

СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННЫЕ ПРОЦЕССЫ



Задание

- Фармакология [Электронный ресурс] : учебник / Д. А. Харкевич. - 11-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015.
- **Глава 27. Средства, влияющие на иммунные процессы**

- Иммуни́тет-защитная реакция организма. Различают специфический и неспецифический иммунитет. Неспецифический представлен клеточными механизмами, гуморальными факторами-лизозим, интерферон. В специфическую систему входят: Т-и В-лимфоциты, макрофаги.

Средства, влияющие на иммунную систему

1. Противоаллергические
2. Иммунокорректоры



□ Аллергические (реакции гиперчувствительности) - патологически повышенные иммунные реакции на антиген, которые вызывают повреждения тканей сенсibilизированного макроорганизма

Реакции гиперчувствительности подразделяют на следующие типы:

- 1. Немедленные реакции (проявляются через минуты или часы после повторного контакта с антигеном).
- 2. Замедленные реакции (возникают через 2-3 сут и позже).

Дифференциальная диагностика ГНТ и ГЗТ

критерии	ГНТ	ГЗТ
Скорость развития клинических проявлений	через 15 - 20 мин (до 12 - 18 час.) после введения аллергена в сенсibilизированный организм	через 24 - 48 часов после контакта с аллергеном
Компоненты иммунной системы, участвующие в аллергии	иммуноглобулины А, Е, D, М, G, вырабатываемые плазматическими клетками	Т - лимфоциты
Медиаторы аллергии	1. БАВ тучных клеток : гистамин, гепарин, фактор хемотаксиса эозинофилов, МРСА; 2. плазменные компоненты: брадикинин, комплемент; 3. метаболиты арахидоновой кислоты: простагландины.	лимфокины: 1. влияющие на лимфоциты (фактор бласттрансформации, митогенный и другие) 2. влияющие на фагоциты 3. влияющие на клетки- мишени
Механизм повреждения	нарушение функции при действии БАВ вследствие: -нарушения микроциркуляции; -спазма гладких мышц, бронхов и др.; -повреждение комплексом антиген - антитело	нарушение функции при действии: - лимфокинов, влияющих на клетки-мишени; - сенсibilизированных Т-киллеров; - фагоцитов
Локализация процесса	реакции чаще всего протекают в органах, богатых кровеносными сосудами.	реакции чаще протекают при длительном контакте аллергена с кожей.

Стадии патогенеза гиперчувствительности I типа

Иммунологическая стадия

Фаза сенсibilизации

Фаза латентная

Фаза разрешающая

Патохимическая стадия

Клинические проявления

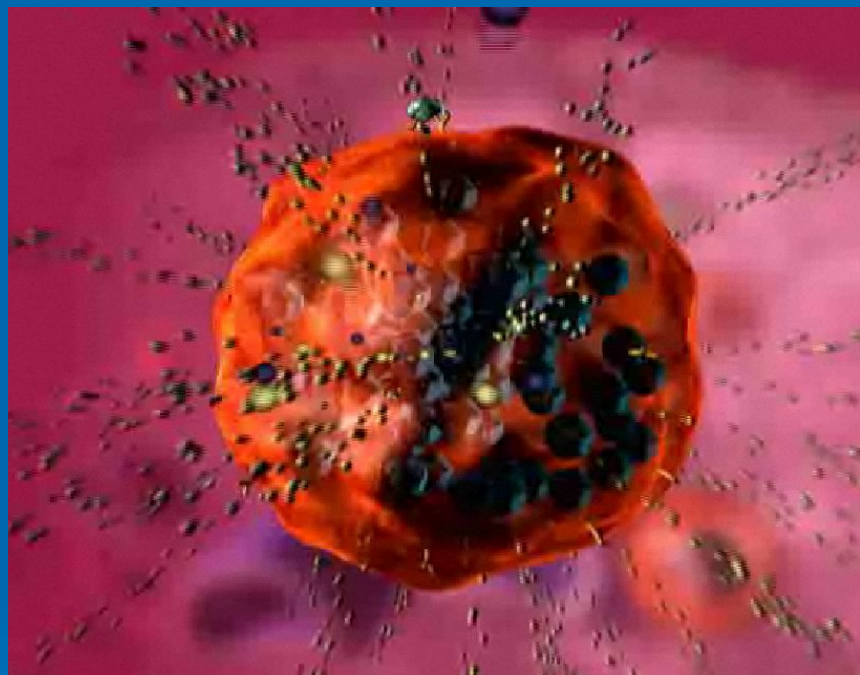
Первое попадание аллергена

Повторно попадание аллергена

БАВ из клеток мишеней: тучных клеток, базофилов, эозинофилов, нейтрофилов, тромбоцитов

Анафилактический шок, бронхиальная астма, atopический дерматит, ринит, крапивница

Дегрануляция тучных клеток осуществляется в течение нескольких секунд, при этом клетка сохраняет жизнеспособность

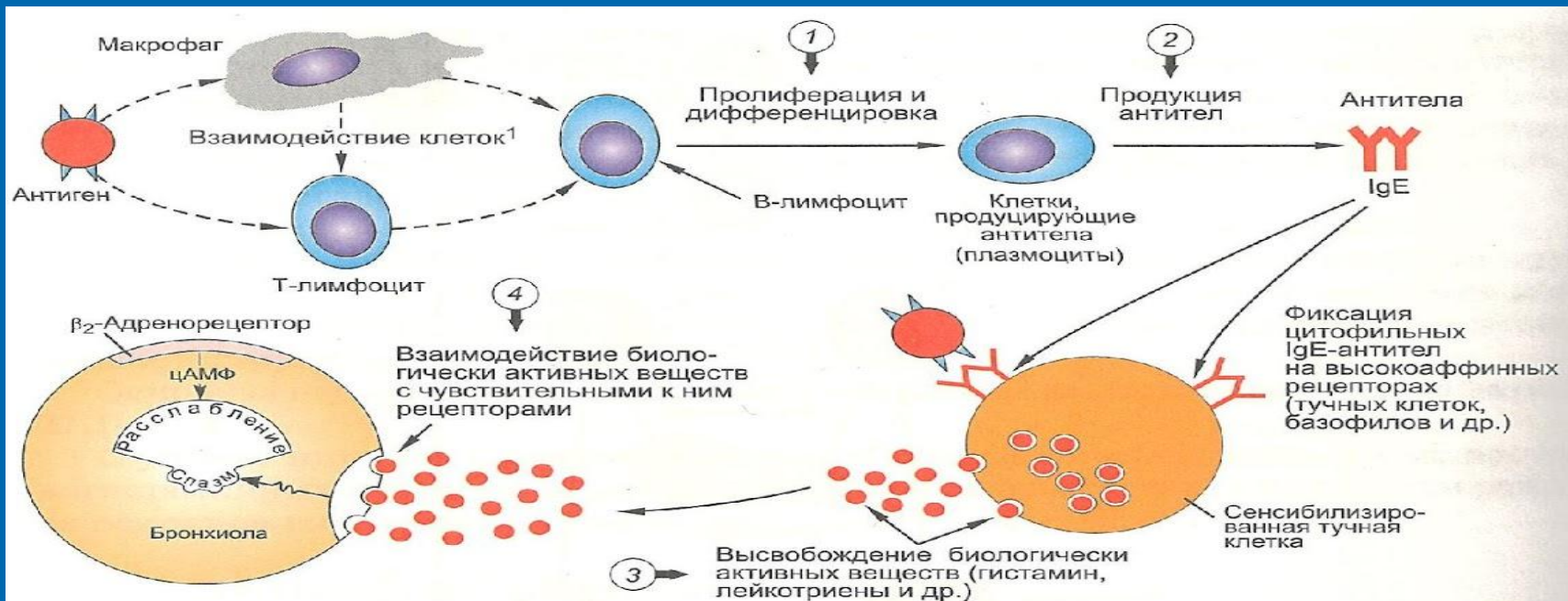


После дегрануляции наступает патохимическая стадия I типа гиперчувствительности, связанная с выбросом клетками-мишенями биологически активных веществ (БАВ)

Клинические проявления ГНТ и ГЗТ

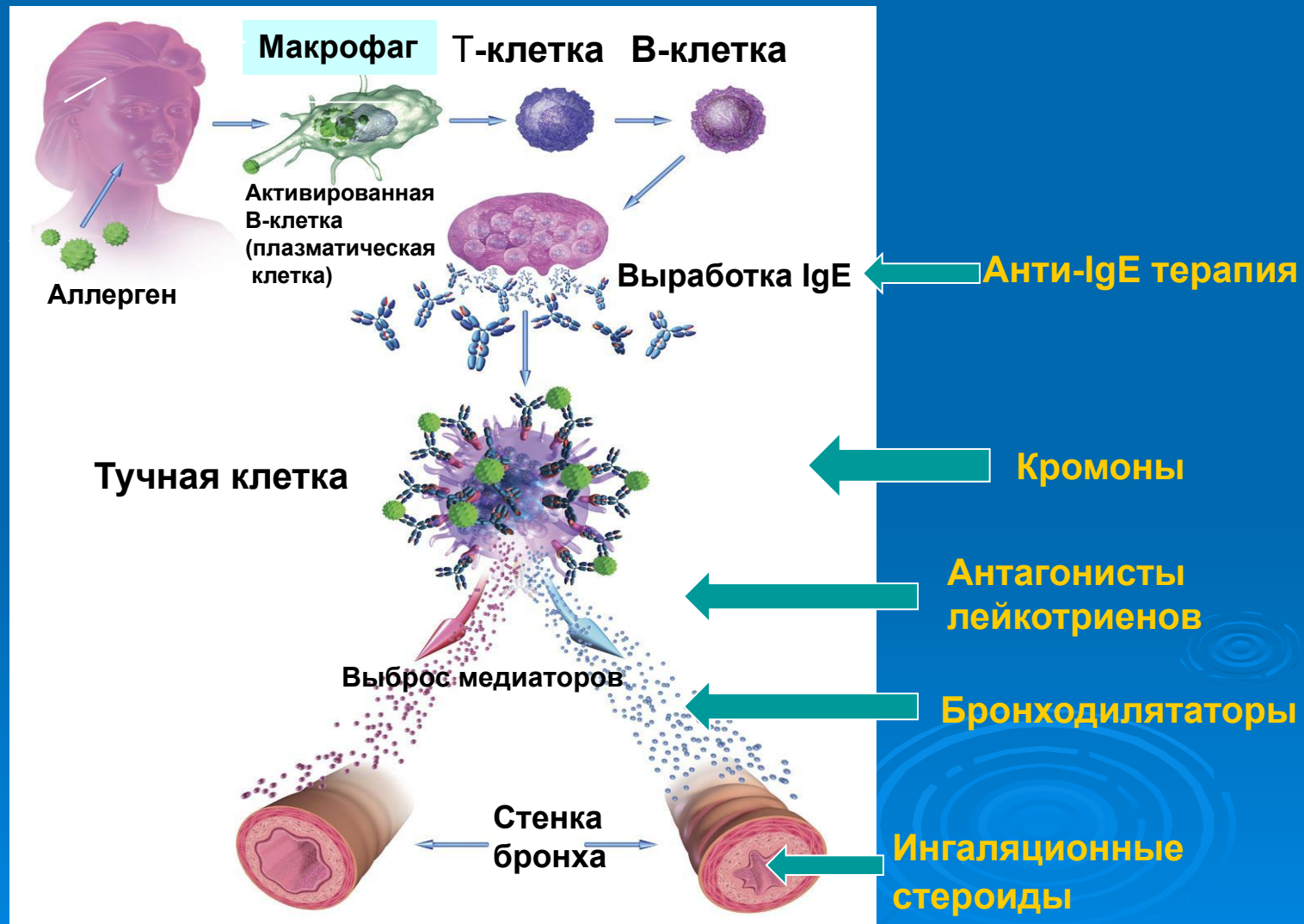
- К аллергическим реакциям **ГНТ** относят - анафилактический шок, сывороточную болезнь, атопическую бронхиальную астму, поллинозы, крапивницу, отек Квинке.
- При **ГЗТ** возникают - аутоиммунные болезни печени, почек, сердца, суставов, отторжение трансплантированных тканей, контактные дерматиты и экзема, поздние реакции на микробные токсины (бактериальная аллергия), микозы.

Направленность действия лекарственных веществ при РГНТ



Механизм действия	Угнетение пролиферации В-лимфоцитов	Уменьшение продукции антител	Подавление высвобождения биологически активных веществ из тучных клеток	Блокада гистаминовых H_1 -рецепторов	Симптоматическое устранение тяжелых проявлений аллергических реакций немедленного типа (бронхоспазм, артериальная гипотензия)
Препараты	1	2	3	4	5
Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов				+	
Кромолин-натрий			+		
Глюкокортикоиды	+	+	+		+
Эуфиллин			+		+
Адреналин			+		+

Каскад аллергического воспаления при IgE-опосредованных заболеваниях



СРЕДСТВА, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ ГНТ

■ I. СРЕДСТВА ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ВЫСВОБОЖДЕНИЮ БАВ

А) ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

ПРЕДНИЗОН
БЕКЛОМЕТАЗОНА

ДИПРОПИОНАТ

Б) β – АДРЕНОМИМЕТИКИ

АДРЕНАЛИН,
САЛЬБУТАМОЛ, ФЕНОТЕРОЛ,
САЛЬМЕТОРОЛ

В) КСАНТИНЫ

ЭУФИЛЛИН, ТЕОПЕК

Г) КРОМОЛИН – НАТРИЙ, КЕТОТИФЕН

Д) М – ХОЛИНОБЛОКАТОРЫ

ИПРАТРОПИУМ БРОМИД

II. КОНКУРЕНТНЫЕ АНТАГОНИСТЫ МЕДИАТОРОВ АЛЛЕРГИИ

А) ПРОТИВОГИСТАМИННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1 ПОКОЛЕНИЕ: ДИМЕДРОЛ, ДИАЗОЛИН
2 ПОКОЛЕНИЕ: АСТЕМИЗОЛ, ЛОРАТАДИН (КЛАРИТИН)
3 ПОКОЛЕНИЕ: ФЕКСОФЕНАДИН (ТЕЛФАСТ)

Б) АНТИСЕРОТОНИНОВЫЕ ЦИПРОГЕПТАДИН

В) АНТИБРАДИКИНИНОВЫЕ ПАРМИДИН

Г) АНТАГОНИСТЫ ЛЕЙКОТРИЕНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ
ЗАФИРЛУКАСТ

III. СРЕДСТВА, УСТРАНЯЮЩИЕ ОБЩИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

А) АДРЕНОМИМЕТИКИ

*Б) БРОНХОЛИТИКИ МИОТРОПНОГО
ДЕЙСТВИЯ*

ЭУФИЛЛИН

IV. СРЕДСТВА, УМЕНЬШАЮЩИЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ТКАНЕЙ

При ГЗТ используют 2 группы средств:

■ 1. Средства, подавляющие иммуногенез, угнетающие преимущественно клеточный иммунитет (иммунодепрессанты):

- а) глюкокортикоиды;
- б) цитостатики (циклофосфан, азатиоприн);
- в) человеческий антиаллергический иммуноглобулин;
- г) противоревматические средства (хингамин, пенициламин);
- д) антибиотики (циклоспорин А).

■ 2. Средства, уменьшающие повреждения тканей:

- а) глюкокортикоиды.
- б) НПВП (вольтарен, пироксикам, индометацин, напроксен и др.).

Глюкокортикоиды

Механизм действия:

- 1) подавляют пролиферацию В-лимфоцитов, снижают плазматизацию тканей
- 2) оказывают слабое угнетающее действие на антителопродукцию и образование ЦИК
- 3) стабилизируют мембраны тучных клеток и базофилов (отчасти за счет угнетения фосфолипазы A2), а также уменьшают дегрануляцию
- 4) оказывают противошоковое действие
- 5) оказывают противовоспалительное действие

Глюкокортикоиды

Показания:

- 1) бронхиальная астма
- 2) кожные заболевания с аллергическим компонентом (тяжелые аллергические дерматиты, экзема, псориаз, нейродермит)
- 3) аллергические риноконъюнктивиты
- 4) анафилактический шок, сывороточная болезнь

Бета-адреномиметики

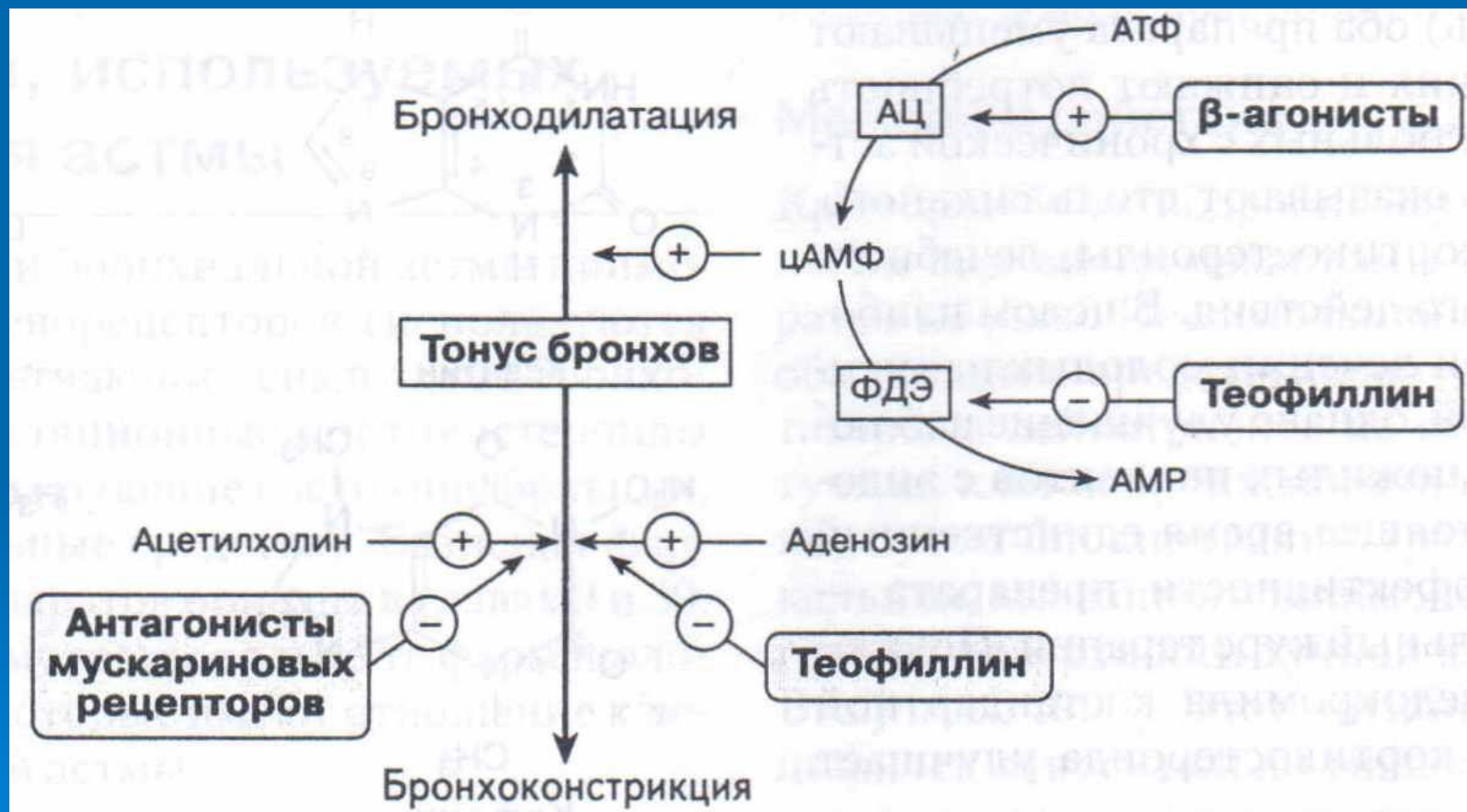
- ↑ цАМФ
- ↓ вход кальция внутрь клетки и выброс БАВ
- ↑ тонус сосудов, стимулируют деятельность сердца

КСАНТИНЫ

□ Антагонисты аденозина

- ↓ выбороождение БАВ
- ↑ количество катехоламинов
- ↑ Т-супрессоров
- ↓ синтез антител
- ↑ сократительную способность «истощенной» диафрагмальной мшццы

Механизм действия В – адреномиметиков, М – холинолитиков и миотропных средств



Кетотифен

Механизм действия:

- 1) ингибирование фосфодиэстеразы, снижение биodeградации 3,5-цАМФ и ее накопление в клетке
- 2) слабо выраженное блокирование H1-гистаминовых рецепторов
- 3) снижает содержание эозинофилов в дыхательных путях
- 4) ингибирует фактор активации тромбоцитов

Показания:

- 1) бронхиальная астма (профилактика приступов)
- 2) поллинозы (профилактика астматических осложнений)
- 3) аллергические дерматозы
- 4) аллергические риноконъюнктивиты

Нежелательные побочные действия:

- 1) угнетение ЦНС
- 2) сухость слизистых оболочек (чувство сухости во рту)
- 3) тромбоцитопения

Противопоказания:

- 1) для лиц, профессиональная деятельность которых требует внимания и высокой скорости сенсомоторных реакций
- 2) беременность и лактация

Производные кромоглициевой кислоты

Механизм действия:

- 1) стабилизируют мембраны тучных клеток и подавляют их дегрануляцию вследствие снижения поступления ионизированного кальция в цитоплазму
- 2) оказывают специфическое антибрадикининовое действие, что ведет к развитию местного противовоспалительного эффекта

Показания:

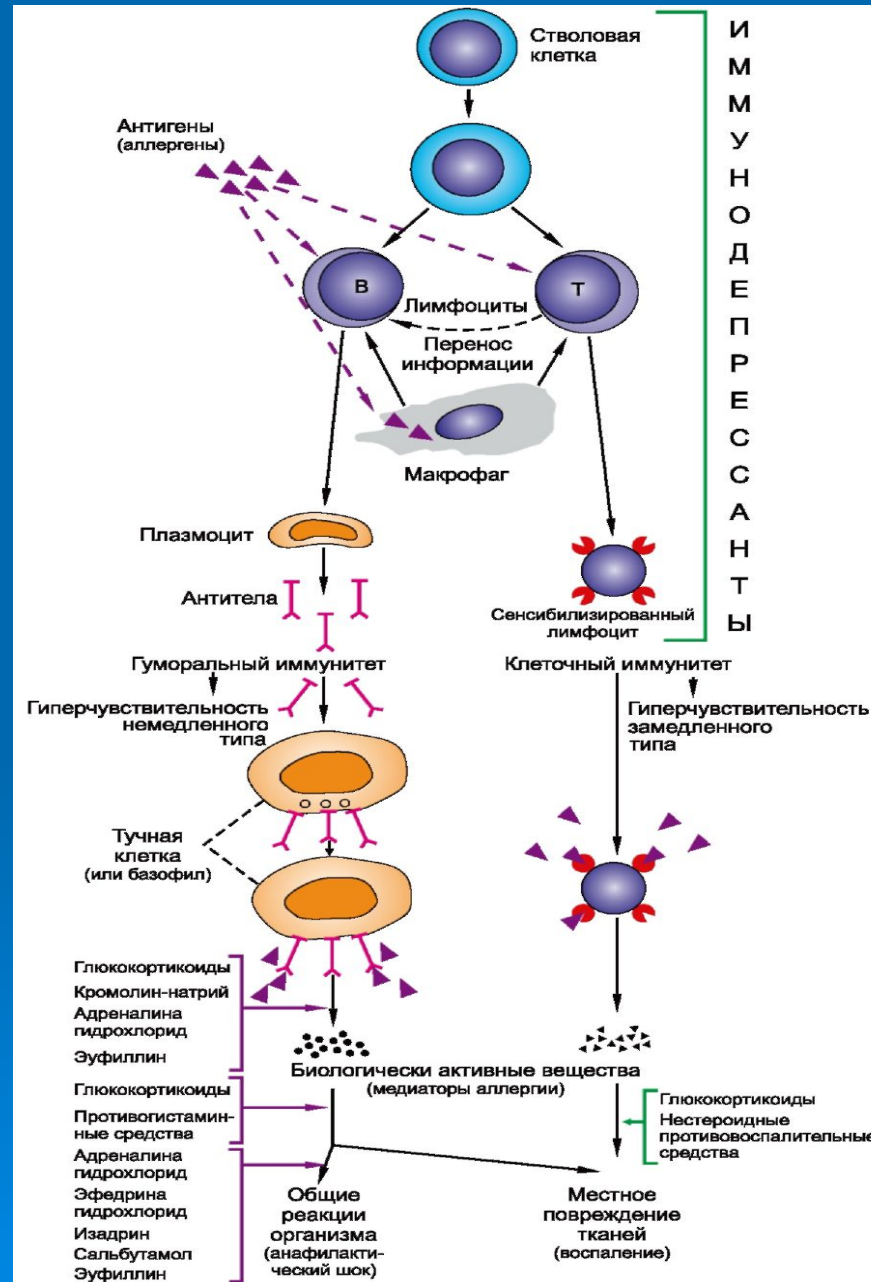
- 1) атопическая бронхиальная астма (профилактика приступов)
- 2) аллергические риноконъюнктивиты

Нежелательные побочные действия:

- локальные проявления раздражающего действия (кашель, чувство жжения)

Кромолин-натрий (интал, кромогексал), Интал

Основная направленность действия веществ, применяемых при аллергических реакциях



Антигистаминные препараты

- Это средства, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы (лекарства, воздействующие на H2-гистаминовые рецепторы (циметидин, ранитидин, фамотидин и др.), называют H2-гистаминоблокаторами)
- Первые используются для лечения аллергических заболеваний, вторые применяются в качестве антисекреторных средств.

Гистамин

■ Гистамин - важнейший медиатор различных физиологических и патологических процессов в организме, был химически синтезирован в 1907 году. Впоследствии его выделили из тканей животных и человека (Windaus A., Vogt W.). Еще позднее были определены его функции:

- желудочная секреция,
- нейромедиаторная функция в ЦНС
- аллергические реакции,
- воспаление и др.

в 1936 году, были созданы первые вещества, обладающие антигистаминной активностью (Bovet D., Staub A.). И уже в 60-е годы доказана гетерогенность рецепторов в организме к гистамину и выделены три их подтипа: H₁, H₂, H₃, H₄ различающиеся по строению, локализации и физиологическим эффектам, возникающим при их активации и блокаде.

Функциональная роль гистаминовых рецепторов

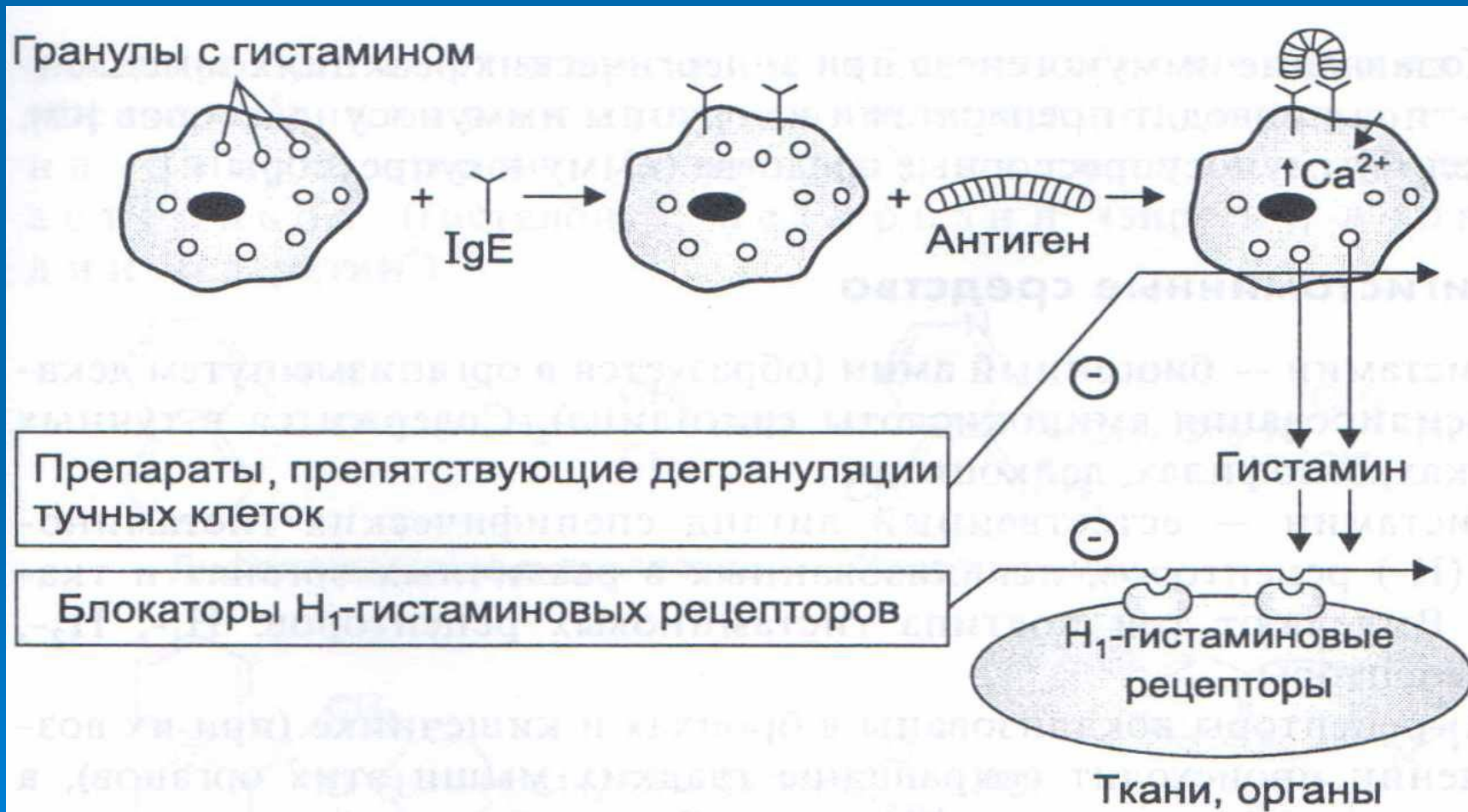
Н1 рецептор

- Повышение тонуса бронхов
- Сокращение кишечника, матки
- Расширение сосудов, кроме коронарных
- Повышение проницаемости сосудов, отек ткани
- Участие в рецепции боли и зуда
- Передача импульсов в вестибулярных ядрах, неспецифическая активация коры мозга и др.

С патогенетических позиций существует 4 типа аллергических реакций (P. Gell, Coombs R., 1968):

- 1) **анафилактический или реагиновый тип реакций**, где иммунный механизм реакции связан с продукцией IgE и IgG4 (антитела-реагины);
- 2) **цитотоксический тип реакций**, в которых иммунный механизм связан с антителами классов IgG и IgM, вступающих в реакцию с антигенными детерминантами клеточных мембран;
- 3) **феномен Артюса** - иммунокомплексный тип, повреждение тканей иммунными комплексами (IgG и IgM);
- 4) **замедленная гиперчувствительность** (сенсibilизированные лимфоциты).

Механизм действия антигистаминных средств



Классификация

□ Антигистаминные препараты 1-го поколения

- Дифенгидрамин (димедрол)
- Клемастин (тавегил)
- Хлоропирамин (супрастин)
- Мебгидролин (диазолин)
- Квифенадин (фенкарол)
- Прометазин (дипразин, пипольфен)
- Гидроксизин (атаракс)
- Ципрогептадин (перитол)
- Тримепразин (терален)



Классификация

■ Атигистаминные препараты 2-го поколения

- Акривастин (семпрекс)
- Астемизол (гисманал)
- Диметинден (фенистил)
- Оксатомид (тинсет)
- Терфенадин (бронал, гистадин)
- Азеластин (аллергодил)
- Левокабастин (гистимет)
- Мизоластин
- Лоратадин (кларитин)
- Эпинастин (алезион)
- Эбастин (кестин)
- Бамипин (совентол)



Классификация

■ Антигистаминные препараты 3-го поколения

- Цетиризин (зиртек)
- Фексофенадин (телфаст)



Препараты 1-го поколения

- Липофильные, проникают через ГЭБ, седативное действие
- Анксиолитическое действие (гидроксизин)
- Атропиноподобное действие
- Противорвотный и противоукачивающий эффекты

- Противокашлевое действие
- A1 –адреноблокирующее действие
- Местноанестезирующее действие
- Хинидиноподобный эффект
(желудочковые нарушения ритма)
- Тахифилаксия

Показания к применению:

- Конъюнктивит
- Крапивница
- Отек Квинке
- Зудящие дерматозы
- Аллергический ринит
- Сенная лихорадка
- Премедикация
- Полинозы
- Лекарственная аллергия

Непрямое назначение антигистаминных препаратов 1-го поколения

- лечение некоторых патологий, не связанных с аллергией (мигрень, нарушения сна, экстрапирамидные расстройства, тревога, укачивание и др.).
- Немало антигистаминных препаратов первого поколения входит в состав комбинированных препаратов, применяющихся при простуде, как успокаивающие, снотворные и другие компоненты.
- Наиболее часто используют - хлоропирамин, дифенгидрамин, клемастин, ципрогептадин, прометазин, фенкарол и гидроксизин.

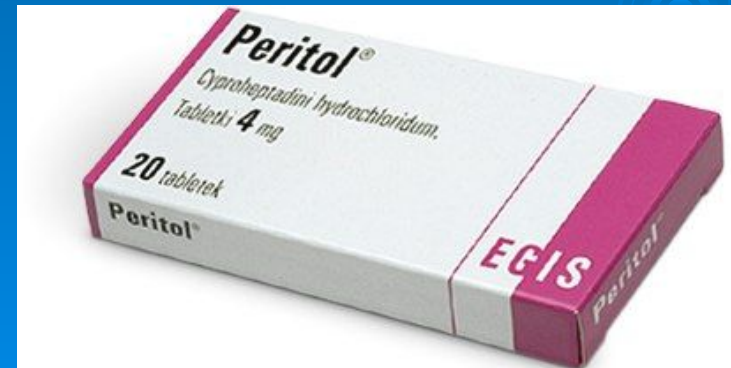
Гидроксизин

- Гидроксизин (атаракс) — несмотря на имеющуюся антигистаминную активность,
- как противоаллергическое средство не используется. Применяется как анксиолитическое, седативное, миорелаксирующее и противозудное средство.



Ципрогептадин

- Ципрогептадин (перитол) наряду с антигистаминным обладает значительным антисеротониновым действием. В связи с этим он в основном используется при некоторых формах мигрени, демпинг-синдроме, как средство, повышающее аппетит, при анорексии различного генеза. Является препаратом выбора при холодовой крапивнице.



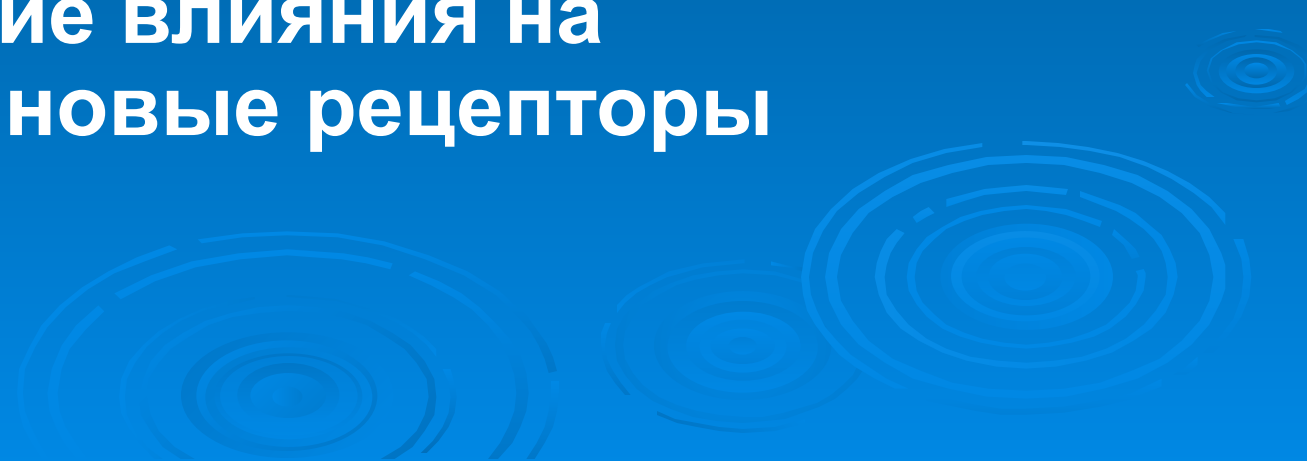
Сравнительная характеристика H1 – антигистаминных препаратов

Препараты	Антигистаминная активность		Седативный эффект	М – холинолитическая активность
	Сила действия	Длительность действия, ч		
Препараты I поколения				
Димедрол (дифенгидрамин)	++	3-5	++	++
Дипразин (пипольфен, прометазин)	+++	6-8	+++	+++
Супрастин (хлоропиламин)	+++	4-6	+	+
Тавегил (клемастин)	+++	8-12	+	+
Диазолин (мебгидролин)	+	24	-	-
Фенкарол (квифенадин)	++	4-6	-	-

Побочные эффекты:

- Замедление психомоторных реакций
- Ухудшение координации движений
- Сонливость
- Сухость во рту и носоглотке
- Запоры
- Тахикардия
- Нарушение зрения
- Обострение глаукомы

Препараты 2-го поколения

- Выраженное антигистаминное действие
 - Отсутствие холинолитической активности
 - Отсутствие адреноблокирующей активности
 - Отсутствие влияния на серотониновые рецепторы
- 

- Короткий латентный период, длительное действие
- Отсутствие тахифилаксии при длительном применении
- Влияние на сердечный ритм
- Незначительное бронходилатирующее действие
- Отсутствие парентеральных форм

Антигистаминные препараты второго поколения

- Способность блокировать калиевые каналы сердечной мышцы, что ассоциируется с удлинением интервала QT и нарушением ритма сердца.
- Риск возникновения данного побочного эффекта увеличивается при сочетании с противогрибковыми (кеτοконазолом и интраконазолом), макролидами (эритромицином и кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином и пароксетином), при употреблении грейпфрутового сока, а также у пациентов с выраженными нарушениями функции печени.

Астемизол (гисманал)

Кларитин (лоратадин)

Препараты	Антигистаминная активность		Седативный эффект	М- холинолити ческая активность
	Сила действия	Длительность действия, ч		
Препараты II поколения				
Астемизол (гистамал)	+++	24	-	-
Кларитин (лоратадин)	+++	24	-	-

Препараты 3 –го поколения

- Являются активными метаболитами антигистаминных препаратов первого и второго поколений
- Отсутствует седативный эффект (характерный для 1-го поколения и кардиотоксический – для 2-го)

Преимущества антигистаминных препаратов II и III поколений

- Не проникают через ГЭБ
- Отсутствие М – холиноблокирующего эффекта
- Длительное действие
- Не взаимодействуют с препаратами угнетающего типа действия
- Оказывают противовоспалительное действие
- Препятствуют выделению БАВ
- Отсутствие седативного и снотворного эффектов
- Медленное привыкание

Показания для назначения антигистаминных средств II и III поколений

- 1) Сезонный (поллиноз) и круглогодичный аллергические риниты.**
 - 2) Зудящие дерматозы (атопический дерматит, экзема, хроническая рецидивирующая крапивница).**
 - 3) Хроническая идиопатическая крапивница.**
- 
- A decorative graphic consisting of several sets of concentric circles, resembling ripples in water, located in the bottom right corner of the slide. The circles are light blue and vary in size and opacity.

ИММУНОКОРРЕКТОРЫ

ПОДРАЗДЕЛЯЮТСЯ НА:

- А) иммуностимуляторы
- Б) иммунодепрессанты

Иммуностимуляторы

□ используют в комплексной терапии иммунодефицитных состояний, хронических инфекций, злокачественных опухолей.

А) средства, стимулирующие неспецифические иммунные элементы;

Б) средства, стимулирующие специфический иммунитет.

Специфическая иммуностимуляция – лечение вакцинами и сыворотками.

Иммуностимуляторы

I. Микробного происхождения

1 поколение-пирогенал,продигиозан, БЦЖ

2 поколение - бронхомунал, рибомунил

3 поколение - ликопад

II. Пептидные гормоны тимуса

Т-активин, тималин, тимоген

III. Цитокины

а). естественные - лейкоинтерферон

б). рекомбинантные - беталейкин

IV. Производные нуклеиновых кислот

Натрия нуклеинат

Полудан

V. Растительные

Иммунал

VI. Синтетические

левамизол, пентоксил, метилурацил,
дибазол

**высокомолекулярные
полиоксидоний**

VII. Интерфероны

Интерферон, реаферон

VIII. Разные

Препараты витаминов А, С, В6
Лактобактерин, бифидумбактерин

Применение иммуностимуляторов

- Одновременно с антибиотиками, противовирусными, противогрибковыми, противопротозойными средствами, при аллергических реакциях, осложненных гнойным процессом, при аутоиммунных заболеваниях, при вторичных иммунодефицитных состояниях (опухолевый процесс, бронхолегочные заболевания, пиелонефрит).

Бронхомунал

- Лизат восьми наиболее патогенных бактерий. Влияет на клеточный и гуморальный иммунитет. Повышает число макрофагов, число лимфоцитов, количество антител.

Применение бронхо - мунала

- Вспомогательное средство при лечении больных с инфекционными заболеваниями дыхательных путей



Гормонопрепараты тимуса

1. Активируют систему Т-лимфоцитов.
2. Нормализуют соотношение Т- и В-лимфоцитов.
3. Повышают реакцию клеточного иммунитета.
4. Повышает фагоцитоз.
5. Повышает количество цитокинов
6. Повышают регенерацию
7. Стимулируют синтез интерферонов

Показания к применению

- ❑ Острые и хронические гнойные и вирусные заболевания.
- ❑ Трофические язвы.
- ❑ Язвенная болезнь желудка.
- ❑ Ожоговая болезнь.
- ❑ После лучевой или химиотерапии у онкологических больных.
- ❑ Ревматоидный артрит.
- ❑ СКВ
- ❑ Кандидоз

Левамизол

- Усиливает функцию макрофагов.
- Дифференциацию лимфоидной ткани.
- ↑ количество Т-лимфоцитов (супрессоров, но и хелперов).

Применение левамизола:

- Рецидивирующий язвенный стоматит.
- Ревматоидный артрит.
- СКВ, аутоиммунные заболевания.
- Хронические инфекционные заболевания (лепра).
- Вирусный гепатит, герпес.
- Опухолевые процессы

Иммунодепрессанты

I. НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

A) ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

ПРЕДНИЗОН, ГИДРОКОРТИЗОН, ДЕКСАМЕТАЗОН, ТРИАМЦИНОЛОН

Б) ХИНГАМИН, ПЕНИЦИЛЛАМИН, КРИЗАНОЛ

В) ЦИТОСТАТИКИ ЦИКЛОФОСФАН, АЗАТИОПРИН, МЕРКАПТОПУРИН

II. СПЕЦИФИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ

A) АНТИЛИМФОЦИТАРНЫЙ ГЛОБУЛИН, АНТИЛИМФОЦИТАРНАЯ СЫВОРОТКА, АНТИЛИМФОЛИН-Кр

Б) АНТИБИОТИКИ ЦИКЛОСПОРИН, ТАКРОЛИМУС

Средства подавляющие иммуногенез

Глюкокортикостероиды

- Стабилизируют мембраны клеток.
- Нарушают инфильтрацию тканей моноцитами.
- ↓ количество Т-лимфоцитов (Т-хелперов), аутоантител.
- ↓ ингибируют экспрессию генов провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8)
- ↓ ЦОГ-2, фосфолипазуA₂

Препараты, используемые для базисной терапии ревматоидного артрита

Хингамин

- Стабилизирует клеточные мембраны
- Нарушает деление клеток,
- Препятствует возникновению сенсibilизированных лимфоцитов
- Тормозит продукцию ИЛ-2 и ИЛ-1.
- Влияет на пролиферацию фибробластов

Препараты золота

■ Кризано́л, ауроно́фин

- Откладываются в ревматоидной ткани суставов.
- Тормозят функцию макрофагов.
- Тормозят освобождение ИЛ-1 и ИЛ-2
- Снижают содержание ревматоидного фактора в плазме и уменьшают его повреждающее действие на ткани суставов

Применение препаратов золота

- Ревматоидный артрит.
- Псориатический артрит.

Побочные эффекты

- Нефропатия.
 - Дерматит.
 - Стоматит.
 - Металлический вкус во рту.
- 

Пеницилламин

- Связывает тяжелые металлы.
 - Ликвидирует свободные радикалы кислорода.
 - Тормозит Т-хелперную выработку ревматоидного фактора.
 - Взаимодействует с ревматоидным фактором и разрушает его.
 - Нарушает созревание коллагена.
-
- **Побочные эффекты пеницилламина**
 - Нарушение кроветворения.

Цитостатики

- Уменьшают деление клеток, образование Т-сенситизированных лимфоцитов.



Циклофосфан

- Фиксирует алкилирующими группами нуклеиновые кислоты, прерывает репликацию ДНК.
- Действует в любой фазе клеточного цикла.



Применение циклофосфана

- Красная волчанка.
- Ревматоидный артрит.
- Аутоиммунная гемолитическая анемия.



Меркаптопурин

- Включается в синтез РНК, нарушается образование нуклеиновых кислот.
- Тормозит клеточные иммунные реакции.
- Оказывает противовоспалительное действие.

Применение меркаптопурина

- Аутоиммунные заболевания.
- Гемолитическая анемия.
- Ревматоидный артрит.
- Хронический гепатит.



Азатиоприн

- Вмешивается в метаболизм нуклеиновых кислот.
- Подавляет Т-клеточный иммунный ответ.
- При длительном применении исчезают Т-киллеры.
- Нарушает активность Т-супрессоров, меньше – Т-хелперов.

Применение азатиоприна

- Трансплантация органов.
- СКВ.
- Болезнь Крона.
- Тяжелый псориаз.



Побочные эффекты цитостатиков

Ранние

- ❑ Нарушение грануло-, тромбо-, эритропоэза.
- ❑ Расстройства функций ЖКТ.
- ❑ Предрасположенность к инфекции.
- ❑ Аллергические реакции.

Побочные эффекты цитостатиков

Поздние

- Канцерогенный.
- Мутагенный.
- Нарушение репродуктивной функции и тератогенность.
- Остановка роста.

Иммунодепрессанты специфического действия

Антилимфоцитарная сыворотка

- Истощает тимус - зависимые участки лимфоидной ткани.

Применение антилимфоцитарной сыворотки

- Предупреждение реакции отторжения трансплантата после пересадки органов.

Иммуноглобулин антитимоцитарный (Тимоглобулин)

Препарат антител кролика к тимоцитам человека

Показания к применению

- Пересадка почек, печени, поджелудочной железы.
- Апластическая анемия.

Побочные эффекты

- Лихорадка
- Тромбоцитопения.
- Нейтропения.
- Анафилактоидные реакции.

Циклоспорин А (сандиммун) -
циклический полипептид, состоящий из 11
аминокислот; из гриба *Tolypocladium*
inflatum Gams.

- Внедряется в лимфоциты, связывается с
цитоплазматическими и ядерными белками.
- ↓синтез в активированных Т-лимфоцитах
интерлейкина-2, γ-интерферона

Показания к назначению Циклоспорина А

- ❑ Пересадка трупной почки, поджелудочной железы, печени.
- ❑ Трансплантация сердца.
- ❑ Ревматоидный артрит.
- ❑ Диабет I типа.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА



**Противоопухолевая химиотерапия —
один из важнейших и наиболее
динамично развивающихся
разделов современной онкологии**

М.И. Давыдов

The background of the slide features several faint, concentric circles in a lighter shade of blue, resembling ripples on water, positioned in the lower right and bottom center areas.

Химиотерапия злокачественных опухолей

– это использование с лечебной целью лекарственных средств, тормозящих пролиферацию или необратимо повреждающих опухолевые клетки

Из истории химиотерапии

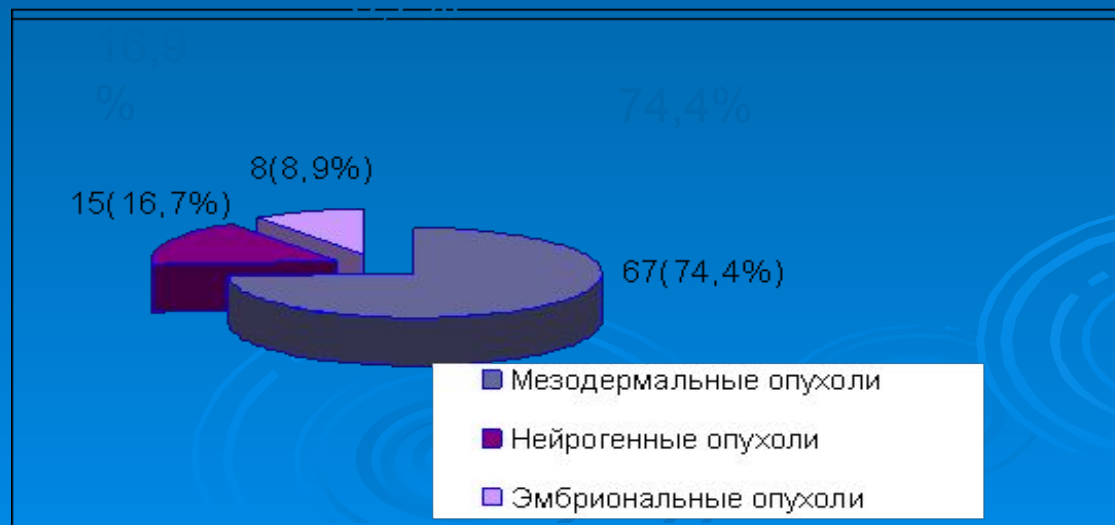
Первым противоопухолевым препаратом был эмбихин, созданный на основе отравляющего газа первой мировой войны — иприта. Он положил начало созданию главной группы противоопухолевых веществ — цитостатиков



Какие лекарства используются для лечения опухолей?

В настоящее время химиопрепараты разделяются на алкилирующие цитостатики, антиметаболиты, антибиотики, препараты растительного происхождения и т.д.

Торможение роста опухоли с помощью гормонов, антигормонов или веществ, регулирующих их выработку, также относят к химиотерапии опухолей.



ОСНОВНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ

1. АЛКИЛИРУЮЩИЕ АГЕНТЫ (ОБРАЗУЮЩИЕ КОВАЛЕНТНЫЕ СВЯЗИ С ДНК)

<u>Хлорэтиламины</u>	Мехлоретамин (Эмбихин, Мустарген), хлорамбуцил (Лейкеран), мелфалан (Алкеран), Сарколезин, Допан, циклофосфамид (Циклофосфан), цифелин, ифосфамид, хлорсиперазин (Проспидин)
<u>Азиридины (этиленимины)</u>	Тиотепа (Тиофосфамид), алытретамин (Гексаметилмеламин, Гексален), Фторбензотеф, Имифос, Фотрин
<u>Эфиры дисульфоновых кислот</u>	Бусульфан (Миелосан, Милеран)
<u>Производные нитрозомочевины</u>	Кармустин (BCNU), ломустин (CCNU), нимустин (ACNU), Араноза, фотемустин (Мюстофоран), стрептозоцин (Занозар), лизомустин
<u>Комплексные соединения платины</u>	Цисплатин, карбоплатин, циклоплатам, оксалиплатам (Элоксатин)
<u>Триазины</u>	Дакарбазин (ДТИК), прокарбазин (Натулан), темозоламид (Темодал)

II. Антиметаболиты

<u>Антагонисты фолиевой кислоты</u>	Метотрексат, триметрексад, пемерексед (Алимта)
<u>Ингибиторы тимидилатсинтетазы</u>	Ралтитрексид (Томудекс)
<u>Антагонисты пиримидина</u> • <u>Фторпиримидины</u> • <u>аналоги цитидина</u>	Фторурацил, тегафур (Фторафур), УФТ (тегафур/урацил), капецитабин (Кселода) Цитарабин (Цитозар), гемцитабин (Гемзар)
<u>Антагонисты пуринов</u>	Меркаптопурин, тиогуанин, пентоксатин, кладрибин, флударабин (Флюдара)
<u>Ингибиторы рибонуклеазидредуктазы</u>	Гидроксимочевина (Гидроксикарбамид)

Антиметаболиты:

средства, влияющие на обмен фолиевой кислоты - *метотрексат*;

аналоги пурина - *меркаптопурин*;

аналоги пиримидина - *флуороурацил*,
цитарабин, *капецитабин*.



Метотрексат - при остром лимфоцитарном лейкозе, раке легкого, молочной железы.

Меркаптопурин назначают при острых лейкозах.

Флуороурацил - один из основных препаратов для лечения рака желудка, толстого кишечника, молочной железы, яичников, предстательной железы.

Цитарабин применяют при лейкозах, лимфогранулематозе;

Капецитабин — при раке молочной железы.

III. Противоопухолевые антибиотики и близкие к ним препараты

<u>Актиномицины</u>	Дактиномицин (Космиген)
<u>Антрациклины</u>	Даунорубицин (Рубомицин), доксорубицин (Адриамицин), эпирубицин (Фарморубицин), карминомицин, идарубицин (Заведос), валрубицин (Вальстар), пегилированный липосомный доксорубицин (Келикс)
<u>Антрацендионы</u>	Митоксантрон (Новантрон)
<u>Флеомицины</u>	Блеомицин, блеомицетин, пепломицин
<u>Производные ауреоловой кислоты</u>	Оливомицин, пликамицин (Митрамицин)
<u>Прочие антибиотики</u>	Брунеомицин, митомицин (Митомицин-С)

Доксорубицин применяют при раке легкого, желудка, мочевого пузыря, молочной железы, яичников, при острых лейкозах;

Даунорубицин — при остром миелоидном лейкозе;

Блеомицин — при раке легкого, почки;

Митомицин — при раке толстого кишечника.

IV. Препараты растительного происхождения

<u>Ингибиторы митоза:</u> • <u>Винкаалкалоиды</u> • <u>таксаны</u>	Винбластин (Розевин), винкристин (Онковин), виндезин, винорельбин (Навельбин) Паклитаксел (Таксол), доцетаксел (Таксотер)
<u>Ингибиторы топоизомераз ДНК:</u> • <u>ингибиторы топоизомеразы I</u> • <u>ингибиторы топоизомеразы II</u> • <u>подофиллотоксины</u>	Топотекан (Гикамтин), иринотекан (Кампто) Этопозид (Вепезид) Тенипозид (Вумон)

V. Ферментные препараты

аспарагиназа (L-аспарагиназа)

- **Винкристин и винбластин** применяются при лимфогранулематозе, раке легкого, почки, мочевого пузыря, при саркоме Капоши.
- **Винорелбин** эффективен при раке легкого, молочной железы.
- **Паклитаксел (*таксол*) и доцетаксел (*таксотер*)** при раке легкого, молочной железы, яичников.
- **Этопозид** рак легкого, молочной железы, яичников, лимфогранулематоз.
- Алкалоид безвременника **колхамин** применяют в виде мази при раке кожи.

VI. Гормоны и антигормоны

<u>Андрогены</u>	Тестостерона пропионат, медротестерона пропионат, пролотестон, тетрастерон, метилтестостерон
<u>Эстрогены и их производные</u>	диэтилстильбэстрола дифосфат (Фосфэстрол), этинилэстрадиол, хлортрианизен, синэстрол, полиэстрадиола фосфат (Эстрадурин)
<u>Прогестины</u>	Медروксипрогестерон (Провера), мегестрол (Мегейс), гестонорон (Депостат)
<u>Кортикостероиды</u>	Дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон
<u>Антиэстрогены:</u> <u>*селективные модуляторы эстрогенных рецепторов (SERM)</u> <u>*селективные супрессоры эстрогенных рецепторов</u>	Тамоксифен, Фульвестрант (Фазлодекс)
<u>Антиандрогены</u>	Бикалутамид (Касодекс), нитуламид (Анандрон), флутамид (Флуцином), ципротерон (Андрокур)
<u>Суперагонисты релизинг гормона лютеинизирующего гормона гипофиза (LH-RH)</u>	Гозерелин (Золадекс), лейпрорелин (Простап, Энантон), трипторелин (Декапептил), бусерелин (Супрефакт)
<u>Ингибиторы ароматазы</u>	Летрозол (Фемара), анастрозол (Аримидекс), аминоглутетимид (Ориметен, Мамомит), экземестан (Аромазин)
<u>Аналоги соматостатина</u>	Октреотид (Сандостатин, Сандостатин ЛАР)
<u>Супрессоры коры надпочечников</u>	Митоган (Хлодитан, Лизодрен, ортопара-ДДЦ)
<u>Гормоны щитовидной железы</u>	Лиотиронин, левотироксин
<u>Гормоноцитостатики</u>	Эстрамустин (Эстрацит), преднимустин (Стерицит)

Гормональные препараты:

- — *антиэстрогенные препараты* — **тамоксифен, торемифен;**
- — *ингибиторы ароматазы* — **летрозол, анастрозол, эксеместан**
- *антиандрогенные препараты* - **ципротерон, флутамид;**
- *эстрогенные препараты* - **фосфэстрол**
- *ингибиторы 5 α -редуктазы* — **финастерид**
- *синтетические аналоги гонадотропина* — **гозерелин (золадекс) и трипторелин**
- **Аминоглутетимид (ориметен)**
- *глюкокортикоиды*

При раке молочной железы применяют:

- *антиэстрогенные препараты* — **тамоксифен, торемифен;**
- *ингибиторы ароматазы* — **летрозол, анастрозол, эксеместан**

При раке предстательной железы применяют:

- 1) *антиандрогенные препараты* - **ципротерон, флутамид;**
- 2) *эстрогенные препараты* — **фосфэстрол**
- 3) *ингибиторы 5 α -редуктазы* — **финастерид**
- 4) *синтетические аналоги гонадорелина* — **гозерелин (золадекс) и трипторелин**

Аминоглютетимид (ориметен) при раке молочной железы, при раке предстательной железы.

При острых лейкозиях применяют *глюкокортикоиды*, например, **преднизолон.**

VII. Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

<u>Моноклопальные антители:</u> <u>- к рецепторам EGF</u> <u>- к рецепторам VEGF</u> <u>- к антигену CD20</u>	Трастузумаб (Герцептин), цетуксимаб (Эрбитукс) Бевацизумаб (Авастин) Ритуксимаб (Мабтера)
<u>Малые молекулы — ингибиторы тирозинкиназ:</u> <u>- BCR-ABL, c-kit, PDGF</u> <u>- EGFR</u>	Иматиниб (Гливек) Гефитиниб (Иресса), эрлотиниб (Тарцева)
<u>Антисмысловые нуклеотиды</u>	Облимерсен (Генасенс)
<u>Ретиноиды</u>	АТРА, третиноин

VIII. Модификаторы биологических реакций

Цитокины: •интерфероны (ИФН) •интерлейкины (ИЛ)	ИФН-ос (Интрон А, Роферон А, Реаферон), ИФН-γ Алдезлейкин (ИЛ-2, Пролейкин)
Колониестимулирующие факторы (КСФ)*	Г-КСФ: филграстим (Нейпоген); ленограстим (Граноцит). ГМ-КСФ: молграмостим (Лейкомакс); эритропоэтины (Эпрекс, Рекормон, Эритроestim), Мегакариоцитарный КСФ: тромбопоэтин; опрелвекин (ИЛ-11, Ньюмега).
Неспецифические иммуномодуляторы	БЦЖ, иммунофан, рибомунил, полиоксидоний, тактивин, тимоген, миелопид, левамизол, ликопид

***КСФ, относящиеся к цитокинам, не являются собственно противоопухолевыми препаратами**

IX. Бисфосфонаты **

Золедроновая кислота (Зомета), памидронат натрия (Аредиа),
ибандронат (Бондронат), клодронат натрия (Бонефос)

★ ★ Бисфосфонаты с успехом применяются при метастазах в кости, но собственно противоопухолевыми препаратами не являются

ПЕРЕЧЕНЬ ХИМИОПРЕПАРАТОВ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В
ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ И ВХОДЯЩИХ В ПЕРЕЧЕНЬ
ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ.

Адриаамицин

- Доксорубицин
- Идарубицин
- Рубомицин
- Фарморубицин

Блеомицин

Вепезид

- Этопозид

Винбластин

Виндезин

Винкристин

Гексален

Гемзар

Гидроксимочевина (Hydrea)

Голоксан

- Ифосфамид

Дактиномицин

- Актиномицин-D
- Космеген

Ингибиторы топоизомераз ДНК

- Топотекан
- Кампто
- Тенипозид
- Этопозид

Кселода

Метотрексат по 1г

(лиофилизированный
порошок для инъекций в
ампулах)

Милтекс

Митомицин С

Митоксантрон

Навельбин

Натулан

Оливомицин

Пепломицин

Производные нитрозомочевины

- CCNU (Ломустин)
- BCNU (Кармустин)
- Стрептозоцин
- Араноза
- Нидран
- Мюстофоран

Производные платины

- Цисплатин
- Платидиам
- Карбоплатин
- Параплатин

Производные таксанов

- Таксол
- Таксотер

Тиофосфамид

Томудекс

Триазины

DTIC

- Дакарбазин
- Прокарбазин

УФТ

Флюдарабин

Фторафур

Циклофосфан

Цитозар

5-Фторурацил

6-Тиогуанан

L-Аспарагиназа

Reg-Аспарагиназа

Почему химиотерапия так плохо переносится?

Опухолевые клетки не чужеродны для организма больного человека. Они возникают из нормальных клеток его органов и тканей. Поэтому очень сложно создать лекарство, которое повреждало бы клетки опухоли, но не вредило бы здоровым клеткам организма.

Большая часть противоопухолевых лекарственных средств повреждает клетку в момент деления — чем чаще делится клетка, тем большее воздействие оказывает лекарство. Но проблема в том, что среди нормальных клеток организма многие также ведут довольно «активный образ жизни» и делятся очень часто. К ним относятся клетки костного мозга, кожи и волосяных луковиц, желудочно-кишечного тракта. Вот почему к частым осложнениям противоопухолевой химиотерапии относятся нарушения кроветворения, выпадение волос, тошнота и понос.

МЕРЫ, НАПРАВЛЕННЫЕ НА УМЕНЬШЕНИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ ДЕЙСТВИЙ

- 1) восстановление кроветворения - введение препаратов эритропоэтина (эпоэтин альфа) и колониестимулирующих факторов (филграстим, молграмостим)
- 2) использование противорвотных средств - блокаторов серотониновых рецепторов 5-HT₃-подтипа (ондансетрон, трописетрон)
- 3) применение иммуностимуляторов
- 4) региональное введение противоопухолевых средств для уменьшения риска нежелательных побочных действий

Тесты

2. Препараты, препятствующие высвобождению биологически активных веществ из тучных клеток:

1. Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов. 2. Цитостатики. 3. Глюкокортикоиды. 4. β -Адреномиметики. 5. Кромолин-натрий.

3. Препараты, препятствующие взаимодействию гистамина с H_1 -гистаминовыми рецепторами в тканях:

1. Димедрол. 2. Диазолин. 3. Кромолин-натрий. 4. Фенкарол. 5. Лоратадин.

4. Препараты, применяемые при реакциях гиперчувствительности замедленного типа:

1. Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов. 2. Цитотоксические средства. 3. Циклоспорин. 4. Стероидные противовоспалительные средства. 5. Нестероидные противовоспалительные средства.

Тесты

2. Препараты, препятствующие высвобождению биологически активных веществ из тучных клеток:

1. Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов. 2. Цитостатики. 3. Глюкокортикоиды. 4. β -Адреномиметики. 5. Кромолин-натрий.

3. Препараты, препятствующие взаимодействию гистамина с H_1 -гистаминовыми рецепторами в тканях:

1. Димедрол. 2. Диазолин. 3. Кромолин-натрий. 4. Фенкарол. 5. Лоратадин.

4. Препараты, применяемые при реакциях гиперчувствительности замедленного типа:

1. Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов. 2. Цитотоксические средства. 3. Циклоспорин. 4. Стероидные противовоспалительные средства. 5. Нестероидные противовоспалительные средства.

Тесты

30. При реакциях гиперчувствительности немедленного типа применяют:

1. Преднизолон. 2. Димедрол. 3. Азатиоприн. 4. Кромолин-натрий. 5. Адреналин.

31. При анафилактическом шоке применяют:

1. Кромолин-натрий. 2. Адреналин. 3. Преднизолон. 4. Тактивин.

32. Показания к применению средств, блокирующих гистаминовые H₁-рецепторы:

1. Крапивница. 2. Коллагенозы. 3. Поллинозы. 4. Отек Квинке. 5. Сывороточная болезнь.

33. Димедрол применяют:

1. При анафилактическом шоке. 2. При аллергическом рините и конъюнктивите. 3. При поллинозах. 4. В качестве снотворного средства.

Тесты

30. При реакциях гиперчувствительности немедленного типа применяют:

1. Преднизолон. 2. Димедрол. 3. Азатиоприн. 4. Кромолин-натрий. 5. Адреналин.

31. При анафилактическом шоке применяют:

1. Кромолин-натрий. 2. Адреналин. 3. Преднизолон. 4. Тактивин.

32. Показания к применению средств, блокирующих гистаминовые H₁-рецепторы:

1. Крапивница. 2. Коллагенозы. 3. Поллинозы. 4. Отек Квинке. 5. Сывороточная болезнь.

33. Димедрол применяют:

1. При анафилактическом шоке. 2. При аллергическом рините и конъюнктивите. 3. При поллинозах. 4. В качестве снотворного средства.