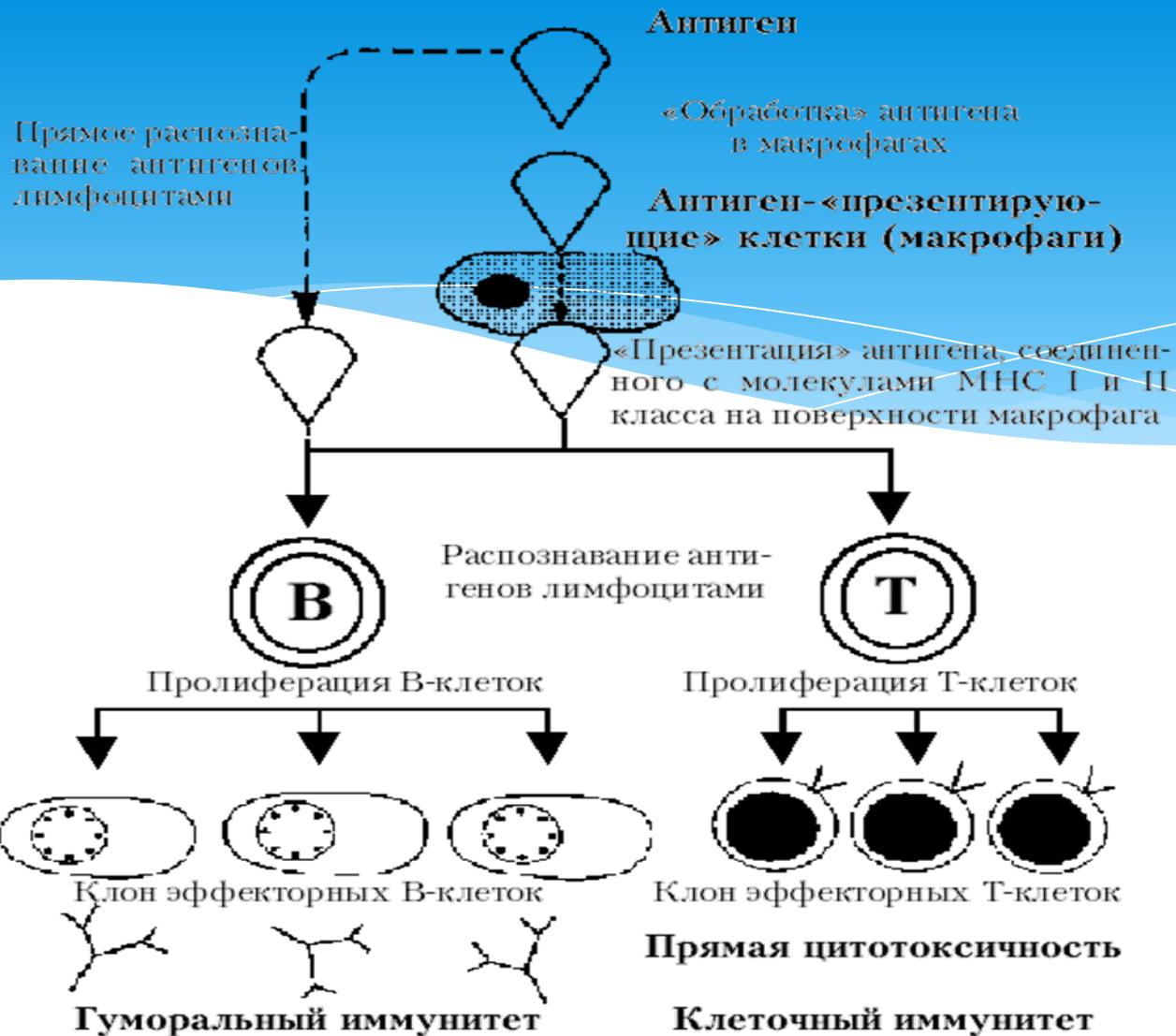


Средства, влияющие на процессы иммунитета

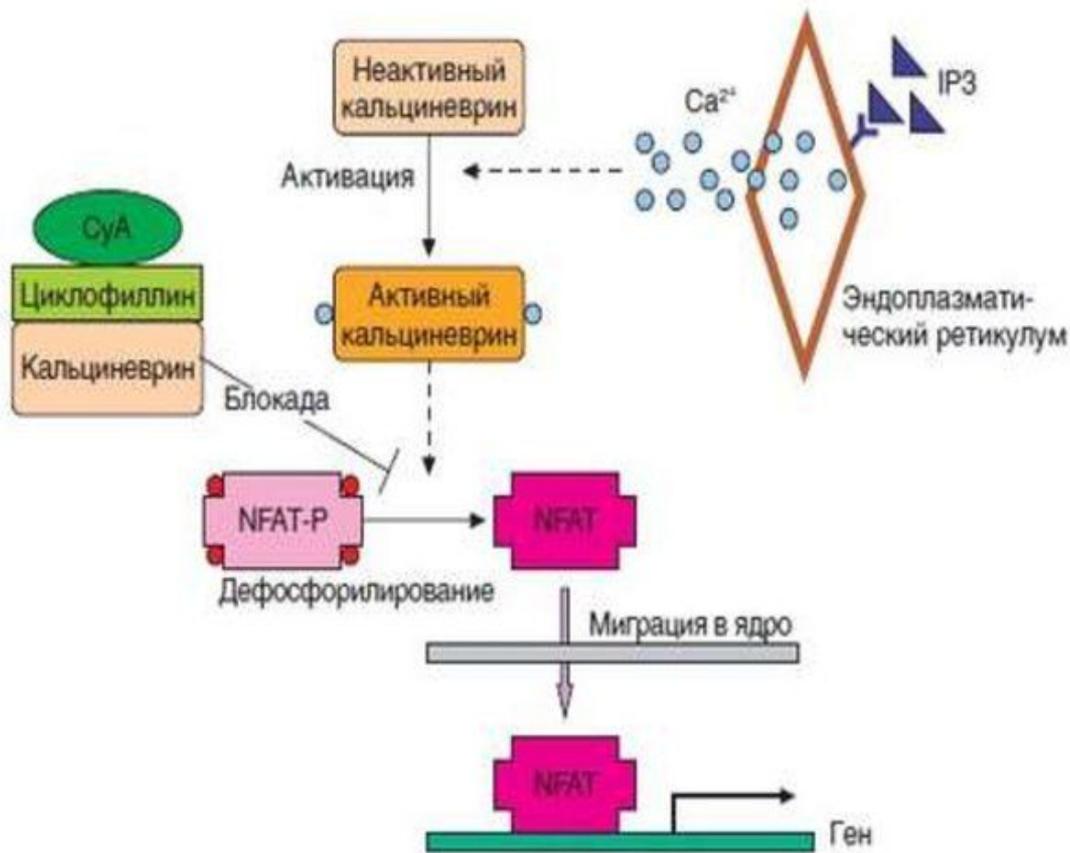
Иммунитет

Иммунитёт (лат. *immunitas*) — это способ защиты организма от действия различных веществ и организмов, вызывающих деструкцию его клеток и тканей, характеризующийся изменением функциональной активности преимущественно иммуноцитов с целью поддержания гомеостаза внутренней среды.



МНС - главный комплекс гистосовместимости

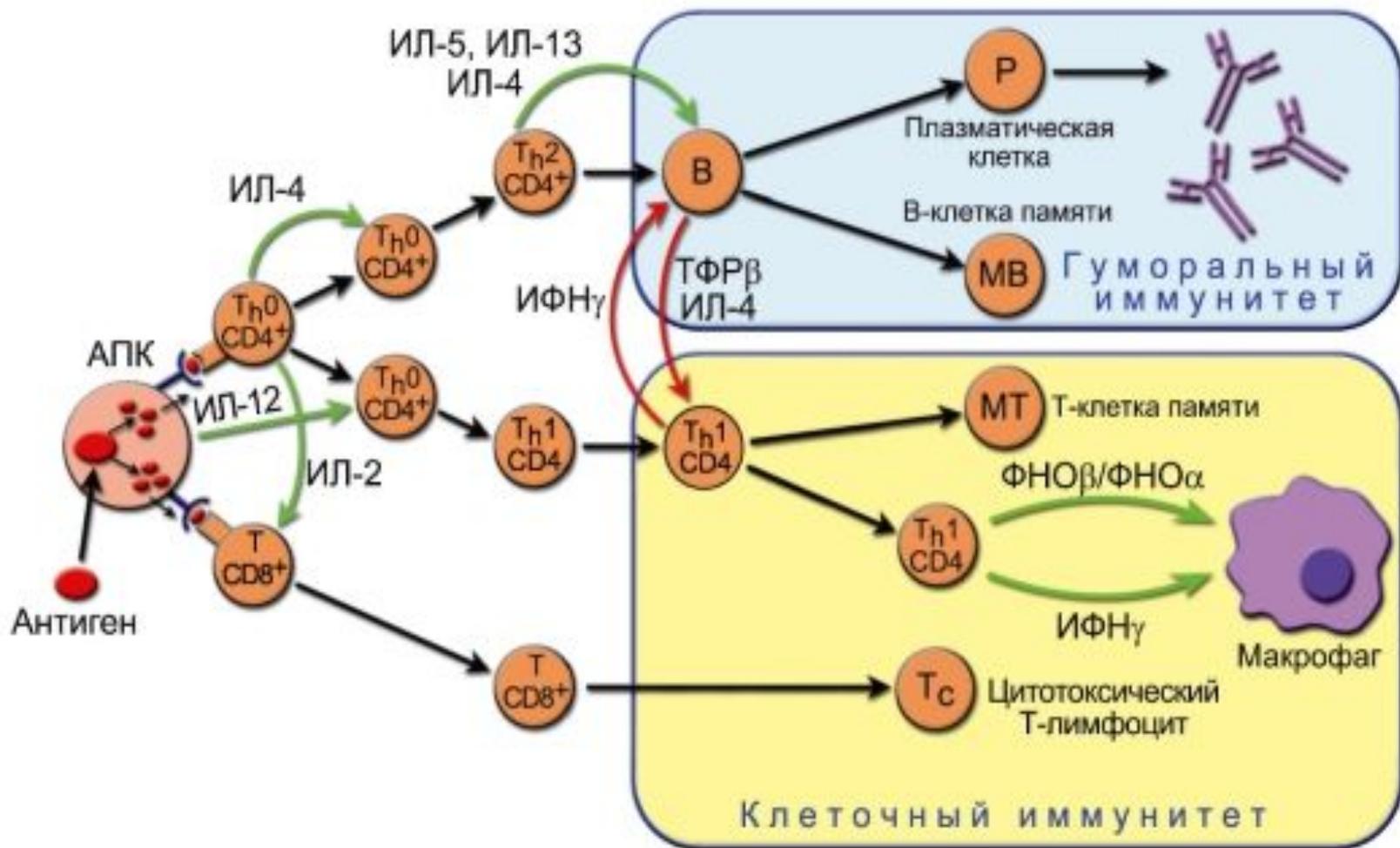
Передача сигнала с использованием IP_3 , или Ca^{2+} -зависимый путь



Результат:
образование NF-AT
(Nuclear Factor of
Activated T-cells)
Его функция:
молекула способна
взаимодействовать с
ДНК в промоторных
участках генов,
вовлеченных в
активацию Т-клеток
(IL2, IL2R и др.)

Рис. 7. Ca^{2+} -зависимый путь
образования NF-AT

Роль антигенпрезентирующих клеток и Т-хелперов в формировании иммунного ответа



Классификация иммуноотропных средств

- * **Иммуносупрессивные средства** – препараты, применяемые для предупреждения реакции отторжения трансплантата, а также для подавления аллергических реакций и аутоиммунных процессов.
- * **Иммуностимулирующие средства** – ЛС, активирующие иммунную систему в целом или отдельные компоненты или звенья. Применяют ЛС, стимулирующие процессы иммунитета, при иммунодефицитных состояниях, хронических вялотекущих инфекциях, а также при некоторых онкологических заболеваниях.

Классификация иммуносупрессоров

- * **Цитостатики:**

- Антиметаболиты (азатиоприн, микофенолата мофетил)
- алкилирующие средства: циклофосфамид

- * **Глюкокортикоиды** (преднизолон, дексаметазон)

- * **Селективные ингибиторы синтеза и действия цитокинов:**

- ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус);
- сиролимус

Классификация иммуносупрессоров

* *Препараты моноклональных антител:*

- антитела к ФНО- α (этарнецепт, инфликсимаб);
- антитела к рецептору ИЛ-2 (даклизумаб, базаликсимаб);
- **Разные:** иммуноглобулин антитимоцитарный (тимоглобулин), муромонаб-CD3 (ОКТ-3), алемтузумаб.

Цитостатики

Азатиоприн

* - препараты, способные подавлять рост и дифференцировку клеток.

Азатиоприн – имидазольное производное производное 6-меркаптопурина, ингибирует пуриновый обмен, что приводит к снижению пролиферации Т- и В-лимфоцитов.

ФК: хорошо всасывается при приеме внутрь, в печени метаболизируется до 6-меркаптопурина. $T_{стах} = 1-2$ ч после приема. $T_{1/2} = 10$ мин, $T_{1/2}$ меркаптопурина около 1 ч.

Азатиоприн – первый препарат, получивший широкое применение при трансплантологии органов. Также препарат применяется для лечения аутоиммунных заболеваний (РА, СКВ, НЯК).

Дозы азатиоприна для профилактики отторжения существенно различаются, начальная доза 3-5 мг/кг/сут. Для лечения РА начальная доза 1 мг/кг/сут.

Во время лечения-регулярный контроль ОАК, б/х показатели функции печени.

Побочные эффекты:

- Нарушение кроветворения (лейкопения, тромбоцитопения, анемия)
- Предрасположенность к инфекциям
- Нарушение функции печени
- Алопеция
- ЖК нарушения
- Панкреатит
- Повышенный риск злокачественных новообразований

Микофенолата мофетил (ММ)

- эфир микофеноловой кислоты (МК), избирательный, неконкурентный и обратимый ингибитор ИМФ-дегидрогеназы, ключевого фермента синтеза гуаниновых нуклеотидов.

Микофеноловая кислота избирательно подавляет пролиферацию лимфоцитов, а также синтез АТФ, адгезия и миграцию лимфоцитов.

ФК: ММ после приема внутрь или в/в введения быстро и полностью гидролизуется до МК. $T_{1/2}$ МК = 16 ч. Выводится с мочой в виде глюкуронида МК (87%). При почечной недостаточности концентрация МК возрастает.

МК применяют для профилактики отторжения трансплантата в сочетании с ГКС и ингибиторами кальциневрина, можно сочетать с сиролимусом. При трансплантации почки МК назначают по 1 г внутрь или в/в 2 р/сут, при трансплантации сердца – 1,5 г 2/сут.

Побочные эффекты:

- диарея, тошнота, рвота
- анемия, лейкопения

Циклофосфамид (ЦФ)

- Активные метаболиты циклофосфамида алкилируют ДНК и белки в клетках, что приводит к нарушению репликации ДНК и деления клеток. При этом влияние препарата более выражено на популяцию В-лимфоцитов.
- ФК: хорошо всасывается при приеме внутрь. ЦФ активируется микросомальными ферментами печени. Тстах достигается через 1 час после приема внутрь, $T_{1/2}=7$ ч.
 - Доза при трансплантации костного мозга или стволовых клеток крови составляет 5-7 г/м² за 3 суток. Также препарат применяется при аутоиммунных заболеваниях (гранулематоз Вегенера, РА, СКВ)
 - Побочные эффекты:
 - Тошнота, рвота
 - Угнетение кроветворения
 - Стоматит
 - Алопеция
 - Асептический геморрагический цистит (акролеин)
 - Синдром гиперсекреции АДГ (при дозах более 50 мг/кг)

Глюкокортикоиды (ГКС)

ГКС были первыми препаратами, использовавшимися в качестве иммуносупрессоров при трансплантации органов. В настоящее время они также используются для лечения аутоиммунных заболеваний и при реакции отторжения трансплантата. Иммуносупрессорное действие обусловлено ингибированием транскрипции ДНК, кодирующей главный комплекс гистосовместимости (МНС), провоспалительных цитокинов и угнетением пролиферации Т-лимфоцитов.

Селективные ингибиторы синтеза и действия ЦИТОКИНОВ

Препараты этой группы действуют на пути внутриклеточной передачи сигнала от активированных рецепторов Т-лимфоцитов. Механизм действия связан с тем, что препараты образуют комплекс с иммунофилинами, который связывается с кальциневрином и блокирует его фосфатазную активность.

Циклоспорин (ЦС)

ЦС продуцируется грибами *Beauveria nivea*, представляет собой циклический полипептид из 11 аминокислотных остатков.

ЦС применяется как внутрь, так и в/в. Для в/в введения выпускается в виде концентрированного раствора, содержащего полиоксиэтилированное касторовое масло и этанол. БД при приеме внутрь-20-50%, для улучшения всасывания разработан препарат в виде микроэмульсии. $T_{1/2}=5-18$ ч. ЦС и его метаболиты экскретируется преимущественно с желчью. При нарушении функции печени необходима коррекция дозы.

ЦС применяют для профилактики реакции отторжения при трансплантации сердца, легких, печени, поджелудочной железы и др. органов, при пересадки костного мозга, аутоиммунных заболеваниях.

Побочные эффекты:

- Нарушение функции почек
- Тремор
- Гирсутизм
- АГ
- Гиперлиппротеидемия
- Гиперплазия десен

Такролимус

-антибиотик из группы макролидов, продуцируемый *Streptomyces tsukubaensis*.

ФК: выпускается в виде капсул для приема внутрь (0,5; 1; 5 мг) и раствора для инъекций (5 мг/мл). $T_{1/2}$ около 12ч. Такролимус в значительной степени метаболизируется в печени при участии цитохрома P 450.

Показания: аналогичные циклоспорину.

Побочные эффекты:

- Нефротоксичность
- Нейротоксичность (тремор, головная боль, двигательные расстройства, эпилептиформные приступы)
- АГ
- Гиперкалиемия
- Гипергликемия, СД

Сиролимус

-макролид, вырабатываемый грибами *Streptomyces hygroscopicus*. Сиролимус связывается с белком mTOR . Функция этого белка-регуляция клеточного цикла. Сиролимус, связываясь с mTOR , блокирует переход активированного Т-лимфоцита из фазы G1 в фазу S и, следовательно, препятствует дальнейшей пролиферации иммунной клетки.

ФК: у здорового человека Tстах -1 ч. биодоступность около 15%. Сиролимус метаболизируется системой цитохрома р450.

Сиролимус вводят внутрь 1 раз в день, часто в комбинации с циклоспорином или такролимусом, что позволяет значительно снизить дозу. Применяют в основном при трансплантации почек.

Побочные эффекты:

- гиперлипидемия
- Головная боль
- Тошнота, диарея
- Лейкопения, тромбоцитопения
- Гипо или гиперкалиемия
- Возможна нефротоксичность

Препараты антител

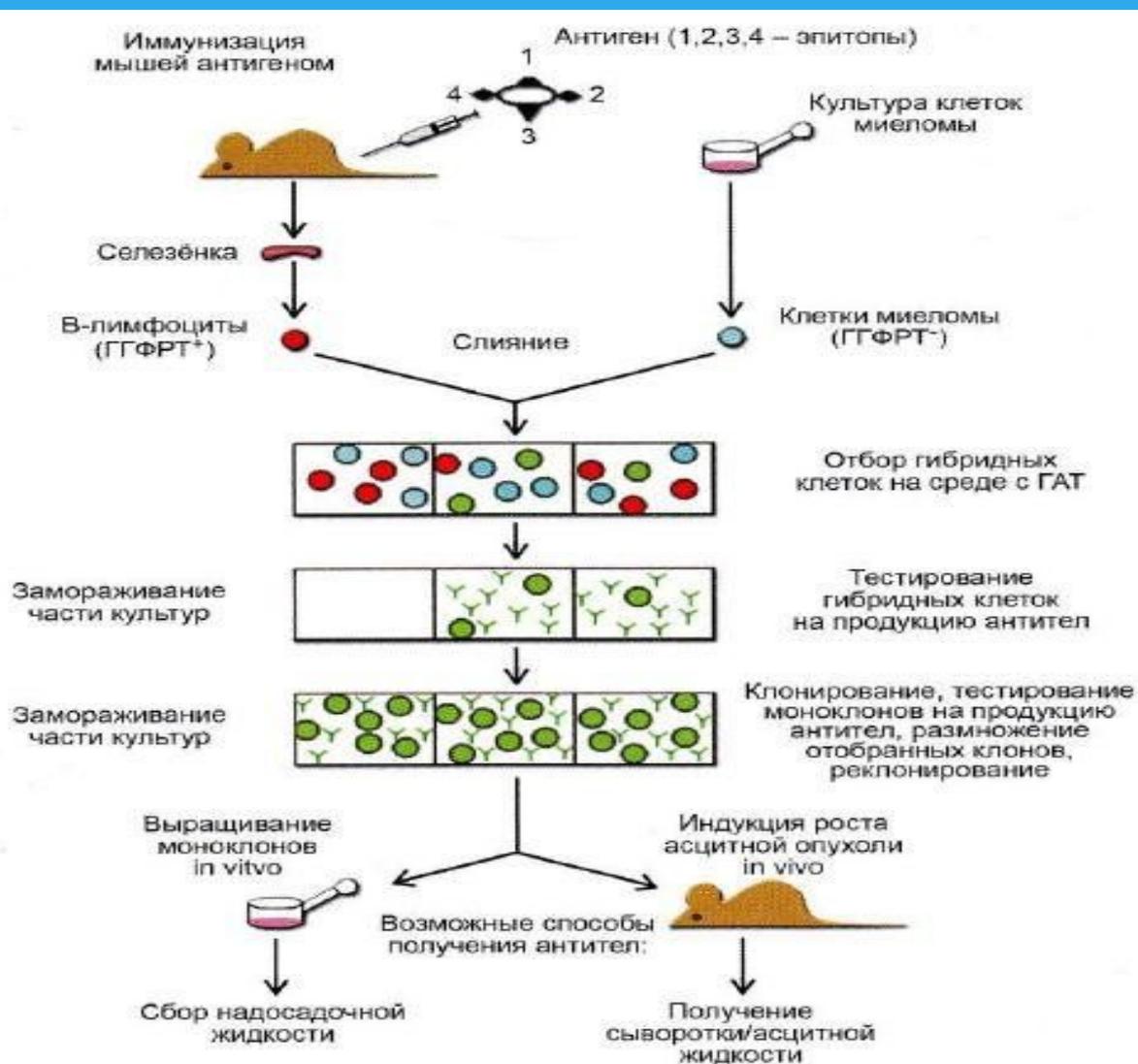


Рис. 19.1. Принципиальная схема получения моноклональных антител

Антитимоцитарный иммуноглобулин (тимоглобулин)

-очищенный Ig из сыворотки кролика, иммунизированного человеческими тимоцитами.

Механизм действия: препарат модеожит а/т, связывающиеся с молекулами CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 и HLA классов 1 и 2 на поверхности человеческих Т-лимфоцитов. А/т способствуют разрушению лимфоцитов (путем активации комплимента и путем клеточной цитотоксичности). Также они подавляют активность оставшихся лимфоцитов, связываясь с молекулами клеточной мембраны.

Показания:

- Профилактика и лечение реакций отторжения трансплантата при пересадке почек, сердца, печени, поджелудочной железы, для лечения апластической анемии.

Побочные эффекты:

- Лихорадка
- Эритематозные и гнойничковые поражения кожи
- Тромбоцитопения, нейтропения
- Сывороточные реакции
- Анафилактоидные реакции, сопровождающиеся снижением АД, развитием респираторного дистресс-синдрома, лихорадкой, уртикарной сыпью).

Муромонаб-CD3 (ОКТ3)

-мышинные моноклональные а/т IgG 2α к поверхностному человеческому а/г Т-лимфоцитов CD3.

Механизм действия: препарат связывается с CD3-компонент антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов, участвующего в распознавании а/г и запускающего внутриклеточную передачу сигнала и пролиферацию Т-лимфоцитов. Введение препарат приводит к быстрому уменьшению Т-лимфоцитов в крови и лимфоидных органах, вследствие их гибели. Кроме того, подавляется активность оставшихся Т-лимфоцитов: в них не вырабатывается ИЛ-2 и существенно снижается выработка других цитокинов.

Показания: лечение острого отторжения трансплантата.

Побочные эффекты:

- Синдром высвобождения цитокинов («цитокиновый шторм») – активация Т-лимфоцитов и высвобождение ряда цитокинов (ФНОα, ИЛ-2, ИЛ-6, интерферон γ) в результате связывания а/т с Fc-рецептором, ассоциированным с комплексом антигенраспознающего рецептора Т-лимфоцитов.

Клиника: лихорадка, озноб, головная боль, тремор, тошнота или рвота, понос, боль в животе, общее недомогание, миалгия, артралгия, общая слабость.

- Кожные реакции;
- Поражение сердечно-сосудистой и дыхательной системы;
- Поражение ЦНС (серозный менингит)
- Аллергические реакции немедленного типа;
- Повышения риска инфекций и злокачественных новообразований.

Даклизумаб и базиликсимаб

- гуманизированные моноклональные а/т, состоящие из активного центра а/т мыши и IgG1 человека (получают с помощью генной инженерии).

Механизм действия: а/т прочно связываются с α -субъединицей рецептора ИЛ-2 (CD 25), присутствующего на поверхности активированных Т-лимфоцитов, и блокируют активацию Т-лимфоцитов под действием ИЛ-2.

Показания:

- Профилактика острой реакции отторжения в сочетании с другими иммунодепрессантами.

Способ применения: вводится в/в, обеспечивает блокаду рецептора в течение 120 дней. Вводят 5 доз препарата: 1-ю-за 24 ч до трансплантации, остальные с интервалом 14 дней.

Базиликсимаб назначают по 20 мг за 2 ч до операции и через 4 сут. после нее.

Побочные эффекты:

Данные препараты не вызывают синдрома высвобождения цитокинов.

- Нарушение со стороны ЖКТ
- Анафилактические реакции
- Лимфопролиферативные и оппортунистические инфекции

Инфликсимаб, этанерцепт

- * **Инфликсимаб**-химерные моноклональные а/т к ФНО α . Эти а/т связываются с ФНО α и препятствуют его взаимодействию с рецептором.
- * Показания: РА, болезнь Крона умеренное и тяжелое течение.
- * Побочные эффекты:
 - Лихорадка
 - Крапивница
 - Артериальная гипотензия
 - Одышка
 - Инфекционные осложнения

Этанерцепт – химерный белок, содержащий лиганд-связывающий участок человеческого рецептора ФНО α и Fc-фрагмент человеческого IgG.

Показания: РА

- * Побочные эффекты:
 - Тяжелые инфекционные осложнения
 - Местная реакция на введение препарата: покраснение, зуд, отек, боль.

Иммуностимуляторы

- лекарственные средства, активирующие иммунную систему в целом или отдельные компоненты или звенья.

Показания к назначению

- * Иммунодефицитные состояния;
- * Инфекции;
- * Некоторые злокачественные новообразования

Классификация иммуностимулирующих средств

Название группы препаратов	Препараты
Колониестимулирующие факторы	<ul style="list-style-type: none">- Молграмостин (лейкомакс)- Филграстим (нейпоген)- Ленограстим (границит)
Интерфероны	<ul style="list-style-type: none">- Интерферон альфа (альфаферон)- Интерферон альфа-2 (реаферон)- Интерферон альфа-2b (интрон-А)- Интерферон альфа-n1 (вэллферон)- Интерферон бета-1a (ребиф)- Интерферон бета-1b (бетаферон)- Интерферон гамма (ингарон)
Интерлейкины	Алдеслейкин Беталейкин Опрелвекин

Классификация иммуностимулирующих средств

Название группы препаратов	Препараты
Иммуностимуляторы другие:	
Полипептиды эндогенного происхождения	<ul style="list-style-type: none">- Тимолин- Иммунофан
Синтетические препараты	<ul style="list-style-type: none">- Левамизол- Азоксимера бромид (полиоксидоний)
Препараты микробного происхождения и их аналоги	<ul style="list-style-type: none">- Бронхо-мунал- Рибомунал- Продигиозан
Индукторы интерферона	<ul style="list-style-type: none">- Тилорон- Меглюмина акридонацетат (циклоферон)
Прочие иммуностимуляторы	<ul style="list-style-type: none">- Иммунал- Галавит- Эрбисол- Эстифан

Колониестимулирующий фактор (КСФ)

Филграстим, ленограстим – аналоги гранулоцитарного КСФ. Рекомбинантные препараты. Получены с помощью генной инженерии. С помощью внедрения плазмиды человеческого гена в генетический материал E.coli.

Фармакодинамические эффекты:

- Гемопоэтический фактор роста
- Регулирует продукцию и выход функционально активных нейтрофилов из костного мозга в кровь.

Показания:

-при нейтропении после пересадки костного мозга или химиотерапии

Противопоказания:

- беременность, лактация
- лейкозы

Колониестимулирующий фактор (КСФ)

* **Молграмостим** – рекомбинантный препарат, аналог человеческого гранулоцитарно-макрофагального КСФ (ГМ-КСФ).

Фармакодинамические эффекты:

- Стимулирует пролиферацию и дифференциацию предшественников кроветворных клеток
- Влияет на рост, дифференцировку и функцию гранулоцитов, макрофагов и эозинофилов
- Увеличивает содержание зрелых клеток в крови
- Усиливает фагоцитоз и окислительный метаболизм
- Повышает цитотоксичность в отношении злокачественных клеток

Показания:

- Лечение и профилактика лейкопении (ускоряет восстановление миелоидного ростка кроветворения)
- Профилактика потенциальных инфекционных осложнений лейкопении

Противопоказания:

- лактация
- -лейкозы

Интерфероны

* - гликопротеины, которые кроме противовирусного действия, выполняют функцию иммуномодуляторов. Выделяют ИФН- α , ИФН- β , ИФН- δ , ИФН- γ , ИФН- τ , ИФН- ω .

Природные ИФН получают в культуре клеток лейкоцитов донорской крови под воздействие вируса-индуктора.

Рекомбинантные ИФН получены генно-инженерным методом, путем культивирования бактериальных штаммов, содержащих в генетическом аппарате встроенную рекомбинантную плазмиду гена ИФН человека.

Интерфероны

Механизм действия:

- Индуцируются некоторые ферменты
- Подавляется пролиферация
- Активируется фагоцитоз макрофагов
- Повышается специфическая цитотоксичность Т-лимфоцитов

Фармакодинамические эффекты:

- Противовирусный
- Противоопухолевый
- Иммуномодулирующий

Интерфероны

ИФНа-2b

Показания:

- Волосатоклеточный лейкоз
- Меланомы
- Лимфомы
- Саркома Капоши у больных со СПИД
- Хронический гепатит В
- Хронический гепатит С
- Остроконечные кондиломы

Интерфероны

Интерферон γ -1b

Показания:

- Снижение риска и тяжести инфекций, сопровождающих хроническую гранулематозную болезнь

Интерферон β -1a, Интерферон β -1b

Показания:

- Рассеянный склероз

Интерфероны

Побочные эффекты:

- Гриппоподобный синдром
- Изменения со стороны ЦНС (головокружение, нарушение зрения, спутанность сознания, депрессию, бессонницу, парестезии, тремор)
- Потеря аппетита, тошнота
- Протеинурия
- Преходящая лейкопения
- СН
- Зуд, алопеция
- Носовые кровотечения
- Временная импотенция

Интерлейкины

Название	ИЛ	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Алдеслейкин	Рекомбинантный аналог ИЛ-2	Повышение дифференцировки и пролиферации Т-лимфоцитов и ИЛ-2-зависимых клеточных популяций. Повышает цитотоксичность лимфоцитов и клеток-киллеров. Усиливает продукцию ИФН- γ , ФНО, ИЛ-1	Рак почки	-нарушения со стороны ССС (из-за повышения проницаемости капилляров, снижением сосудистого тонуса)
Беталейкин	Человеческий рекомбинантный ИЛ-1 β	Стимулирует выработку колониестимулирующих факторов, усиливает пролиферацию и дифференцировку клеток различных ростков кроветворения. Увеличивает функциональную активность нейтрофилов и лимфоцитов.	Лейкопения, обусловленная применением цитостатиков или воздействием ионизирующего излучения	-озноб -головная боль -гипертермия

Интерлейкины

Название	ИЛ	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Опрелвекин	Рекомбинантный ИЛ-11 (тромбопоэтический фактор роста)	Стимулирует пролиферацию гемопоэтических стволовых клеток и клеток-предшественников мегакариоцитов. Индуцирует созревание мегакариоцитов, что приводит к увеличению продукции тромбоцитов	Применяют после миелосупрессивной химиотерапии у взрослых с немиелоидными злокачественными новообразованиями, которые имеют высокий риск развития тяжелой тромбоцитопении	-астения -озноб -абдоминальная боль -анорексия -запор -диспепсия -экхимозы -миалгия -оссалгия -нервозность -алопеция

Полипептиды эндогенного происхождения и их аналоги

Препарат	Состав	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Тималин, Т-активин	Комплекс полипептидных фракций из тимуса КРС	Восстанавливают количество и функцию Т-лимфоцитов, нормализуют соотношение Т- и В-лимфоцитов, их субпопуляций и реакции клеточного иммунитета, повышают активность НК, усиливают фагоцитоз и продукцию лимфокинов	Заболевания , сопровождающиеся понижением клеточного иммунитета	Аллергические реакции
Миелопид	Препарат получают из культуры клеток костного мозга млекопитающих (телят, свиней)	Стимуляция пролиферации и функциональной активности иммунокомпетентных клеток и способствует восстановлению ряда других показателей гуморального звена иммунитета	Терапия вторичных иммунодефицитных состояний с преимущественным поражением гуморального звена иммунитета. Для профилактики инфекционных осложнений после хирургических вмешательств, травм и др.	головокружение -слабость -тошнота -гиперемия -болезненность в месте введения

Полипептиды эндогенного происхождения и их аналоги

Препарат	Состав	Механизм действия	Показания	Побочные эффекты
Иммунофан	Синтетическое производное тимопоэтина	Стимулирует образование ИЛ-2, повышает чувствительность лимфоидных клеток к ИЛ-2, снижает продукцию ФНО, оказывает регулирующее влияние на выработку медиаторов иммунитета и Ig. Оказывает детоксицирующее, гепатопротективное, антиоксидантное действие.	Лечение иммунодефицитных состояний	

Все препараты **противопоказаны** беременным. Миелопид и иммунофан **противопоказаны** при наличии резус-конфликта матери и плода.

Синтетические препараты

Препарат	Состав	Механизм действия	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Левамизол (Декарис)	Производное имидазола, L-изомер тетраимизола	Препарат регулирует дифференцировку Т-лимфоцитов, увеличивает реакцию Т-лимфоцитов на антигены и митогены, увеличивает продукцию лимфокинов, усиливает токсичность Т-клеток, способствует синтезу а/т.	-Гельминтозы (противоглистное средство) Имеются данные о возможности использования левамизола после резекции по поводу рака ободочной кишки (адъювантная терапия в комбинации с фторурацилом, иммунодефицитные состояния, аутоиммунные заболевания.	Гиперчувствительность; агранулоцитоз, вызванный ЛС	Диспепсические расстройства, боль в животе, панкреатит, изъязвление слизистой оболочки полости рта. головная боль, парестезия, периферическая полинейропатия, обонятельные галлюцинации (изменение запахов), генерализованные судороги, энцефалитоподобный синдром. Лейкопения, агранулоцитоз.

Синтетические препараты

Препарат	Состав	Механизм действия	Показания	Противопоказания	Побочные эффекты
Азоксимера бромид (полиоксидоний)	Макромолекулярное соединение с высокой иммуномодулирующей активностью	Активирует все факторы естественной резистентности: клетки моноцитарно-макрофагальной системы, нейтрофилы, НК, повышая их функциональную активность при исходно сниженных показателях.	Лечение и профилактика заболеваний, связанных с поражением иммунной системы	Беременность	Болезненность в месте инъекции при в/м введении. Суппозитории - местные реакции в виде покраснения, отека, зуда перианальной зоны, вагинального зуда.