



ИММУНОСУПРЕССИВНЫЕ И ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

АЛЛЕРГИЯ (иное действие) –

измененная (повышенная) реакция организма на воздействие какого-либо чужеродного вещества (АГ), в основе которой лежат иммунологические механизмы, характеризующиеся образованием специфических антител (АТ) или Т-лимфоцитов

Типы иммунологического повреждения тканей (П. Джелл, Р. Кумбс, 1969)

1 Антителозависимые :

Анафилактический (реагиновый). Опосредуется IgE, реже IgG₄ (*поллинозы, аллергические формы БА, конъюнктивита, дерматита, гастроэнтероколита, анафилактический шок*);

- **Цитотоксический.** - IgG_{1.2.3}. IgM к первичным и вторичным компонентам клеточных мембран; (*«лекарственные» цитопении, гемолитическая болезнь новорождённых; аллергические формы нефрита, миокардита, энцефалита, гепатита, тиреоидита, полиневрита и др.*)
- **Иммунокомплексный.** - IgG, IgM и IgA к АГ в жидкостных системах (*сывороточная болезнь, мембранозный гломерулонефрит, альвеолит, васкулит, узелковые периартерииты, феномена Артюса*);

2 АнтителоНЕзависимый – клеточноопосредованный. - специфичными Т-Лф (*инфекционно-аллергические: туберкулиновая, бруцеллиновая, сальмонеллёзная, диффузный гломерулонефрит, контактные аллергии: дерматит, конъюнктивит*).

Патогенетические стадии иммунных реакций и группы лекарственных препаратов, воздействующих на них

Иммунологическая фаза (Иммуотропные)

- Распознавание АГПК АГ и его загрузка на МНС 1 и 2 классов;
- Процессинг и презентация АГ Th₀-Лф (CD₄);
- Дифференцировка и клональная пролиферация иммунокомпетентных клеток, регулируемая цитокинами (Th₂-Лф или Th₁-Лф);
- Образование АТ или Т-Лф

Патохимическая фаза (элиминация АГ/ повреждение тк-ни)

- Гистамин (антигистаминные=п/аллергические),
 - МРСА, ФАТ, лизосомальные ферменты, катионные белки, прооксиданты
 - Система комплемента, кинины
 - ФНО, ИНФ, ИЛ
- } (п/воспалительные)

Патофизиологическая фаза – фаза клинических проявлений в ответ на выделяемые медиаторы (симптоматические средства из различных фарм. групп)

Иммуносупрессивные средства (ЛС, угнетающие ИММУНОЛОГИЧЕСКУЮ ФАЗУ реакций гиперчувствительности)

это лекарственные препараты разных фармакологических химических групп, которые подавляют реакции иммунитета через опосредованное угнетение функции клеток иммунокомпетентной системы, обеспечивают искусственную иммуносупрессию

▪

ОБЛАСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

- **Аллергопатологии;**
- **Аутоиммунные заболевания**
(ревматизм, ревматоидный артрит, деформирующий остеоартроз, системная красная волчанка, склеродермия, болезнь Бехтерева, гемолитическая анемия и тромбоцитопения и др.),
- **Трансплантация органов и тканей**
(для предупреждения аллогенной трансплантации сердца, легких, печени, поджелудочной железы и других органов, при пересадке костного мозга)



Группы иммуносупрессивных средств

Неспецифические

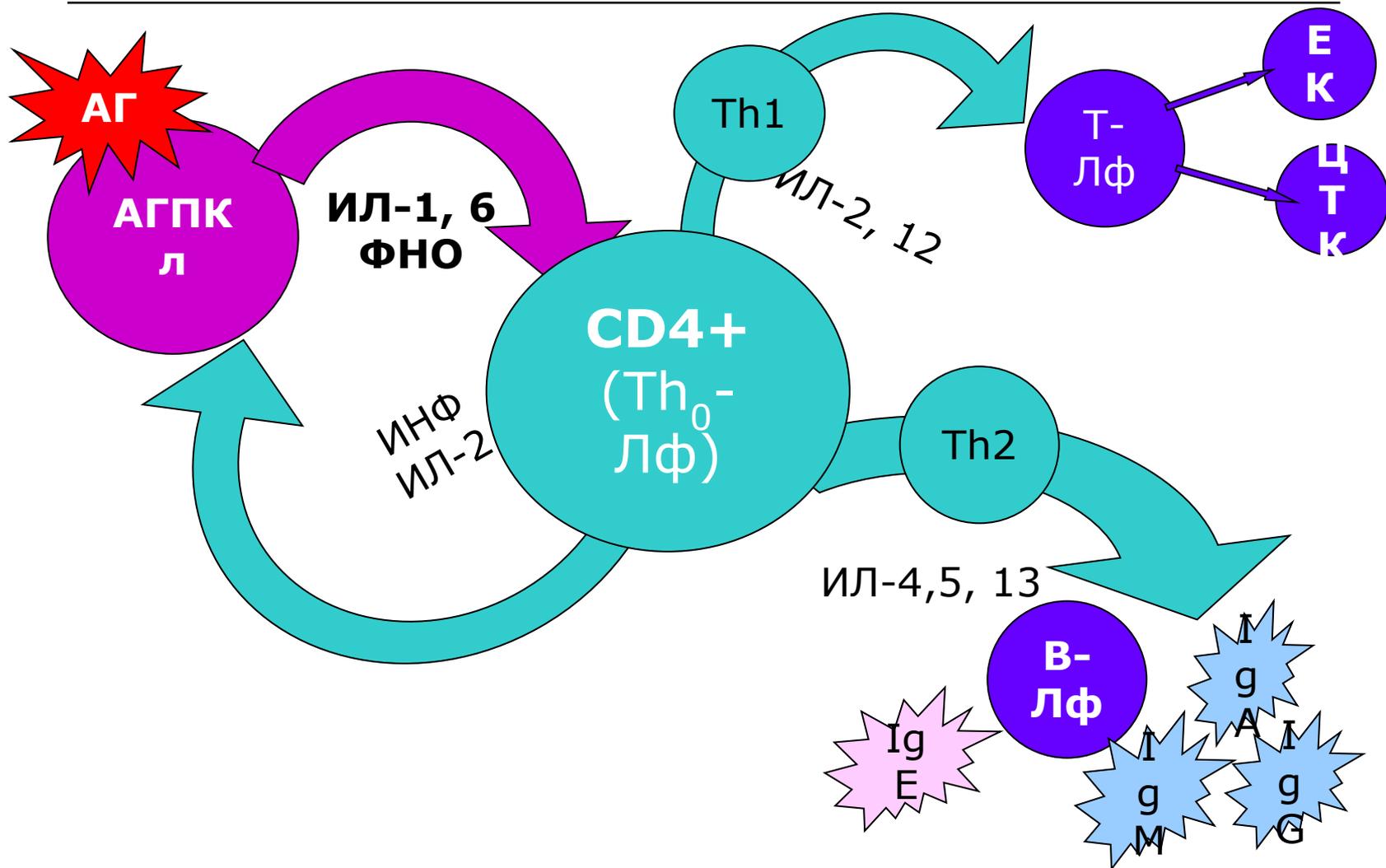
Цитостатики (↓ пролиферацию и дифференцировку иммунокомпетентных клеток)

- **ЛП глюкокортикостероидов** (↓ иммунный ответ на многих стадиях, ↓ проявления воспаления)

Специфические

- **Антагонисты иммунофилинов** (предотвращение активации Th_1 -Лф, индуцированных АГ, через нарушение сборки нуклеарного фактора лимфокинов для ИЛ-2)
- **Поли- и моноклональные** (против определенных клонов Лф, их цитокинов)
антилимфоцитарные антитела

Основные принципы действия иммуносупрессивных препаратов



1. Цитостатические препараты:

- *Алкилирующие* – циклофосфамид (циклофосфан);
- *Антиметаболиты* - ингибиторы пуринов:
 - ▣ *Неселективные*: Азатиоприн;
 - ▣ *Лимфоцит-селективные*:
микофеноловая к-та (майфортик),
микофенолата мофетил (RS-61443,
СеллСепт)

2. Глюкокортикостероиды (по длительности супрессии АКТГ)

- *Короткоживущие* (24-36 ч):
кортизон, гидрокортизон,
преднизон, преднизолон,
метилпреднизолон;
- *Со средним периодом полужизни*
(36-48 ч): триамцинолон;
- *Длительноживущие* (более 48 ч):
дексаметазон, бетаметазон и др.

3. Иммунофилин-связывающие препараты



○ Ингибиторы кальциневрина

Циклоспорин (Консупрен, сандиммун неорал),

Такролимус (FK506, Програф, фуджимицин)



○ Кальциневрин-независимые препараты: Сиролимус (рапамицин)

○ Пимекролимус (крем Элидел)

4. Препараты антител

Поликлональные антитела против лимфоцитов или тимоцитов

- Антитимоцитарный глобулин,
- Антилимфоцитарный глобулин;

Моноклональные антитела против лимфоцитов

- Муromонаб-CD3,
- анти-CD25-антитела (антитела к рецепторам ИЛ-2);
 - Базиликсимаб (Симулект);
 - Даклизумаб (Daclizumab — Zenарax).
- Ритуксимаб (Мабтера)
- Rh₀(D) иммуноглобулин (Гипер РОУ С/Д)

Цитостатики – антагонисты пуринов (аденин, гуанин), тормозят синтез нуклеозидов в Т- и В-Лф

Препарат	Механизм действия
Меркаптопурин, азатиоприн	Аналог гуанина
Микофенолата мофетил —морфолиноэтиловый эфир микофеноловой кислоты	Ингибирует ИФ ₁ ДГ

Показания к применению

профилактика острого отторжения трансплантата

Побочное действие

повышен риск развития лимфом и других новообразований.

Инфекционные заболевания (оппортунистические инфекции)

Иммуносупрессивное действие глюкокортикостероидов

Регулируют клеточные и гуморальные
иммунные реакции

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

Гормон-рецепторный комплекс (ГКС+R)
перемещается в ядро клетки, где регулирует
транскрипцию генов, контролирующих синтез
протеинов и ДНК.

Эффекты ГКС

- абсолютная и относительная **Т-лимфоцитопения**,
 - ↓ рециркуляцию,
 - ↓ адгезию и активацию Т-Лф и АГП-Кл,
 - ↓ продукцию ими цитокинов, АТ, экспрессию цитокиновых рецепторов на их мембранах → ↓ **процессов пролиферации Т и опосредовано В –Лф**;
-
- в средних дозах не изменяют **В-кл** ответ,
 - большие дозы - ↓ уровень сывороточного IgG и IgA

Антагонисты иммунофилинов

Механизм действия

Связываются с цитозольным белком иммунофилином (*циклофилином* или *FKBP-12/506*).

- Образовавшийся комплекс специфически и конкурентно подавляет кальциневринфосфатазу, что приводит к кальций-зависимому ингибированию Т-клеточных сигнальных путей трансдукции, предотвращая транскрипцию дискретной группы лимфокинных генов (*ИЛ-2, 4, 7, 15*)

Эффекты антагонистов иммунофилинов

↓ индуцированную АГ раннюю дифференцировку Т-лимфоцитов и их активацию:

- ↓ активность ЦТ и ЕК, которые отвечают за отторжение трансплантата,
- ↓ зависимую от Th₂-Лф пролиферацию В-клеток, а также продукцию ими лимфокинов, АТ;
- Имеют избирательность по отношению к трансплантационному и аутоиммунитету
- **Мало влияют на противоинфекционный иммунитет**



Побочные эффекты иммунофилин-связывающих препаратов:

Побочный эффект	Циклоспорин	Такролимус	Сиролимус
Нефротоксичность	++	++	-
Нейротоксичность (тремор, судороги)	+	++	-
Гирсутизм	++	-	-
Гиперплазия десен	+	-	-
Артериальная гипертония	++	+	-
Гиперлипидемия	++	+/-	+++
Нарушение толерантности к глюкозе	+	+++	-
Угнетение функции костного мозга	-	-	++

Препарат	Механизм действия	Показания
Муромонаб-CD3	Избирательно взаимодействует с трансмембранным CD3 Т-Лф	Профилактика реакции отторжения трансплантации
Даклизумаб (Зенапакс)	МАТ к рецепторам ИЛ-2	
Базиликсимаб (Симулект)	МАТ против α -цепи рецептора ИЛ-2 (CD25) активированных Т-Лф	
Иммуноглобулин (Гипер РОУ С/Д)	Rh ₀ (D)	предотвращает Rh-гемолитическую болезнь новорожденных

Побочные эффекты антител к Т-лимфоцитам

Побочный эффект	Препараты поликлональных антител	АНТИ-CD25-антитела
Лихорадка	+	+/-
Головная боль	+	-
Миалгии, артралгии	+	-
Дисфункция ЖКТ (диарея, тошнота)	-	-
Респираторный дистресс-синдром	+/-	-
Инфекционные осложнения	+	+/-

Антигистаминные средства



**(ЛС, применяемые при аллергозах;
Эффективны только в отношении
патохимической фазы
аллергической реакции
анафилактического типа)**

Основная направленность действия ЛС, применяемых для лечения анафилактических реакций гиперчувствительности

АГ → Th₀-Лф → В-Лф → продукция АТ (IgE)
Мф → АГ + IgE

Ингибиторы дегрануляции ТК

Фиксация IgE-антител на Fc-рецепторах тучных клеток и базофилов

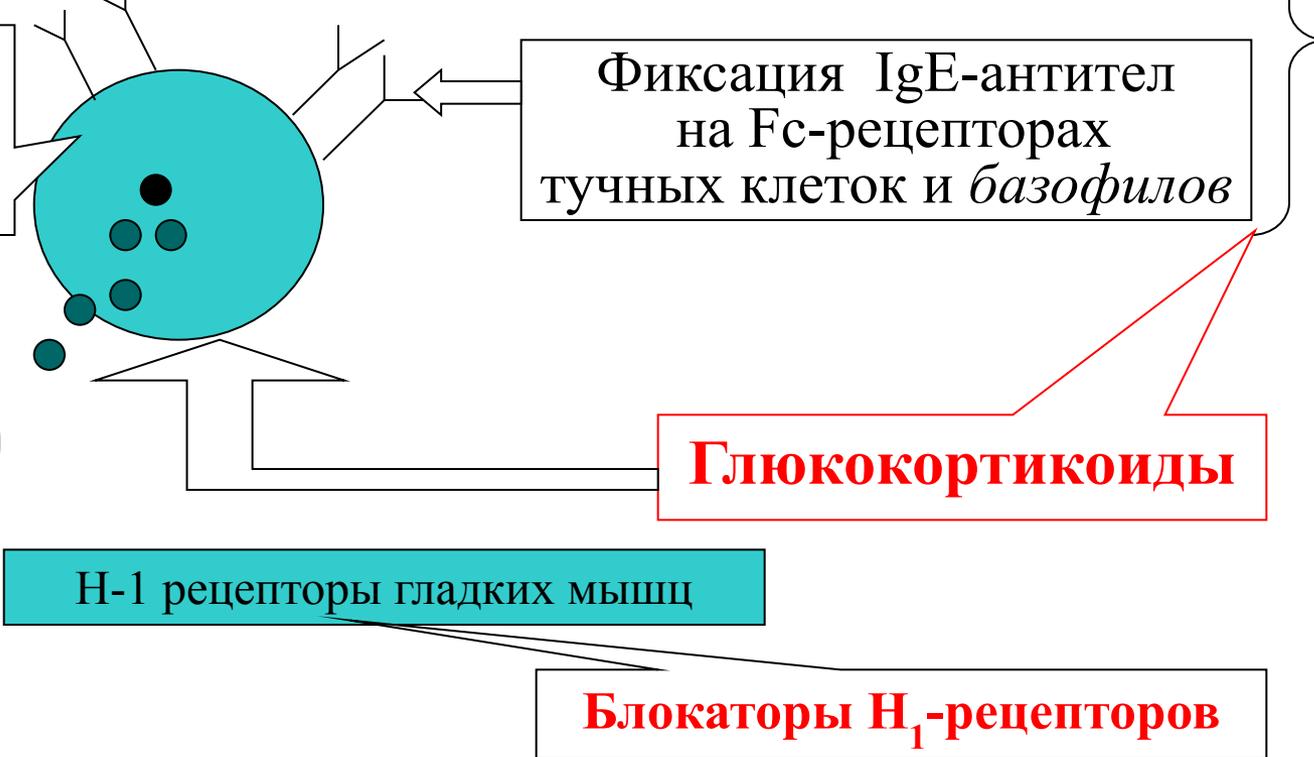
Свободный Гистамин

Глюкокортикоиды

H-1 рецепторы гладких мышц

Гистаглобулин

Блокаторы H₁-рецепторов



Класс: Антигистаминные
(противоаллергические) препараты ■

основные группы:

- Ингибиторы дегрануляции тучных клеток
- Инактиваторы гистамина
(препараты гистамина –
гистаглобулин)
- Блокаторы гистаминовых-1 (H_1)
рецепторов

Ингибиторы дегрануляции тучных клеток

- Кромоглициевая кислота и ее соль (кромолин-натрий, интал), недокромил натрий (тайлед)
 - Кетотифен (задитен), оксатомид (тинсет)
-
- ГКС (кортизон, гидрокортизон, преднизон, преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон, беклометазона дипропионат).
 - Метилксантины (теофиллин).
 - Катехоламины (адреналин и др.) или синтетические агонисты β_2 -адренорецепторов (сальбутамол, фенотерол, орципреналин).

Кромоглициевая кислота, кетотифен Фармакодинамика

Механизм действия:

- Способствуют фосфорилированию белков клеточной мембраны, расположенных в области кальциевых ворот, препятствуя этим их открытию;
- Образуют комплекс с Ca^{+} вблизи ворот, приводят к их секвестрации и тем ограничивают его активность в клетке;
- Ингибируют протеинкиназу C;

Кетотифен и оксатомид дополнительно блокирует H-1 и ФАТ рецепторы.

Основные эффекты

кромоглициевой кислоты и кетотифена

- Тормозят аллергические реакции **анафилактического типа** ;
- препятствуют клеточной инфильтрации слизистой оболочки бронхов Эоз, Нф;
- вызывают снижение возбудимости бронхов к неспецифическим раздражителям у больных бронхиальной астмой (холодному, влажному, загрязненному воздуху, эмоциональным факторам, гипервентиляции легких, физической нагрузке)
- ▣ **Не оказывают бронходилатирующего эффекта!**
- ▣ Отчетливый *терапевтический эффект* возникает через **2-4-8 недель**

Показания



- Атопическая бронхиальная астма
- Поллиноз (сенная лихорадка), аллергические ринит, конъюнктивит,
- Аллергический дерматит, крапивница



Побочное действие

Кромолин-натрий

- Раздражение гортани глотки;
- редко – бронхоспазм, устраняемый спазмолитиками.

Кетотифен, оксатомид

- Седация, может усиливать эффект препаратов, угнетающих ЦНС, увеличение массы тела;
- редко - стимуляция ЦНС, мозжечковая атаксия, головокружение;
- сухость во рту, снижение секреции бронхиальных желез;
- кожные реакции;
- обратимая тромбоцитопения.

Противоаллергическое действие глюкокортикостероидов

Препятствуют

- взаимодействию IgE с Fc-рецептором на поверхности ТК
- дегрануляции ТК и выходу в кровь БАВ
- экспрессии Fc-рецепторов на поверхности Мф для C₃ компонента системы комплемента.
- Активируют катаболизм C₃ компонента → ↓ дальнейшую активацию системы комплемента, приводящую к цитолизу клеток.

ГИСТАГЛОБУЛИН - Гистамин (0,1 мкг гистамина г/хл) + Иммуноглобулин человека нормальный (6 мг гаммаглобулина человека)

Фармакологические свойства:

- Повышает гистаминпектическую активность крови, толерантность тканей к гистамину;
- Стимулирует выработку гистаминазы;
- Тренирует способность клеток к быстрой мобилизации цАМФ и приводит к стабилизации клеточных мембран ТК.

Применяют для лечения

- бронхиальной астмы;
- ангионевротического отека;
- крапивницы, экземы истинной, атопического дерматита;
- поллинозов.
- вирусных гепатитов



Блокаторы H₁-рецепторов

1-е поколение	2-е поколение	3-е поколение
Дифенгидрамин (Димедрол)	Лоратадин (Кларитин)	Дескарбоэтокси лоратадин (Эриус)
Клемастин (Тавегил) Диметиден (Фенистил)	Терфенадин (Трексил)	Фексофенадин (Телфаст)
Прометазин (Дипразин, пиполфен)	Астемизол (Гисманал)	
Хлоропирамин (Супрастин)	Эбастин (Кестин)	
Меггидролин (Диазолин) Димебон	Акривастин (Семпрекс)	
Хифенадин (Фенкарол)	Цетиризин (Зиртек)	Левоцетиризин (Ксизал)

блокатор H1-гистаминовых рецепторов для местного применения

- Азеластин (аллергодил)
- Левокабастин (гистимет, реактин спрей назальный дозированный 100 мкг/1 доза: 100 доз фл. 1 шт)



Фармакодинамика препаратов 1-го поколения



Центральные эффекты:

Седативное действие, сонливость, ↓ психомоторной активности, ↑ аппетита, ↑ эффекта препаратов, угнетающих ЦНС и др. (исключение – мебгидролин=диазолин, хифенадин= фенкарол).

Периферические эффекты:

- Устранение эффектов гистамина
- Антихолинергическая активность (сухость, нарушение мочеиспускания, запор, зрительные расстройства, тахикардия, дрожь и др.)
- Местноанестезирующее действие

Фармакологические особенности препаратов 1-го поколения

Положительный момент

Наличие ЛФ для **парентерального** введения и **местного** применения

- Быстрое развитие эффекта

Отрицательный

- Быстрообратимое связывание с рецепторами
- Кратковременность действия – 4-12 ч,
- Неселективность действия
- Индукция микросомальных ферментов

Эффективность препаратов в процессе лечения?

- Терапевтический эффект – в первые 7 дней применения
- Толерантность - после 7 дней применения
- На 3-ей неделе - фаза побочного действия

Показания препаратов 1-го поколения



- Лечение **острых** аллергических состояний: анафилактический шок, отек Квинке, острая крапивница, сывороточная болезнь, лекарственная аллергия, аллергические реакции на пищевые продукты, укусы насекомых и т.п.;
- Атопический дерматит, идиопатическая крапивница, контактный дерматит, экзема;
- Сезонный и круглогодичный аллергический конъюнктивит, ринит;
- С профилактической целью при введении либераторов гистамина (тубокурарин, морфин, кодеин, поливинилпирролидон).

Показания препаратов 1-го поколения

Клинические ситуации, не связанные с аллергией:

- Симптоматическое лечение простудных заболеваний – «подсушивающее» действие (клариназе, колдакт и др.).
- Подавление кашля (дифенгидрамин, прометазин)
- Потенцирование эффекта анальгетиков-антипиретиков, премедикация (дифенгидрамин, прометазин).
- Коррекция нарушений сна (дифенгидрамин, доксиламин=донормил).
- Профилактика тошноты/рвоты беременных и головокружения при «укачивании», синдроме Меньера (дифенгидрамин =димедрол, прометазин, меклозин=бонин).

Фармакодинамика препаратов 2 и 3-го поколений



Центральные эффекты – практически отсутствуют, кроме цетиризина, терфенадина, эбастина, астемизола

Периферические эффекты:

- Высокая аффинность к гистаминовым рецепторам;
- Отсутствие влияния на холиновые и серотониновые и др. рецепторы;
- Отсутствие толерантности.



Фармакодинамика (продолжение)

Дополнительные противоаллергические эффекты:

- Стабилизируют мембраны тучных клеток
- Уменьшают экспрессию молекул адгезии, подавляют хемотаксис и активацию эозинофилов, снижают гиперреактивность бронхов
- Тормозят выделение медиаторов системного аллергического воспаления, включая цитокины и хемокины

Нежелательные реакции (2-е поколение)

- аритмии и удлинение интервала QT (астемизол, терфенадин, эбастин);
- Ф/к межлекарственные взаимодействия
- Малопрогнозируемая терапевтическая эффективность (исключение цетиризин)



Фармакокинетические особенности препаратов 2-го поколения

- Препараты в подавляющем большинстве - «пролекарства»
- Длительность действия – 12-48 ч (неконкурентное связывание с рецепторами, образование активного метаболита)
- Время достижения максимальной концентрации 1,3-2,5 ч
- Кратность назначения – 1-2 раза в день

Фармакокинетика препаратов 3-го поколения



- Не требуют трансформации в печени
 - Максимальная терапевтическая концентрация через 30-60 мин
 - Продолжительность действия 24 ч (медленная диссоциация лиганд-рецепторного комплекса)
 - Отсутствие кумуляции
-
- Отсутствие толерантности;
 - Минимальное межлекарственное взаимодействие;
 - Прогнозируемая терапевтическая эффективность.

Показания

препаратов 2 и 3-го поколения

- Круглогодичный и сезонный аллергический ринит,
- Хроническая идеопатическая крапивница, атопический дерматит (Цетиризин, левоцитеризин, лоратадин, дезкарбоэтоксилоратадин, фексофенадин-180 мг)

Кальция хлорид

Фармакологические свойства:

- Снижает высвобождение гистамина;
- Уменьшает мембранную проницаемость;
- П/воспалительное, п/экссудативное д-я;
- Десенсебилизирующее действие;
- Усиливает функцию мозгового слоя надпочечников, повышает содержание адреналина в крови;
- Усиливает сердечную деятельность;
- Повышает АД;
- Уменьшает спазмы гл.мускулатуры бронхов, ЖКТ;
- Тонизирует матку;
- Тормозящее влияние на ЦНС;
- Подавляет н/мышечную передачу.

Показания

- Атопический дерматит, идиопатическая крапивница, контактный дерматит, экзема;
- Сезонный и круглогодичный аллергический конъюнктивит, ринит.
- **Лечение острых аллергических состояний:** анафилактический шок, отек Квинке, острая крапивница, сывороточная болезнь, лекарственная аллергия, аллергические реакции на пищевые продукты, укусы насекомых и т.п.;

Купирование анафилактического шока

Предотвращение всасывания аллергена

Место введения аллергена (укуса) обколоть 0,1% р-ом адреналина (0,2—0,3 мл) и приложить к нему лед.

Коррекция коллапса

- п/к 0,1 % р-р адреналина по 0,3—0,5 мл каждые 10-15 мин до выведения больного из тяжелого состояния.
- Дополнительно 2 мл кордиамина или 10 % р-ра кофеина.
- Если состояние не улучшается, в/в очень медленно 0,5—1 мл 0,1 % р-ра адреналина в 10—20 мл 40 % р-ра глюкозы или изотонического р-ра NaCl (или 0,1—0,3 мл 1% р-ра мезатона).
- В/м или в/в ГКС (гидрокортизона гемисукцината 125— 250 мг , или преднизолона 90—120 мг , или дексаметазона 4—8—16 мг (в зависимости от тяжести шока))

После восстановления показателей гемодинамики

- Антигистаминные препараты (р-ры димедрола, тавегила, супрастина или пипольфена) в/м или в/в 2 мл

Купирование отека Квинке

- П/к адреналин 0,5 мл 0,1 % р-ра или эфедрин 1 мл 5 % р-ра.
- При тяжелом состоянии в/м преднизолона 30 мг или гидрокортизона 125 мг,

дегидратационная терапия: 4 мл фурасемида с 20 мл 40 % р-ра глюкозы в/в (*если отек нарастает, а эффект от лечения отсутствует, то приступают к хирургической операции – трахеостомии*).

- **При не опасном для жизни отеке:** антигистаминные средства по 1-2 мл (2 % раствора супрастина, 1% раствора димедрола, 2,5 % раствора пипольфена).