunokorekcję, immunostymulację, a niekiedy - wbrew zamierzeniom terapeutycznym - immunosupresję. Jako przykład może tu służyć lewanizol - syntetyczny immunostymulator, który w większych dawkach powoduje immunosupresję [6].

Trudności przeniesienia teoretycznego modelu *in vitro* do leczenia klinicznego są w tej

dziedzinie terapii bardzo znaczne. Wiąże się to między innymi z mechanizmami autoregulacji układu immunologicznego, jego współdziałaniem z innymi systemami głównie neuroendokrynnym, różną metabolizacją podawanych preparatów i często krótkim okresem ich półtrwania w organizmie.

Immunoterapię stosuje się obecnie w wielu różnych dziedzinach medycyny: we wrodzonych i nabytych niedoborach immunologicznych, w transplantologii, chorobach autoimmunizacyjnych, w terapii nowotworów oraz w infekcjach, głównie pochodzenia wirusowego. Przebieg podostrego stwardniającego zapalenia mózgu wskazuje na istotną rolę układu immunologicznego w patomechanizmie rozwoju choroby (tabl. 1). Brak efektywnego leku wirusostatycznego oraz wyraźne zaangażowanie mechanizmów immunopatologicznych w przebiegu choroby spowodowały, że terapia immunomodulacyjna w SSPE stała się metodą z wyboru [1, 2, 12]. W próbach leczenia za-

Tablica 1. Zmiany immunologiczne w przebiegu SSPE

| Typ zmian  | Odchylenia w parametrach immunologicznych  |
|--|--|
| Intratekalna synteza immunoglobulin, wzmożona odpowiedź humoralna                                | zwiększony poziom IgG w płynie mózgowo-rdzeniowym, podwyższony indeks IgG, obecność prążków oligoklonalnych (w grupie IgG specyficznych dla wirusa odry), podwyższone miana przeciwciał w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy                             |
| Zmiany w zakresie odpowiedzi komórkowej (u części pacjentów w fazie II, u większości w III i IV) | obniżenie całkowitej liczby limfocytów, obniżenie odpowiedzi limfocytów na mitogeny, obniżenie proporcji komórek tworzących wczesne i późne rozety E, obniżenie wskaźnika testu migracji leukocytów, obniżenie reaktywności na antygeny w testach skórnych |
| Inne cechy aktywacji układu immunologicznego   | podwyższony poziom beta-2 mikroglobuliny w płynie mózgowo-rdzeniowym i surowicy  |

często stosować wiele preparatów działających na różne komponenty odpowiedzi immunologicznej [1, 3, 4, 15, 19] (tabl. 2). Szczegółowe omówienie mechanizmów działania preparatów przedstawionych w tabl. 2 znajduje się w załączniku.

Ilustracją immunoterapii w leczeniu SSPE mogą być wyniki prób terapeutycznych przeprowadzonych w naszym ośrodku przy użyciu kilku z omawianych immunomodulatorów (tabl. 3).

Po rocznym leczeniu 22 chorych w II fazie SSPE induktorem endogennego interferonu KP-45 u 54% pacjentów utrzymywał się stan stacjonarny (ta sama faza choroby), co w tym

postępującym schorzeniu uważa się za wynik zadowalający.

W katamnezie po pięciu latach od zakończenia leczenia przy dalszym przyjmowaniu izoprynozyny stwierdzono poprawę lub brak postępu choroby u 45% badanych, ze średnim czasem przeżycia 6 lat. W piśmiennictwie, tak długie czasy przeżycia spotyka się w pojedynczych przypadkach [2, 4, 5, 18].

Poziom indukowanego interferonu wzrastał w przebiegu leczenia KP-45 od I-VI stymulacji, średnio od 94 j.m. do 729 j.m., a następnie obniżał się stopniowo od VII-XII stymulacji do poziomu wyjściowego. Stąd zaczęto następnie stosować leczenie półroczne. Obserwo-

Tablica 2. Preparaty stosowane w immunoterapii SSPE

|   |
|---|
| I. Immunostymulatory syntetyczne<br>lewamizol<br>inozyna pranobeks (izoprynozyna, groprynożyna)<br>cymetydyna |
| II. Immunostymulatory bakteryjne<br><i>propionibacterium granulosum</i>                                       |
| III. Immunostymulatory naturalne<br><i>transfer factor</i><br>hormony grasicy<br>interferony alfa i beta      |

Tablica 3. Wyniki leczenia *Propionibacterium granulosum* KP-45 u chorych z SSPE

| Stan kliniczny   | Po rocznym leczeniu KP-45 |      | Po 5 latach od zakończenia leczenia KP-45 |      |
|------------------|---------------------------|------|---|------|
|                  | liczba chorych            | %    | liczba chorych                            | %    |
| Poprawa          | 2                         | 9.1  | 6   | 27.3 |
| Stan stacjonarny | 12                        | 54.5 | 4   | 18.2 |
| Pogorszenie      | 6                         | 27.3 | -   | -    |
| Zgon             | 2                         | 9.1  | 9   | 40.9 |
| Brak informacji  | -                         | -    | 3   | 13.6 |

waliśmy duże osobnicze wahania wydzielania interferonu, tzn. "dobrych" i "złych" producentów tej limfokiny [14, 15].

Porównanie liczby zgonów u nie leczonych i poddanych terapii pacjentów z potwierdzonym rozpoznaniem SSPE wskazuje na statystycznie znamiennej mniejszą śmiertelność w grupie otrzymującej KP-45 i izoprynozynę w stosunku do nie leczonych (tabl. 4).

Leczenie interferonem (IFN) prowadzono u 14 pacjentów w I i II fazie SSPE. Dokanałowo podawano IFN beta u 7 chorych po  $10^6$  IU co drugi dzień w łącznej dawce 15 mln j.m. Dokomorowo przez zainplantowany zbiornik Rickhama 7 pacjentów otrzymywało co drugi dzień  $10^6$  IU IFN alfa, również 15 mln j.m. na kurację. Jednocześnie wszyscy

chorzy otrzymywali izoprynozynę w dawce dobowej 3-4 g (w zależności od wagi ciała). Podawaniu IFN towarzyszyło szereg objawów ubocznych ogólnych i miejscowych (tabl. 5). Są one wyraźnie bardziej nasilone przy podawaniu dokanałowym. Zmiany w płynie mózgowo-rdzeniowym polegają na dość wysokiej pleocytozie i podwyższeniu poziomu białka ogólnego, co może utrzymywać się przez kilka tygodni. Powikłania wymienione w zestawieniu wystąpiły u 1 pacjenta przy leczeniu dokanałowym i u 3 po podawaniu dokomorowym IFN, co wymagało usunięcia rezerwuaru.

Przy podawaniu dokanałowym IFN, w stanie klinicznym po 3 miesiącach dominował stan stacjonarny, po okresie 8-11 miesięcy 3

Tablica 4. Porównanie śmiertelności u leczonych i nie leczonych pacjentów z SSPE

| Rodzaj terapii                      | Żyjący         |      | Zmarli         |      |
|-------------------------------------|----------------|------|----------------|------|
|                                     | liczba chorych | [%]  | liczba chorych | [%]  |
| I. Izoprynozyna (n=18)              | 10             | 55.6 | 8              | 44.4 |
| II. KP-45 + Izoprynozyna (n=22), 20 | 90.9           | 2    | 9.1            |      |
| III. Nie leczeni                    | 3              | 17.6 | 14             | 82.4 |

I i II grupa różnią się na poziomie istotności  $p < 0.05$

II i III -  $p < 0.001$

I i III -  $p < 0.03$

Tablica 5. Objawy uboczne i powikłania przy leczeniu IFN

| Sposób podawania IFN | Objawy uboczne   |   | Powikłania   |
|----------------------|--|---|--|
|                      | nasilone   | umiarkowane   |  |
| Dokanalowo           | zwyżki ciepłoty<br>wymioty,<br>ból głowy,<br>objawy oponowe,<br>zmiany w płynie m.-rdz., | brak łaknienia,<br>osłabienie                           | rezydualna radikulopatia<br>łędźwiowo-krzyżowa   |
| Dokomorowo           |  | zwyżki ciepłoty,<br>wymioty<br>ból głowy,<br>osłabienie | bakteryjne zapalenie opon<br>m.-rdz., przemieszczenie kaniuli<br>od rezerwuaru w komorze,<br>nacieki skórne związane z<br>wszczepieniem rezerwuaru |

chorych utrzymywało się w tej samej fazie choroby, u 3 wystąpiło pogorszenie, a 1 zmarł. W katamnezie, po 3 latach u 4 pacjentów stwierdzano poprawę lub stan stacjonarny, 3 zmarło. Obecnie, po 10 latach żyją z tej grupy 2 osoby (w fazie II i III).

U otrzymujących dokomorowo IFN alfa w czasie leczenia dominował stan stacjonarny. Po 4 miesiącach u 4 osób stwierdzono poprawę lub brak postępu choroby, 2 chorych zmarło. Aktualnie po 8 latach żyje z tej grupy 2 pacjentów. Są chodzący, dominuje u nich regresja intelektualna.

W badaniach katamnestycznych 130 pacjentów z SSPE leczonych w latach 1980-

1989 zestawiono długofalowe wyniki terapii kilkoma immunomodulatorami. W ciągu 10 lat zmarło 79 osób, żyjących było 51. Najwięcej żyjących stwierdzono w grupie leczonej interferonami (63%) i KP-45 łącznie z izoprynozyną (51%) (tabl. 6).

Grupa nie leczonych składała się z pacjentów, którzy przegrali leczenie na początku kuracji z przyczyn niemedycznych.

Zestawiono również typ przebiegu choroby z rodzajem leczenia (tabl. 7). W grupie nie leczonych nie stwierdzono przebiegów remitujących, najbardziej korzystnych dla chorego, występuje on natomiast u połowy chorych otrzymujących induktor endogenego IFN i

Tablica 6. Rodzaj leczenia w populacji chorych z SSPE (katamnezy)

| Wyniki katamnezy | Liczba chorych leczonych różnymi metodami |    |    |       |         |       |
|------------------|---|----|----|-------|---------|-------|
|                  | Ogółem                                    | N  | I  | TFX+I | KP-45+I | IFN+I |
| Żyjący           | 51  | 3  | 10 | 5     | 26      | 7     |
| Zmarli           | 79  | 19 | 22 | 9     | 25      | 14    |
| Ogółem           | 130                                       | 22 | 32 | 14    | 51      | 21    |

N - nie leczenia

I - izoprynozyne

TFX - wyciąg z grasicy

KP-45 - *propionibacterium granulosum*

I - interferon

Tablica 7. Rodzaj leczenia a typ przebiegu SSPE (katamnezy)

| Typ przebiegu SSPE           | Liczba chorych leczonych różnymi metodami |    |       |         |       | Ogółem |       |
|------------------------------|---|----|-------|---------|-------|--------|-------|
|                              | N   | I  | TFX+I | KP-45+I | IFN+I | [N]    | [%]   |
| Ogółem                       | 13  | 10 | 1     | 4       | 1     | 29     | 22.3  |
| Pogarszający się bez remisji | 9   | 18 | 9     | 24      | 4     | 64     | 49.2  |
| Remitujący                   | -   | 4  | 4     | 23      | 6     | 37     | 28.5  |
| Ogółem                       | 22  | 32 | 14    | 51      | 11    | 130    | 100.0 |

N - nie leczeni

I - izoprynozyna

TFX - wyciąg z grasicy

KP-45 - *propionibacterium granulosum*

I - interferon

IFN egzogeny. W całej badanej populacji dominuje jednak postępujący przebieg choroby najbardziej typowy dla SSPE.

Średnie czasy przeżycia w populacji żyjących wynoszą od 4,7 do 7 lat i są wyraźnie dłuższe niż spotyka się w piśmiennictwie dla prób terapeutycznych z większą liczbą pacjentów [2, 5]. Nawet u zmarłych czasy przeżycia są paroletnie (tabl. 8). Nie należy zapominać, że początkowo znaczna część chorych ginęła w ciągu pierwszego roku choroby, a przypadki przewlekłe stanowiły tylko około 10% populacji chorych. Próbowano ostatnio stosować tzw. leczenie skojarzone podając jednocześnie kilka immunostymulatorów (izoprynozyna, TFX, KP-45) w ciągu pół roku. Katamneza

tej 18- osobowej grupy wskazuje, że tak intensywne bodźcowanie układu immunologicznego daje gorsze efekty terapeutyczne niż dodawanie do izoprynozyny jednego immunostymulatora. Podobnie, jeśli stymulacja trwa zbyt długo w jednym cyklu leczenia może to, jak się wydaje, nadmiernie wyczerpywać możliwości reagowania układu krwiotwórczego i odpornościowego. Sytuacja ta może być niekorzystna ze względu na stałą obecność wirusa SSPE w organizmie pacjenta w przebiegu choroby. Inna jest sytuacja z podawaniem IFN egzogenego, co jest jak gdyby formą sybstitucji i uzupełniania z zewnątrz niedostatecznej ilości czynnika wytwarzanego przez organizm, pomimo przewlekłej stymulacji antyge-

Tablica 8. Średni czas przeżycia a rodzaj leczenia pacjentów z SSPE (katamnezy)

| Wyniki katamnezy | Średni czas przeżycia (w latach) u leczonych różnymi metodami |       |         |       |
|------------------|---|-------|---------|-------|
|                  | I   | TFX+I | KP-45+I | IFN+I |
| Żyjący+zmarli    | 3,5   | 3,7   | 5,1     | 3,8   |
| Żyjący           | 6,5   | 5,4   | 7,0     | 4,7   |
| Zmarli           | 2,2   | 2,8   | 3,0     | 2,6   |

I - izoprynozyna

TFX - wyciąg z grasicy

KP-45 - *propionibacterium granulosum*

I - interferon

nowej. Z naszych badań wynika, że pozytywne efekty prób terapeutycznych w SSPE pod postacią remisji i przedłużenia życia chorych można osiągnąć u części pacjentów z podostrą postacią choroby, o ile leczenie rozpocznie się stosunkowo wcześnie. Przy przebiegach pierwotnie ostrych na ogół żadna metoda terapii nie może zmienić szybkiego postępu SSPE [15, 16].

Wyniki badania parametrów immunologicznych kontrolowane podczas immunostymulacji na naszym materiale nie korelują na ogół ze stanem klinicznym. Być może zakres tych badań był niewystarczający [7, 8]. Przy podawaniu TFX i izoprynozyiny stwierdzano w części przypadków niewielką poprawę odporności komórkowej pod postacią wzrostu liczby komórek tworzących rozety E z krwinkami barana [19].

Poziomy CD 8, IgG i charakterystyka prążków oligoklonalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym w czasie leczenia IFN dokomorowym i izoprynozyiną nie wykazały zmian korelujących z przebiegiem terapii [7]. Być może brak eliminacji wirusa ze względu na zbyt słabe działanie leków i trwająca wciąż stymulacja antygenowa nie sprzyjają istotnym zmianom parametrów immunologicznych pomimo leczenia.

Jeśli chodzi o obecnie obserwowane tendencje w immunoterapii wskazują one na przechodzenie od stosowania induktorów reakcji immunologicznych do podawania gotowych cytokin, tj. substancji wydzielanych przez pobudzone komórki immunokompetentne. Chodzi tu przede wszystkim o IFN, TNF i interleukiny. Dzięki inżynierii genetycznej możliwe jest otrzymanie bardziej czystych preparatów. Na przykład, organizm ludzki pod wpływem stymulacji wydziela kilkanaście typów IFN alfa, dwa rodzaje IFN beta i jeden gamma. Z tego względu naturalny leukocytarny IFN alfa jest mieszaniną kilkunastu podtypów, natomiast rekombinowany IFN alfa składa się z jednego typu IFN i jest nie tylko tańszy ale i bardziej czysty [6].

Jeśli chodzi o immunoterapię w SSPE, w piśmiennictwie dominują obecnie doniesienia o leczeniu dokomorowym i dokańalowym IFN alfa w połączeniu z podawaniem izoprynozyiny. Są to prace głównie z Turcji, Japonii i Indii. Nowych koncepcji terapeutycznych brakuje prawdopodobnie dlatego, że w wielu krajach SSPE przestało być problemem epidemiologicznie ważnym. Trzeba też dodać, że również w Polsce obserwuje się stale niższe wartości wskaźnika rocznej zachorowalności na SSPE (obecnie 0,6 na 1 mln populacji generalnej), co pozwala przypuszczać, że podostre stwardniające zapalenie mózgu staje się chorobą o bardzo niewielkim zasięgu.

## PIŚMIENNICTWO

1. Anlar B., Yalaz K., Imir T., Turanlı G.: The effect of inosiplex in subacute sclerosing panencephalitis a clinical and laboratory study. *Eur. Neurol.* 1994, 34/1, 44-47.
2. Du Rant R.H., Dyken P.R.: The effect of inosiplex on the survival of subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology* 1983, 33, 1053.
3. Gascon G., Yamani S., Cromell J., Stigsby B., Nester M., Kanaan I., Jallu A.: Combined oral isoprinosine-intrathecal alpha-interferon therapy for subacute sclerosing panencephalitis. *Brain Dev.* 1993 Sep-Oct., 15/5/, 346-355.
4. Haddad F.S. i wsp.: Isoprinosine in the treatment of SSPE. *Proceedings of the 1-st Int. Symp. on SSPE* ed. F.S. Haddad, Beirut 1983, 291.
5. Jabbour J.T i wsp.: SSPE, clinical staging, course and frequency. *Arch. Neurol.* 1975, 32, 493.
6. Jakubiśiak M. (red.): *Immunologia. Praca zbiorowa.* PWN, Warszawa 1995.
7. Mehta P.D., Kulczycki J., Patrick B.A., Sobczyk W., Wiśniewski H.M.: Effect of treatment on oligoclonal IgG bands and intrathecal IgG synthesis in sequential cerebrospinal fluid and serum from patients with subacute sclerosing panencephalitis. *J. Neurol. Sci.* 1992 May, 109/1/, 64-68.
8. Mehta P.D., Thormar H., Kulczycki J., Wiśniewski H.: Immune response in subacute sclerosing panencephalitis - slow infections of the central nervous system. Vol. 724 of the *Annals of the New York Academy of Sciences* 1994, 6.
9. Naruszewicz-Lesiuk D., Kulczycki J., Iwińska B., Wiczorkiewicz M., Gut W.: Evaluation of changes in the epidemiological situation of SSPE in Poland in the years 1977-1991 (in the course of 15 years after the introduction of mandatory antimeasles vaccination). *Neur. Neurochir. Pol.* 1993, 27/3/, 341-348.
10. Pulverer G., Jeliaszewicz J.: Effect of three strains of Propionibacterium: P. granulosum, P. avidum, P.

- acnes and cell wall preparation on lymphocytes and macrophages. Zentralbl. Bacteriol. Orig. 1989, 246, 393-404.
11. Skotnicki A.B.: Biologiczna aktywność i właściwości fizykochemiczne wyciągu grasiczego TFX. Pol. Tyg. Lek. 1078, 23, 1119.
  12. Sobczyk W., Kulczycki J.: Uwagi na temat przeciwwirusowego leczenia podostrego stwardniającego zapalenia mózgu. Neur. Neurochir. Pol. 1981, 2, 143.
  13. Sobczyk W.: Analiza zagadnień kliniczno-diagnostycznych i prób leczenia SSPE. Rozprawa habilitacyjna. Warszawa 1986.
  14. Sobczyk W., Kulczycki J. i wsp.: Propionibacterium granulosum KP-45 in der Behandlung der Subacuten Sclerosierenden Panenzephalitis (SSPE). Psychiat. Neurol. Med. Psychol., Leipzig 1989, 6, 115-128.
  15. Sobczyk W. i wsp.: Porównanie wyników leczenia chorych na SSPE różnymi preparatami immunomodulującymi. Neur. Neurochir. Pol. 1991, 25, XLI, 5.
  16. Sobczyk W., Pilkowska E., Iwińska-Buksowicz B., Milewska D.: Selective problems from catamnestic studies of SSPE patients (1980-1989). Neur. Neurochir. Pol. 1994, 28, suppl. 1, 67-78.
  17. Szmitkielski B., Roszkowski W. i wsp.: Experimental immunostimulation by propionibacteria. W: Jeli-aszewicz J., Pulverer G., Roszkowski E. (red.): Bacteria and Cancer. Academic Press, London 1980, 115-128.
  18. Takayama S., Iwasaki Y., Yamanouchi H., Sugai K., Takashima S., Iwasaki A.: Characteristic clinical features in a case of fulminant subacute sclerosing panencephalitis. Brain Dev. 1994, 16/2/, 132-135.
  19. Vainiene H.R., Sobczyk W.: Ocena wyników leczenia preparatem TFX-Polfa u chorych z podostrym stwardniającym zapaleniem mózgu. Neur. Neurochir. Pol. 1985, 4, 285.

*Adres: Doc. Wanda Sobczyk, I Klinika Neurologiczna IPiN,  
Al. Sobieskiego 119, 02-957 Warszawa*

## ZAŁĄCZNIK

### Lewamizol

Stosowany pierwotnie w robaczycach, następnie jako lek wspomagający w rzs, nowotworach, toksoplazmozie, zaburzeniach odporności.

Aktywuje makrofagi i limfocyty T, wzmacnia cytotosycyzność i fagocytozę.

Główny objaw uboczny: granulocytopenia.

Dawki: 150 mg/dobę przez 2-3 dni co 1-2 tyg.

Większe dawki mogą powodować immunosupresję.

### Inozyna pranobeks (izoprynozyna, gromprynożyna)

Związek kompleksowy inozyny, dwumetyloaminoizopropranolu i kwasu p-aminobenzoowego. Działa hamująco na replikację niektórych wirusów (opryszczki, odry, zapalenia wątroby, HIV), aktywuje różnicowanie limfocytów T, stymuluje makrofagi i komórki nk.

Zastosowanie: infekcje wirusowe.

Objawy uboczne: hiperuricemia.

Dawki: 100 mg/kg/dobę w dawkach podzielonych.

Związki pochodne: pirymidinole - induktory endogennego IFN (w testowaniu klinicznym).

### Cymetydyna

Bloker receptorów H<sub>2</sub> dla histaminy używany w chorobie wrzodowej, a także w niektórych niedoborach immunologicznych. Nasila odpowiedź humoralną, produkcję IL-2, osłabia hamujący wpływ histaminy na reakcje immunologiczne.

Dawki: 200 mg - 3 razy dziennie,

dzieci: 20-30 mg/kg/dobę.

***Propionibacterium granulosum***

Szczepionka z liofilizowanych ścian komórek zabitych bakterii szczepu z grupy corynebacteriae stosowana w leczeniu niektórych nowotworów i wirusowym zapaleniu wątroby.

Aktywuje makrofagi, monocyty oraz limfocyty T do wydzielania cytokin, między innymi interferonu, wytwarzana na skalę laboratoryjną.

Dawki: 2-4 mg w kroplówce z 200 ml soli fizjologicznej co 4 tygodnie przez 6 miesięcy. W czasie podawania występują przemijające zwwyżki ciepłoty, leukocytoza, bóle głowy, wymioty.

***Transfer factor (TF)***

Czynnik przenoszący - grupa związków uzyskiwanych z limfocytów. Przypisywano im zdolność do wiązania antygeny i odpowiedzi typu komórkowego, co nie znalazło potwierdzenia w klinice. Stosowany przy leczeniu przewlekłych infekcji, niedoborów odporności, nowotworów. Obecnie ma raczej znaczenie historyczne.

**Hormony grasicy**

Są otrzymywane z grasic cielęcych, chemicznie, bądź w formie rekombinowanej.

Mogą zawierać: tymozynę, tymulinę, tymopoetynę, grasiczy czynnik hormonalny (THF).

Stosuje się w niedoborach immunologicznych, niektórych chłoniakach. Pobudzają różnicowanie i funkcje limfocytów T.

TFX "Polfa" - wyciąg z grasic cielęcych zawiera głównie tymozynę.

Dawki: w SSPE - 10 mg podskórnie 3 razy w tygodniu.

**Interferony**

Używane są na ogół IFN typu I: alfa (leukocytarny) i beta (fibroblastyczny) lub ich rekombinanty.

Działanie przeciwwirusowe - powstawanie "czynników przeciwwirusowych" - enzymów i oligonukleotydów adeninowych.

Działanie immunologiczne: aktywuje makrofagi i fagocytozę, wzmacnia cytotoksyczność, ekspresję antygenów MHC i nowotworowych, hamuje proliferację komórek.

Zastosowanie: białaczki, nowotwory, choroby zapalne.

W SSPE: INF beta dokanałowo lub alfa dokomorowo 1-3 mln jednostek 2 razy w tygodniu.

Objawy uboczne zależne od sposobu podawania, dawki i rodzaju preparatu.