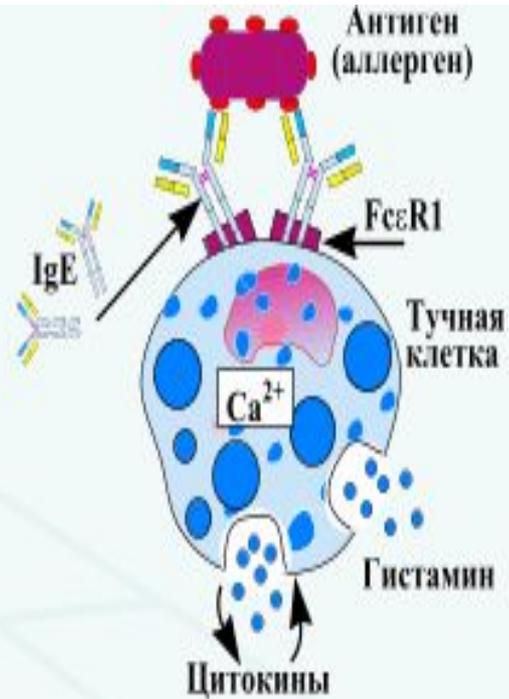
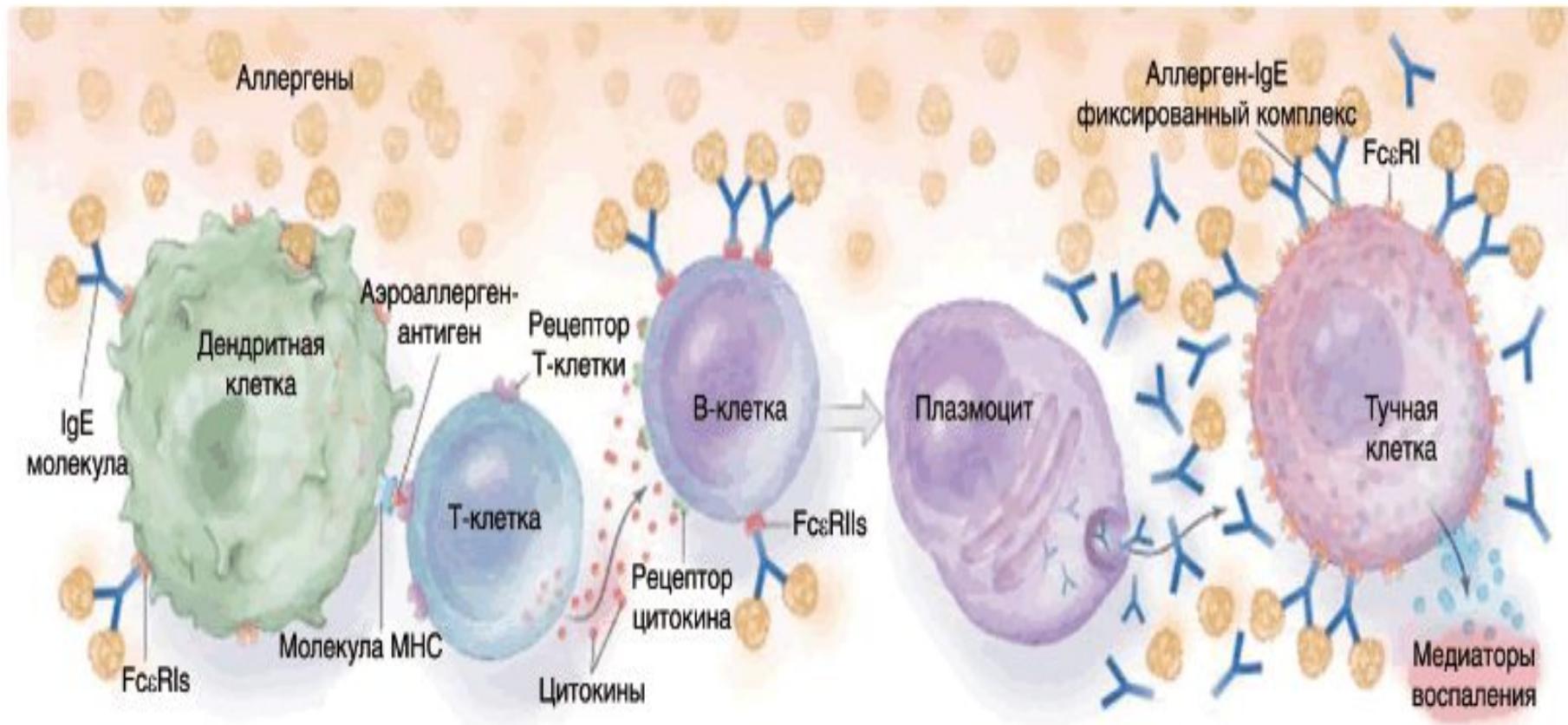


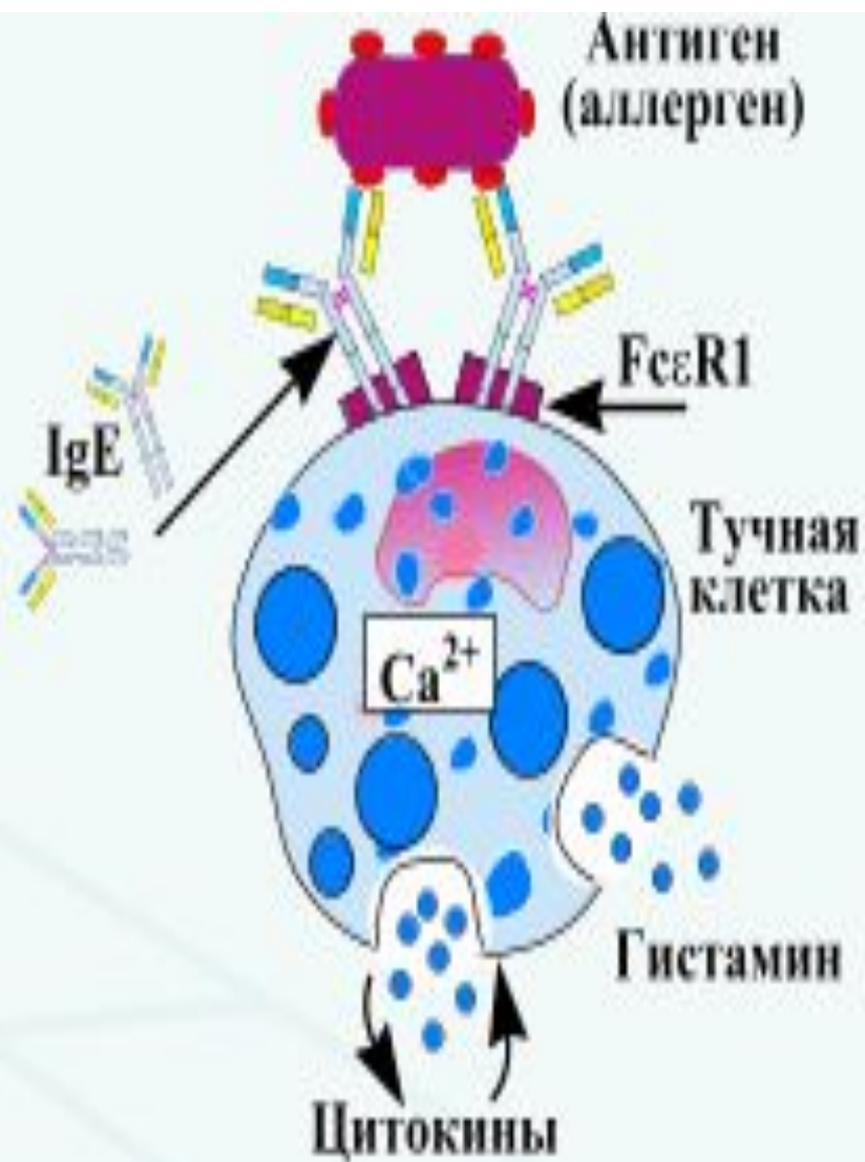
Иммунотропные средства





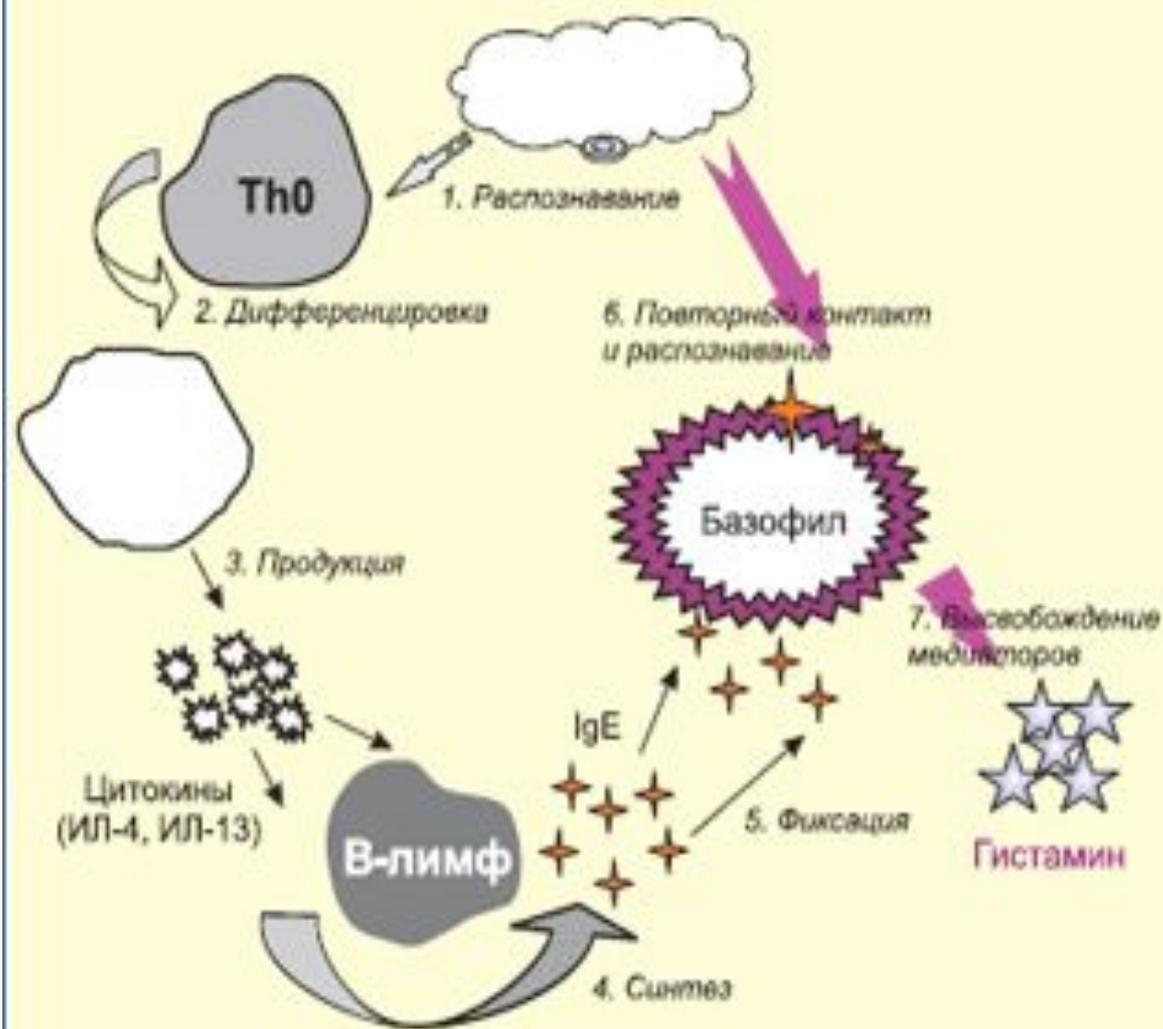
Механизмы развития анафилактической реакции при БА.

Первые клетки иммунной системы, с которыми контактируют аэроаллергены, – дендритные клетки. Они фагоцитируют антигены, подвергают их процессингу и презентуют Т-клеткам через главный комплекс гистосовместимости (major-histocompatibility-complex, МНС). Этот процесс протекает более интенсивно, если произошла первичная сенсibilизация и образовались аллерген-специфические IgE, связывающиеся с высокоаффинными рецепторами (FcεR1s) на поверхности дендритных клеток. Т-лимфоциты, проконтактировав с дендритными клетками, пролиферируют и выделяют ряд цитокинов, стимулирующих В-лимфоциты. Те, в свою очередь, трансформируются в плазматические клетки и синтезируют IgE. На поверхности В-клеток расположены Fcε рецепторы низкой аффинности (FcεR1Is); взаимодействие IgE с этими рецепторами оказывает регулирующее влияние на процессы дифференциации В-лимфоцитов и антителообразование (принцип саморегуляции). Секретируемые плазматическими клетками IgE оседают на поверхности тучных клеток и базофилов; при взаимодействии с аллергеном происходит их дегрануляция с выделением медиаторов воспаления. Клинически это проявляется острым приступом БА



Патогенез аллергии

Патогенетическая основа — IgE-зависимый механизм развития + наследственная предрасположенность.



1. Активация Т-лимфоцитов и распознавание антигена.
2. Дифференцировка Th0 в Т-хелперы 2-го типа (Th2).
3. Th2 продуцируют цитокины (ИЛ-4 и ИЛ-13).
4. Цитокины включают синтез IgE в В-лимфоцитах.
5. IgE фиксируются к специфическим рецепторам на мембранах тучных клеток и базофилов.
6. При повторном контакте аллерген распознается фиксированными на тучной клетке антителами.
7. Происходит активация тучной клетки с высвобождением преформированных (ранее образованных) медиаторов аллергии — гистамина, серотонина, кининов.

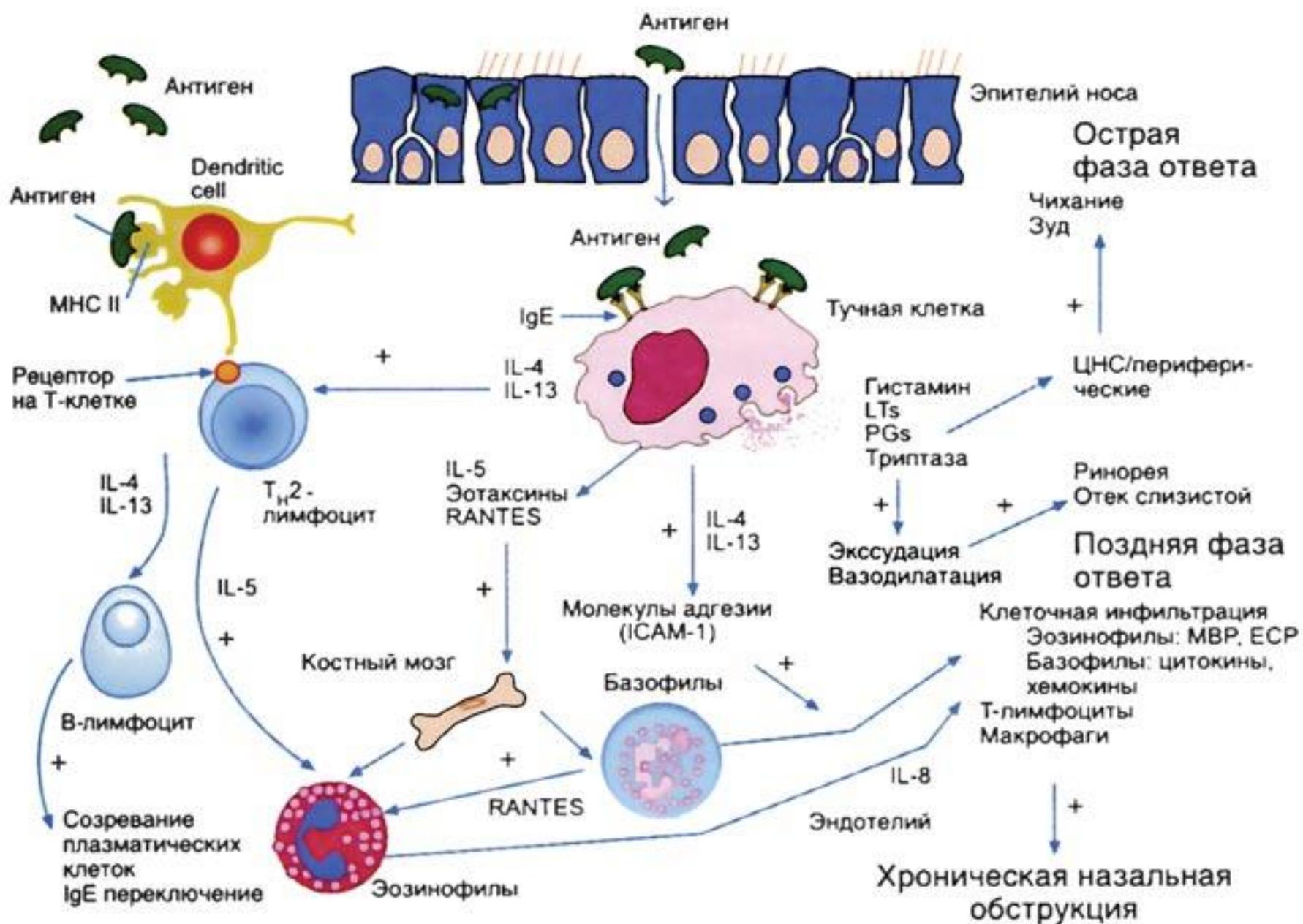


Рис. 1. Каскад ранней и поздней аллергических реакций

Типы аллергических реакций

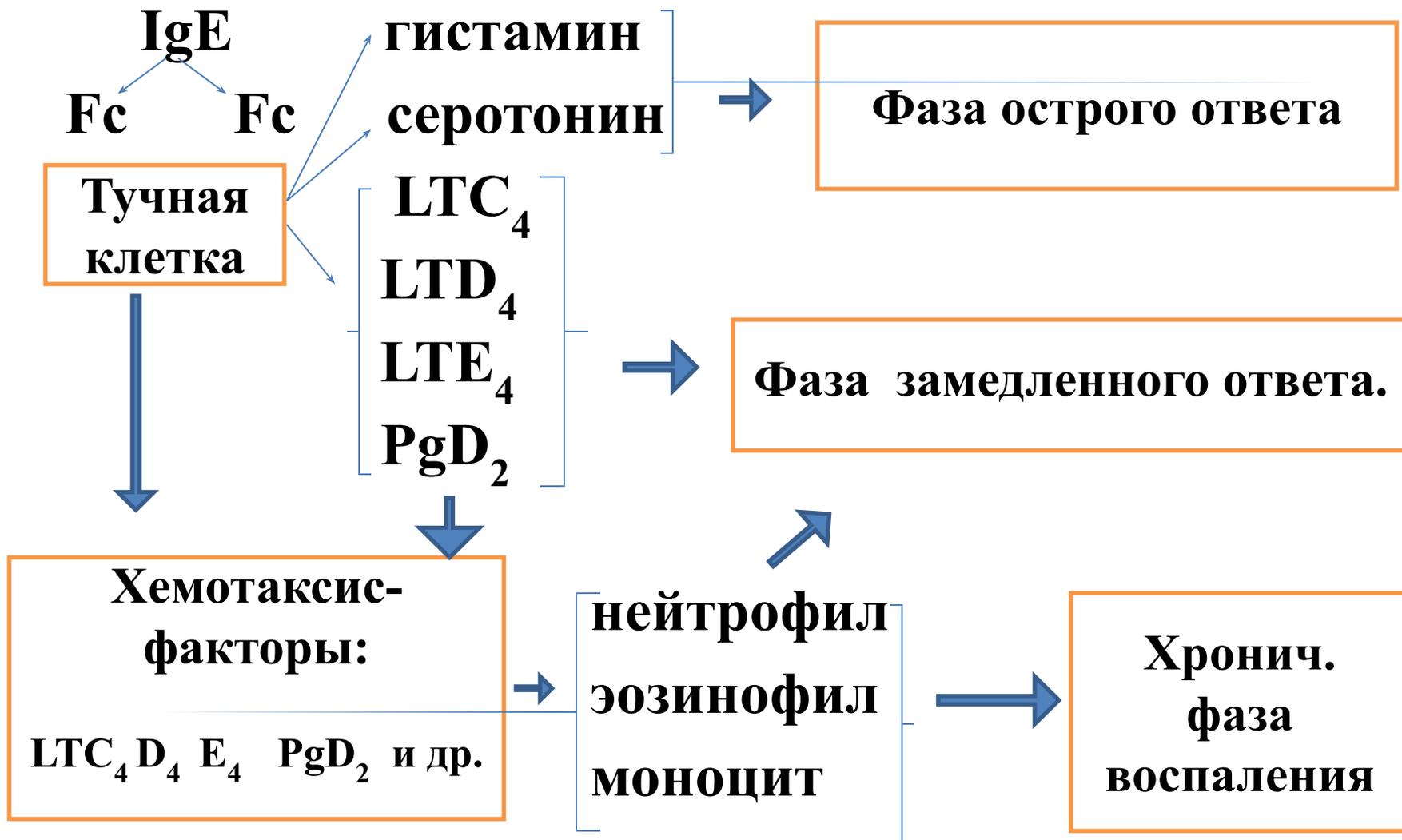
Тип I (реагиновый) – IgE + тучные клетки (гистамин, серотонин, ЛТ) = ГНТ (крапивница, кожн. сыпь, ринит, отек, анафилактический шок)

Тип II- (цитотоксический) IgG, IgM, комплемент, клетки крови = гемолит. анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз;

Тип III (иммунокомплексный)– IgG, комплемент
зависимый васкулит (сырочечная болезнь-
лихорадка, лимфаденопатия, артралгия)

Тип IV- ГЗТ – активация клет. звена иммунитета;
медиаторы – цитокины (Т-лимфоц., макрофаги) –
контактный дерматит

Активация первичных и вторичных эффекторных клеток



Реакция IgE- чувствительной к-ки на последующий контакт с аллергеном



Влияние гистамина на органы и ткани

1. Сердечно-сосудистая система (снижение систолического и диастолического АД) – высвобождение ЭРФ–расширение артериол и вен ($+H_1$), тахикардия, +инотропное дей-е ($+H_2$)
2. Микроциркуляторное русло – повышение проницаемости в результате сокращения клеток эндотелия - отек

Влияние гистамина на органы и ткани

3. Гладкие мышцы бронхов - повышение тонуса
спазм бронхов ($+H_1$).
4. Стимуляция чувствительных нервных
окончаний, передающих боль и зуд ($+H_1$).
5. Стимуляция секреции НСЛ париетальными
клетками желудка ($+H_2$).
6. Торможение высвобождения нейромедиато-
ров (ГАМК, АХ, серотонин, НА)
Пресинаптические H_3 рецепторы в ЦНС и
периферической.

Классификация препаратов для лечения и профилактики ГНТ

1. Блокируют высвобождение из сенсibiliзиро-
ванных тучных клеток и базофилов БАВ -
глюкокортикоиды, кромолин Na, кетотифен ,
эпинефрин, аминофиллин
2. Препятствуют действию гистамина на
эффектор - блокаторы H_1 рецепторов
гистамина

Классификация ГНТ (продолжение)

3. Средства, снижающие содержание гистамина в крови и тканях – **гистаглобулин**
4. Корректоры поздних проявлений аллергии – **ГКС, НПВС** (ингибиторы ЦОГ II и I; блокаторы рецепторов LTE_4 ; LTD_4 - **зафирлукаст, монтелукаст – LTD_4**)
5. Ингибиторы фермента 5-ЛОГ – **зилеутон**
6. Физиологические антагонисты - **эпинефрин**

Классификация препаратов для лечения и профилактики ГЗТ

1. Средства, подавл. клеточный иммунитет

- Иммунодепрессанты – ГКС (преднизолон), антибиотики – циклоспорин (сандиммун), такролимус (програф), микофеноловая кислота (майфортик)
- Цитостатические препараты – циклофосфан, азатиоприн, метотрексат
- Моноклональные антитела: ритуксимаб (мабтера), даклизумаб (зенапакс), базиликсимаб (симулект), муромонаб CD₃

Противогистаминные средства (H₁ блокаторы)

I – поколение: **дифенгидрамин** (димедрол),
дипразин, **клемастин** (тавегил), **диазолин**,
хлоропирамин (супрастин), фенкарол,
ципрогептадин (перитол)

II – поколение: терфенадин, астемизол
(гисманал), акривастин, **цетиризин** (зиртек),
лоратадин (кларитин), эбастин (кестин)

III – поколение: **фексофенадин** (телфаст), **дезлоратадин** (эриус), норастемизол (сепракор)

Механизм д-я и фармакодинамика антигистаминных препаратов

- 1. Блокируют д-е гистамина на H_1 рецепторы по механизму обратимого конкурентного блока.**
- 2. Не действуют на H_2 и слабое д-е на H_3 р-ры.**
- 3. Блокируют гистаминовый бронхоспазм и спазм мускулатуры ЖКТ (+ H_1)**

Механизм д-я и фармакодинамика антигистаминных препаратов

- 4. Сердечно-сосудистые эффекты гистамина блокируются только частично (+H₂)**
- 5. Не блокируют действие гистамина на синтез HCL в желудке и выделение гистмина из ТК (+H₂)**

I –поколение (фармакодинамика)

1. Выраженно угнетают ЦНС– +++++дипразин, супрастин, +++ димедрол;
2. Слабое торможение ЦНС - + тавегил, диазолин , фенкарол.

В больших дозах у детей повышают
возбудимость ЦНС

2. Взаимодействие - дипразин, димедрол, супрастин, тавегил потенцируют д-е снотворных, седативных и алкоголя

I –поколение H_1 блокаторов (продолжение)

- 3. Антихолинергическое д-е – димедрол
(блокирует ганглии), супрастин, дипразин
– блокаторы α -адрено- и М-холинорецепторов;
ципрогептадин (перитол) - антисеротониновое
действие**
- 4. Раздражение слизистой ЖКТ – дипразин,
диазолин, фенкарол**
- 5. Индукция P_{450} (супрастин, димедрол),
толерантность (на 5-7 сутки), противорвотное
и местноанестезирующее действие**

I –поколение (димедрол, дипразин, тавегил, диазолин, супрастин, фенкарол)

- **Фармакокинетика – метаболизм в печени, метаболиты неактивны, продолжительность действия 8-12ч у тавегила и диазолина до 24ч.**
- **Показания к применению – препараты **незаменимы** в лечении острых аллергических состояний - анафилактический шок, лекарственная болезнь, отек Квинке, аллергодерматозы и др. (**инъекционные** лекарственные формы есть только у препаратов I –поколения!!)**

II- поколение фармакодинамика (цетирезин, терфенадин, астемизол, акривастин, лоратадин)

- 1. Селективные блокаторы H_1 + противовоспалительное действие**
- 2. Пресистемная элиминации выражена слабо, метаболиты частично активны**
- 3. Эффект развивается быстро, длительность 24ч и более**
- 4. Препараты не проникают в ЦНС !!**
- 5. Толерантность не характерна !!**

II- поколение фармакодинамика (ЦЕТИРЕЗИН)

- 1. Тормозит развитие опосредованной гистамином ранней фазы аллергической реакции.**
- 2. Угнетает выделение медиаторов, участвующих в поздней фазе аллергической реакции (LTC₄ D₄ E₄ Pgd₂ и др.)**
- 3. Угнетает миграцию эозинофилов, нейтрофилов и базофилов в ответ на введение аллергена**

II- поколение фармакодинамика (ЦЕТИРЕЗИН)

- 4. Снижает экспрессию молекул адгезии (ICAM-1, VCAM-1), подавляет действие других медиаторов и индукторов секреции гистамина, таких как тромбоцит-активирующий фактор и субстанция P.**
- 5. Не вызывает удлинения интервала QT ЭКГ.**
- 6. В дозах 20–25 мг/сут не влияет на время реакции и способность к концентрации внимания.**

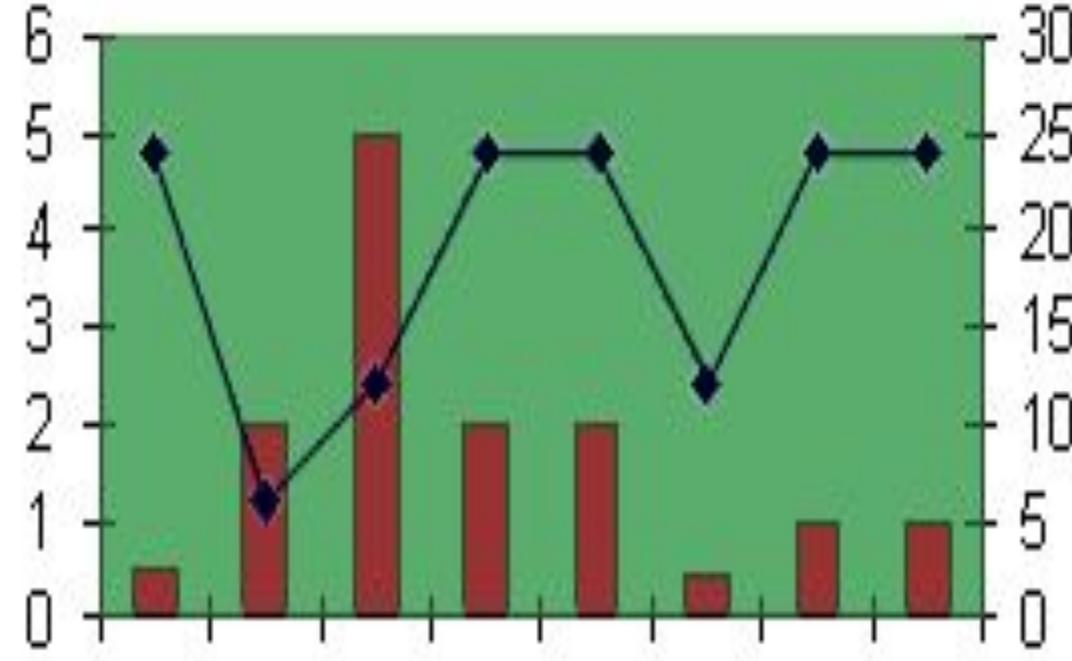
III – поколение - **норастемизол (сепракор),
фексофенадин (телфаст), **дезлоратадин** (Эриус)**

- 1. Подвергаются метаболизму в печени,
метаболиты активны !!**
- 2. Не угнетают ЦНС – блокада H_1 рецепторов +
противовосп. эффект; блокируют хемотаксис
эозинофилов и активацию тромбоцитов.**
- 3. Фексофенадин метаболит терфенадина (нет
аритмогенного побочного эффекта (не
блокирует K^+ каналы)**

III – поколение - Дезлоратадин (Эриус, Лоратек)

- Действует на обе фазы аллергической реакции**
- Тормозит продукцию цитокинов, угнетает экспрессию молекул клеточной адгезии (ICAM-1, VCAM-1, P- и E-селектинов)**
- Уменьшает образование лейкотриена LTC₄, тромбоксана A₂, факторов хемотаксиса эозинофилов и активации тромбоцитов.**
- Препятствует формированию аллергического воспаления и обладает выраженным противоаллергическим действием.**

время начала действия



Кларотадин

Супрастин

Тавегил

Терфенадин

Эбастин

Акривастин

Цетиризин

Фексофенадин

время длительности действия



время начала действия



длительность действия

Характеристика антигистаминных препаратов

	Трексил (терфенадин)	Телфаст (фексофенадин)	Кларитин (лоратадин)	Зиртек (цетирезин)	Кестин (эбастин)
Эффект	+++	+++	+++	+++	+++
	18-24 ч	24ч	24ч	24ч	48ч
	1ч	1ч	0,5ч	1ч	1ч
	1-2р/д	1 р/д	1 р/д	1 р/д	1 р/д
	ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ				
Q-T	да	нет	нет	нет	нет
Цнс	нет	нет	нет	редко	нет
Потенц.	нет	нет	нет	да	нет
Алког.					
Метаб.					
в печени	да	нет	нет	нет	да

Особенности применения

дети до 12 лет – лоратадин (кларитин), цетиризин (зиртек), астемизол (гисманал)

дети до 1-4лет – цетиризин (зиртек), лоратадин (кларитин)

Беременные женщины - лоратадин (кларитин), фексофенадин (телфаст), астемизол (гисманал)

Лактация – клемастин (тавегил), фенирамин (авил)

Недостаточность почечная - лоратадин (кларитин), астемизол (гисманал)

Печеночная - лоратадин (кларитин)

Механизм иммунодепрессивного действия ГКС (преднизолон)

Геномный механизм действия ГКС (не зависит от дозы и проявляется не ранее чем через 30 минут)

Гормон-рецепторный комплекс (ГКС+R)

перемещается в ядро клетки, где:

1. регулирует транскрипцию генов, контролирующих синтез протеинов и ДНК
2. Снижает синтез ИЛ-1 макрофагами, ИЛ-2 активированными Т-лимфоцитами, что сопровождается торможением процессов **пролиферации Т и В** –лимфоцитов

Геномный механизм действия ГКС

(продолжение)

3. Подавляет активность и пролиферацию цитотоксических Т-лимфоцитов (киллеров)
4. Снижает секрецию интерферона активированными Т-лимфоцитами
- 5. Регулирует клеточные** и гуморальные иммунные реакции (лимфоцитопения, торможение миграции, снижение содержания Т-клеток, снижают содержание Т-клеток с рецепторами для Fc-фрагмента IgM)

Геномный механизм действия

Иммуотропного действия ГКС (продолжение)

- 6. Снижает экспрессию молекул адгезии на мембранах эндотелиальных К-К, стимулированных ИЛ-1 (подавляю миграцию лейкоцитов в очаг воспаления)**
- 7. Препараты ГКС в средних дозах не изменяют В-клеточный ответ, большие дозы снижают уровень сывороточного IgG и IgA**

Механизм иммунодепрессивного действия ГКС (преднизолон)

- Негеномный механизм действия ГКС

результат прямого физико-химического взаимодействия с биомембранами, либо стероидселективными мембранными рецепторами). Эффект требует больших доз и проявляется через несколько секунд.

1. Стабилизация лизосомальных мембран

2. Снижение клеточной и капиллярной проницаемости

Негеномный механизм действия ГКС (продолжение)

3. Снижение локального кровотока в месте воспаления

4. Снижают способность иммунных комплексов проникать через базальную мембрану

5. Тормозят рост фибробластов и синтез коллагена

6. Снижают содержание в очаге воспаления моноцитов, мононуклеарных К-К

Негеномный механизм действия ГКС
(продолжение)

7. Тормозят Fc- рецепторное связывание
антигенов

8. Подавляют клеточные реакции на гистамин,
кинины, ПГ

9. Стимулируют активность эндотелиальной
синтазы ОКСИДА АЗОТА

Показания к применению ГКС

- Аутоиммунные заболевания – гемолитическая анемия, тромбоцитопеническая пурпура, СКВ
- Аллергические реакции – бронхиальная астма, анафилактический шок
- Пересадка органов и тканей, в период кризиса отторжения (РТПХ)
- **Побочное д-е** – депрессия надпочечников, бактериальные, вирусные и грибковые инфекции

Циклоспорин А (сандиммун),
жирорастворимый пептидный антибиотик

Механизм действия :

- в цитоплазме **циклоспорин А** связывается с **пептидилпролилизомеразой и циклофилином**
- Цитозольный комплекс (**циклоспорин + циклофилин**) ингибирует цитозольную **фосфатазу** (*кальцинейрин*), что сопровождается *торможением активности фактора транскрипции Т-клеток*

Циклоспорин А (сандиммун)

• Следствие – блокада транскрипции генов кодирующих синтез ИЛ-2, ИЛ-3, ИФН- γ и др.
в

антигенстимулированных Т-
клеток

- Циклоспорин блокирует индуцированную антигеном раннюю дифференцировку Т-лимфоцитов и их активацию



Основные принципы действия циклоспорина А (Сандиммуна®)

- Подавляет активность вспомогательных Т-клеток (хелперов)
- Снижает активность цитотоксических клеток-эффекторов
- блокирует продукцию интерлейкина-2 и гамма-интерферона

• Снижает продукцию антител



IFN - интерферон

IL – интерлейкин

GM-CSF - гранулоцитарномакрофагальный колониестимулирующий фактор

● -места приложения действия циклоспорина

Показания к применению **циклоsporина А**

1. Предупреждает реакцию отторжения при трансплантации органов и тканей



2. Лечение аутоиммунных заболеваний -
Ревматоидный артрит (тяжелая форма)
Псориаз (тяжелая форма)
Атопический дерматит (тяжелая форма)

Побочное действие циклоспорина

- **Очень часто ! нарушение функции: почек.**
- **сердечно-сосудистой системы: артериальная гипертензия.**
- **ЦНС и периферической нервной системы: — тремор, головная боль;**
- **обмена веществ: - гиперлипидемия;**
- **Многие побочные эффекты, связанные с применением циклоспорина, дозозависимы и обратимы.**

Такролимус (Програф) макролидный антибиотик

Механизм действия:

1. Такролимус в клетке связывается с цитозольным белком (FKBP12 + такролимус)
2. Комплекс (FKBP12 + такролимус), связываясь с кальцинеирином ингибирует его



Такролимус (програф) макролидный антибиотик

- 3. Блокада кальцинейрина снижает активацию Т-лимфоцитов (киллеров) и пролиферацию В-лимфоцитов, зависимую от Т-хелперов**
- 4. Блокада кальцинейрина тормозит транскрипцию группы лимфокинных генов (ИЛ-2,-3, ИФН- γ и экспрессию рецептора ИЛ-2**

Показания к применению и побочное действие **такролимуса** (прографа)

1. Профилактика и лечение реакции отторжения аллотрансплантата печени, почек и сердца, в т.ч. резистентной к стандартным режимам иммуносупрессивной терапии.

Побочное действие

сердечно-сосудистая система: (гипер- АД, гипо- АД, аритмия, сердечная недостаточность

кроветворная система: анемия, тромбоцитопения лейкопения, повышенная кровоточивость

дыхательная система: одышка, плевральный выпот, риск развития инфекционных заболеваний

Микофеноловая кислота (майфортик)

М-м д-я:

- 1. ингибирует фермент инозинмонофосфат ДГ**
- 2. нарушает синтез гуанозиновых нуклеотидов (синтез пуринов de novo в Т- и В-лимфоцит.)**
- 3. Подавляет пролиферацию Т- и В-имфоцит.)**

Майфортик дополняет иммуносупрессивное действие ингибиторов кальцийнейрина (нарушают синтез цитокинов и воздействуют на Т-лимфоциты в фазе покоя)

Микофеноловая кислота (Майфортик)

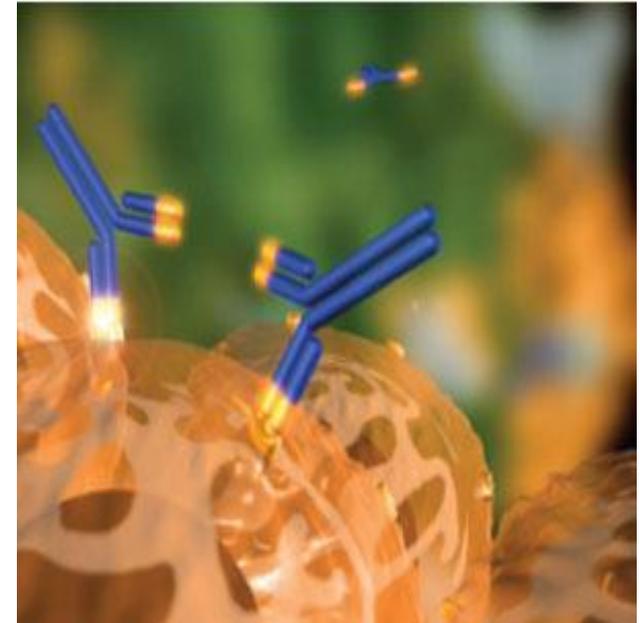
- **Показания к применению**
- Профилактика острого отторжения трансплантата у больных с аллогенными трансплантатами почки, получающих базовую иммуносупрессивную терапию циклоспорином и ГКС.
- **Побочное действие**
- повышен риск развития лимфом и других новообразований.
- Инфекционные заболевания (оппортунистические инфекции)

Базиликсимаб (симулект) - мышинные АГ-связанные
в каркасе из IgG-человека

**М-м д-я: блокирует рецептор ИЛ-2 (CD25) на
мембране лимфоцита, стимулированного АГ**

- **снижает плотность рецепторов ИЛ-2 на
мембране АГ-стимулированных
лимфоцитов**

- **ИЛ-2 связывается с мень-
шим к-вом рецепторов**
- **снижение сигнала ИЛ-2
на пролиферацию Т-клеток**



Показания к применению и побочное действие Базиликсимаба (Симулекта)

1. Торможение реакции отторжения при трансплантации органов и тканей

2. Предупреждение и лечение болезни РТПХ

“трансплантат против хозяина”

- **Побочное д-е**

- Бронхоспазм, лихорадка, гипер- или гипотензия, гипергликемия, артралгия

МУРОМОНАБ CD3 (мышинные АТ-связанные в каркасе из IgG-человека)

- 1. муromонаб CD3 избирательно взаимодействует с антигеном CD 3 на мембране Т-клеток**
- 2. в результате взаимодействия муromонаба с АТ CD3 блокируются киллерные функции цитотоксических Т-клеток**

Показания

**Предупреждение и лечение болезни РТПХ
“трансплантат против хозяина”**

Ритуксимаб (мабтера)

- **Моноклон. антитела связываются с мембранным АГ (CD20) на пре -В-лимфоцитах и зрелых лимфоцитах**
- **Индусируют комплементзависимую и антителозависимую клеточную цитотоксичность, стимулируют апоптоз**
- **Показания: применяют в режиме монотерапии и в сочетании с курсом антибластомной полихимиотерапии В-клеточных лимфом**



Ритуксимаб - моноклональные антитела

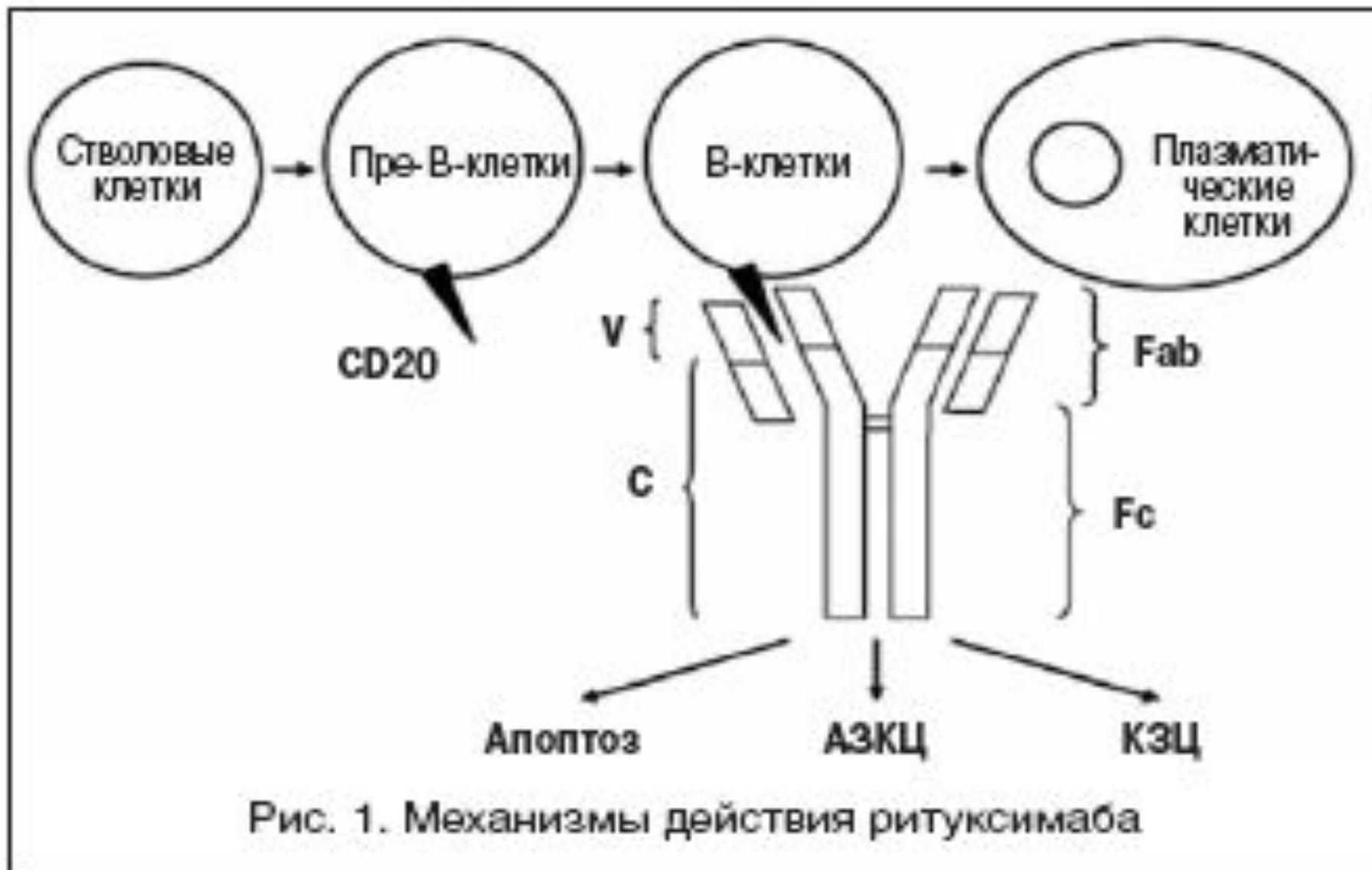


Рис. 1. Механизмы действия ритуксимаба

АЗАТИОПРИН (производное 6-меркаптопурина

- 1. Мех-м д-я: ↓ метаболизм НК на этапе активации АГ-стимулированной клеточной пролиферации, что сопровождается →**
- 2. разрушением АГ-стимулированных лимфоидных клеток на ранних стадиях пролиферации**
- 3. нарушает распознавание АГ в результате торможения экспрессии рецепторов на лимфоидных клетках**
- 4. ↓ синтез цитокинов Т-хелперными клетками, что ограничивает гуморальный ответ**

Показания: профилактика РТПХ, РА, СКВ, хронич. активный гепатит

Выбор иммуностимулятора зависит от патогенетических м-мов иммунного дефицита

- 1. Нарушение фагоцитарной активности → повышен. инфекц. заболеваемость (поражен. кожи и слизистых пиогенными бактериями)**
- 2. Бактериальные инфекции в р-те дефекта гуморального иммунитета ↓ IgG, M в сыворотке крови, количество ↓ лимфоцитов CD19-23**
- 3. Вирусные и грибковые инфекции свидетельствуют о дефекте в Т-системе иммунитета (CD3, 4, 8)**

Классификация иммуностимуляторов

- I- Стимуляторы неспецифических факторов
(Метилурацил, Продигиозан, Ликопид, Иммунал, Молграмостим, Ленограстим)
- II – Стимуляторы T-системы иммунитета: пептиды тимуса- **Тактивин, Тимоген**; синтет. пр-ты- **Левамизол, Изопринозин**; цитокины – **Пролейкин, Ронколейкин**
- III - Стимуляторы B-системы: пептиды –**Миелопид**;
Ig препараты: **Интраглобин, Пентаглобин**
- пр-ты с повышен. содержан. антител к цитомегаловирусу: **Цитотект**; к вирусу гепатита В – **Гепатотект**

Классификация иммуностимуляторов (продолжение)

IV – пр-ты, влияющ. на цитотоксические клетки:
естеств. интерфероны –(α) **Эгиферон**, (β) **Феррон**,
(γ) **Интерферон- γ**;

Рекомбинантные интерфероны: (α-2а) **Рофе-
рон-А**; (α-2в) **Интрон-А**; (α-2с) **Берофор**; (β) **Бе-
таферон**; (γ) **Гаммаферон**

V – интерфероногены: полинуклеотиды - **Полудан**;
синт. индукт. – **Амиксин, Неовир**;
полифенолы растительн.- **Ридостин, Мегасин**