

Противоаллергические препараты. Иммуномодуляторы

**Витебский государственный медицинский университет
Кафедра общей и клинической фармакологии
с курсом ФПК и ПК
Л Е К Ц И Я
для студентов
III курса лечебного факультета**

08.05.2025

Противоаллергические препараты

- лекарственные препараты для лечения аллергических заболеваний, снижающие высвобождение и действие «медиаторов аллергии»

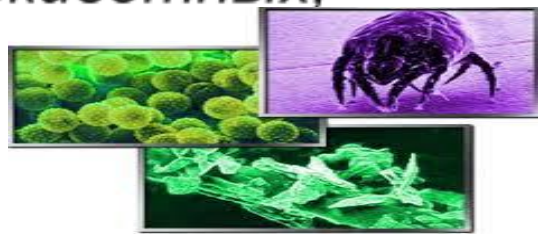
Актуальность проблемы лечения аллергических заболеваний

- ✓ По данным ВОЗ аллергическими заболеваниями (АЗ) страдает около 30% населения планеты.
- ✓ За последние 30 лет в течение каждого десятилетия показатели заболеваемости аллергией во всем мире удваиваются.
- ✓ Тенденция к утяжелению течения и появлению форм, резистентных к адекватной терапии.



Определение аллергии

- *Аллергия* – это опосредованная иммунной системой (с участием антител или Т-клеток) патологически повышенная реакция организма на какие-либо вещества чужеродной природы – *аллергены*.
- *Аллергены* – это антигены или гаптены, вызывающие аллергическую реакцию у чувствительных к ним людей. *Пример: пыльца растений, клещ домашней пыли, шерсть животных, лекарственные средства.*



Стадии аллергической реакции

- Период сенсибилизации – время от момента первого попадания аллергена в организм до образования специфических антител или Т-лимфоцитов.
- Иммунологическая стадия – соединение аллергена с антителом или сенсибилизированными лимфоцитами при повторном попадании аллергена в организм.
- Патохимическая стадия – выделение готовых и образование новых БАВ (медиаторов аллергии).
- Патофизиологическая стадия – медиаторы повреждают органы и ткани, что ведет к нарушению их функции и появлению ряда клинических симптомов.

■ Типы аллергических реакций (аллергической гиперчувствительности):

- *реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГЧНТ);*
- *реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ).*



Реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГЧНТ)

- Обусловлены взаимодействием аллергенов с антителами класса Е или G, развиваются быстро - через 1 - 30 мин после повторного контакта с аллергеном.

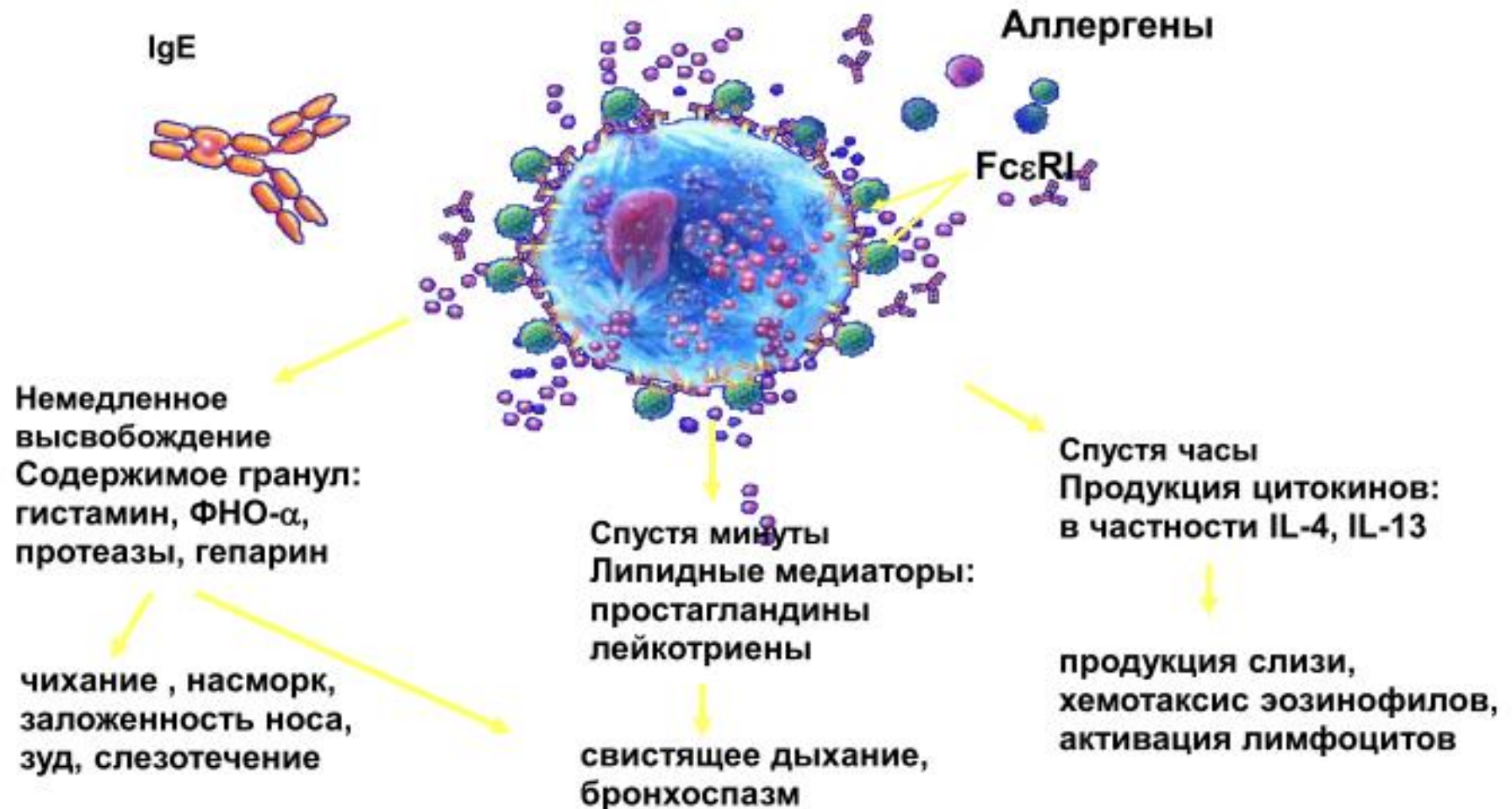


Figure 12-28 Immunobiology, 6/e. (© Garland Science 2005)

Медиаторы ГЧНТ

- гистамин
- гепарин
- серотонин
- триптаза
- брадикинин
- лейкотриены (ЛТД_4 , ЛТС_4 , ЛТЕ_4)
- простагландины ($\text{P}_g \text{I}_2$, $\text{P}_g \text{D}_2$)
- фактор активации тромбоцитов и др.

IgE-зависимое высвобождение медиаторов воспаления



■ Примеры ГЧНТ:

- ✓ IgE-опосредованная –
*анафилактический шок,
аллергическая БА,
аллергический ринит;*
- ✓ IgG-опосредованная –
*сывороточная болезнь,
аллергический альвеолит.*



**При реакциях ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА применяют:**

- Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток

**Кромолин-натрий, Недокромил-натрий, ГКС,
 β_2 -адреномиметики, препараты Теофиллина**

- Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов
- Средства симптоматической терапии

**Адреналин, β_2 -адреномиметики, препараты
Теофиллина**

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЧЗТ)

- Вызваны взаимодействием аллергена с сенсibilизированными Т-лимфоцитами, проявляются через 2 - 3 суток после повторного контакта с аллергеном.

Медиаторы ГЧЗТ

- фактор, ингибирующий миграцию макрофагов
- интерлейкин-2
- лимфотоксин и др.





- ✓ Примером АЗ , которое развивается по механизму ГЧЗТ является *контактный аллергический дерматит*.
- ✓ ГЧЗТ играет роль в развитии некоторых *аутоиммунных заболеваний, реакции отторжения трансплантата*.

**При реакциях ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА применяют:**

- Средства, подавляющие иммунный ответ

Иммунодепрессанты

- Средства, уменьшающие повреждение тканей

ГКС

НПВС

Принципы лечения аллергических заболеваний

- устранение контакта с аллергеном;
- подавление освобождения медиаторов аллергии и их взаимодействия с рецепторами (антимедиаторные противоаллергические ЛС);
- аллергенспецифическая иммунотерапия АЗ, опосредованных IgE.

Антимедиаторные ЛС для лечения аллергических заболеваний

- H_1 -антигистаминные средства;
- стабилизаторы мембран тучных клеток;
- антилейкотриеновые средства;
- глюкокортикостероиды;
- моноклональные человеческие анти-IgE антитела.

Гистамин и гистаминовые рецепторы

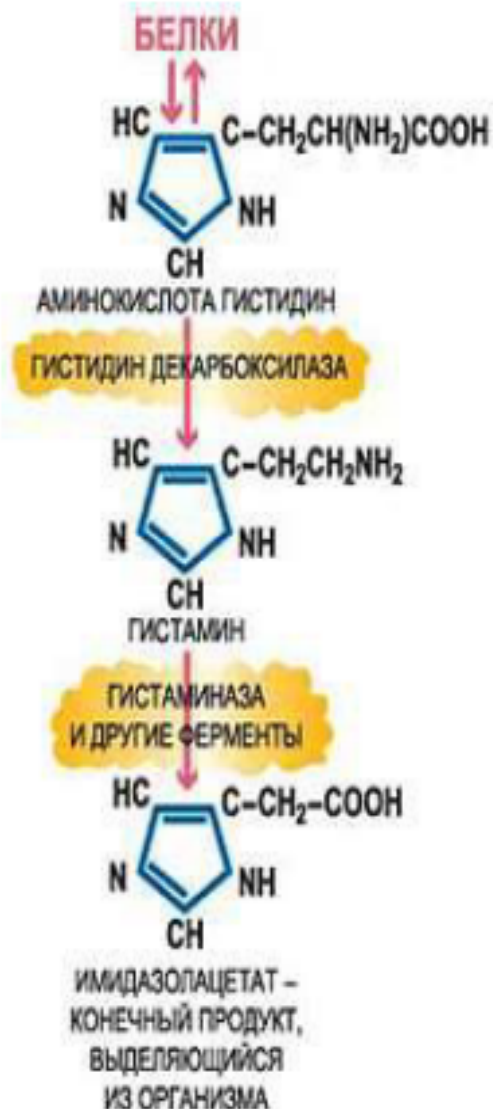
Сэр **Генри Халлет Дейл** — английский нейробиолог, открывший гистамин; лауреат Нобелевской премии по физиологии и медицине в 1936 году



- **Гистамин** – важнейший медиатор аллергических реакций немедленного типа, обладающий широким спектром биологической активности, осуществляемой путем активации клеточных поверхностных специфических рецепторов;
- **Гистаминовые рецепторы** принадлежат к большой группе рецепторов, связанных с G-белками (G protein-coupled receptors - GPCRs).

Гистамин

- Игрет важную роль в АР немедленного типа, воспалении, секреции желудочного сока, действует как нейромедиатор.
- Содержится преимущественно в гранулах тучных клеток и базофилов в связанном неактивном состоянии.
- Высвобождается при IgE-опосредованных АР, а также в результате прямого действия на тучные клетки и базофилы различных неиммунологических стимулов (гистаминолибераторов, н-р алкалоидов опия, тубокурарина хлорида).



H₁-рецепторы

- Различают 4 типа гистаминовых рецепторов H₁, H₂, H₃, H₄.
- Через все четыре типа рецепторов гистамин участвует в развитии аллергического воспаления, однако ведущую роль играют H₁-рецепторы.
- Локализация H₁-рецепторов: гладкие мышцы бронхов, пищеварительной системы, мочевого пузыря, сосудов, сердце, ЦНС.

Эффекты возбуждения H₁-рецепторов гистамина

- повышение тонуса гладких мышц бронхов, ЖКТ, др. гладкомышечных органов;
- снижение тонуса артерий и повышение тонуса вен;
- увеличение проницаемости капилляров;
- угнетение AV-проводимости в сердце;
- стимуляция окончаний чувствительных нервов;
- активация функций ЦНС;
- активация внутриклеточного фактора транскрипции ряда провоспалительных цитокинов и молекул адгезии.

История развития антигистаминных препаратов



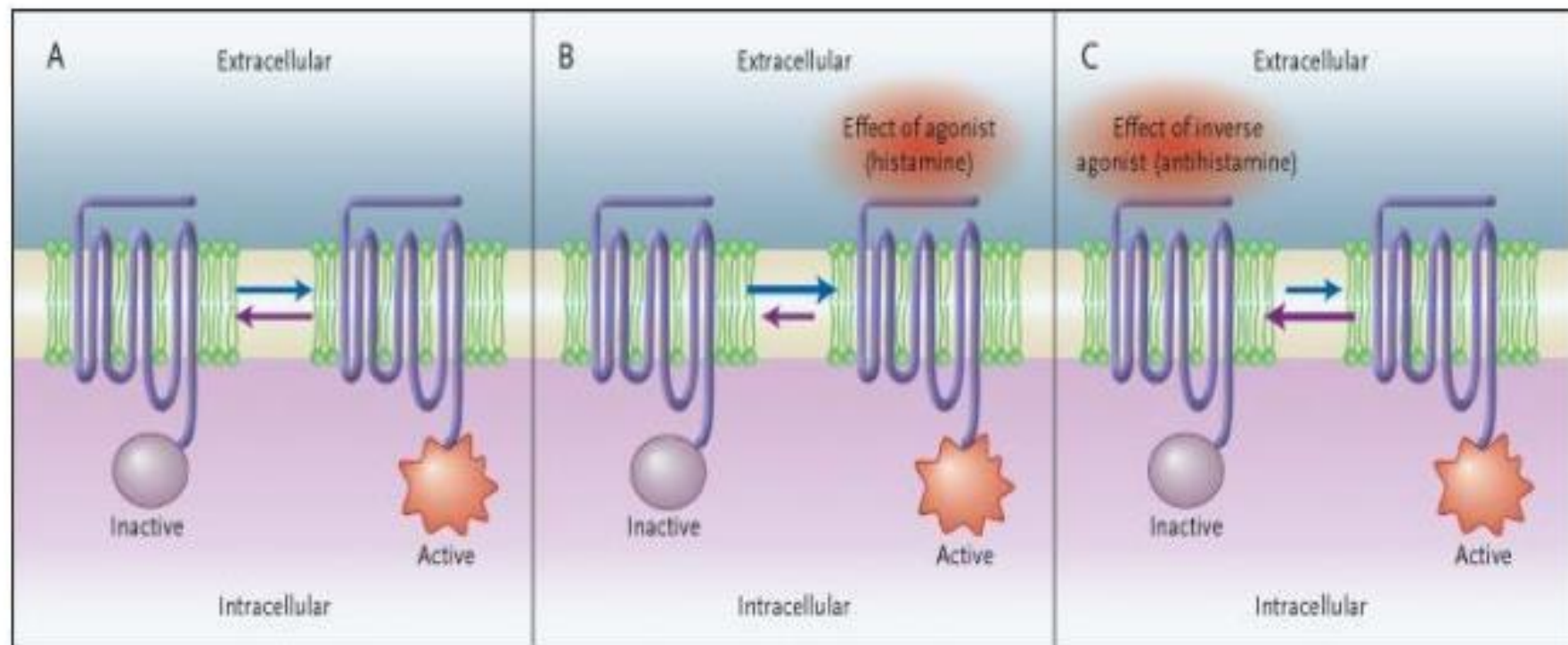
Поколения антигистаминных препаратов

**Третьего поколения
антигистаминных препаратов
пока не разработано! ^{1,2}**



Механизм действия H_1 -антигистаминных средств

H_1 -антигистаминные средства – обратные агонисты H_1 -гистаминовых рецепторов



Антигистаминные препараты 1-ого поколения

Этаноламины	Димедрол	Дифенгидрамина гидрохлорид, энадрил, диабенил, димидрил
	Тавегил	Клемастин
Этилендиамины	Супрастин	Хлорпирамин
Фенотиазины	Пипольфен	Прометазина гидрохлорид, дипразин, фенерган
Производные хинуклидина	Фенкарол	Квифенадин
тетрагидрокарболины	Диазолин	Мебгидралина нападислат, инцидал, омерил

Основные характеристики АГС 1-го поколения

- Благодаря высокой липофильности, проникают через ГЭБ и вызывают седативный и снотворный эффекты.
- Противоаллергический эффект сохраняется 1,5–6 часов, седативный - 24 часа.
- Угнетают фазу быстрого сна, в результате нарушается физиологический процесс сна.
- Седативный эффект усиливается при сочетании с психотропными средствами и алкоголем. Иногда может возникнуть психомоторное возбуждение.

Основные характеристики АГС

1-го поколения (продолжение)

- Низкая избирательность: блокируют не только гистаминовые, но и М-ХР, α -АР, серотониновые рецепторы, оказывают местноанестезирующее и системное хинидиноподобное действие на сердечную мышцу (снижают проницаемость мембран для ионов натрия).
- Неполное связывание H_1 -рецепторов (около 30%) в терапевтических дозах, короткий период полувыведения (прием 3 раза в сутки).
- Быстрое развитие тахифилаксии (необходимость смены ЛС каждые 7-10 дней).

Преимущества АГС 1-го поколения

- наличие инъекционных форм (оказание экстренной помощи, премедикация перед диагностическими обследованиями и хирургическими вмешательствами);
- обладают противорвотным действием (при укачивании и др.), снижают состояние повышенной тревожности, оказывают выраженное противозудное действие.

Сравнительная характеристика антигистаминных препаратов 1-ого поколения

	Димедрол	Супрастин	Дипразин	Фенкарол	Тавегил	Диазолин
Продолжительность действия (ч)	до 6	до 6	до 6	до 8	до 12	до 48
Седативное действие	+++	+++	+++	+	+	-
М-ХБ действие	+	+	+	+/-	+/-	Избирательно М ₂ рецепторы сердца
Раздражающее действие	+	+	+	+	+	+

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ПРОТИВОГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ I ПОКОЛЕНИЯ

- Аллергические реакции немедленного типа (ринит, конъюнктивит, крапивница, зуд, сенная лихорадка, атопический и контактный дерматит, сывороточная болезнь)
- Профилактическое применение при введении либераторов гистамина (тубокурарин)
- Бессонница
- Премедикация

Зуд различного генеза

Укусы насекомых

- Вестибулярные расстройства
- «Простудные» заболевания



ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ПРОТИВОГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ I ПОКОЛЕНИЯ

- Седативный эффект
- Усиление действия веществ, угнетающих ЦНС
- Холиноблокирующие свойства
- Нарушение зрения
- Потеря аппетита, тошнота, рвота, понос или запор
- Аллергические реакции
- Поражения крови
- При отравлении – стимуляция ЦНС:
галлюцинации, атаксия, судороги, эффекты,
связанные с блокадой м-холинорецепторов)



Антигистаминные препараты 2-ого поколения

- Лоратадин (кларитин)
- Фексофенадин (телфаст)
- Цетиризин (зиртек)
- Дезлоратидин (эриус)

Преимущества антигистаминных препаратов 2-ого поколения

- Не влияют на ЦНС
- Более высокая специфичность в отношении H_1 -рецепторов
- Малый латентный период действия
- Длительное действие (до 24 часов)

АГП 2 поколения – пути совершенствования

- ❑ Повышение избирательности и специфичности
- ❑ Устранение седативности
- ❑ Устранение тахифилаксии

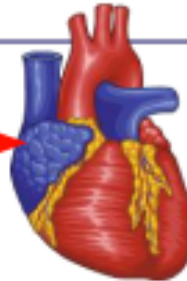


АГП 2 поколения

особенности метаболизма

«Метаболизируемые»
препараты

?



Активные метаболиты

Цитохром P450

Приём макролидов,
противогрибковых
препаратов,
грейпфрутового сока

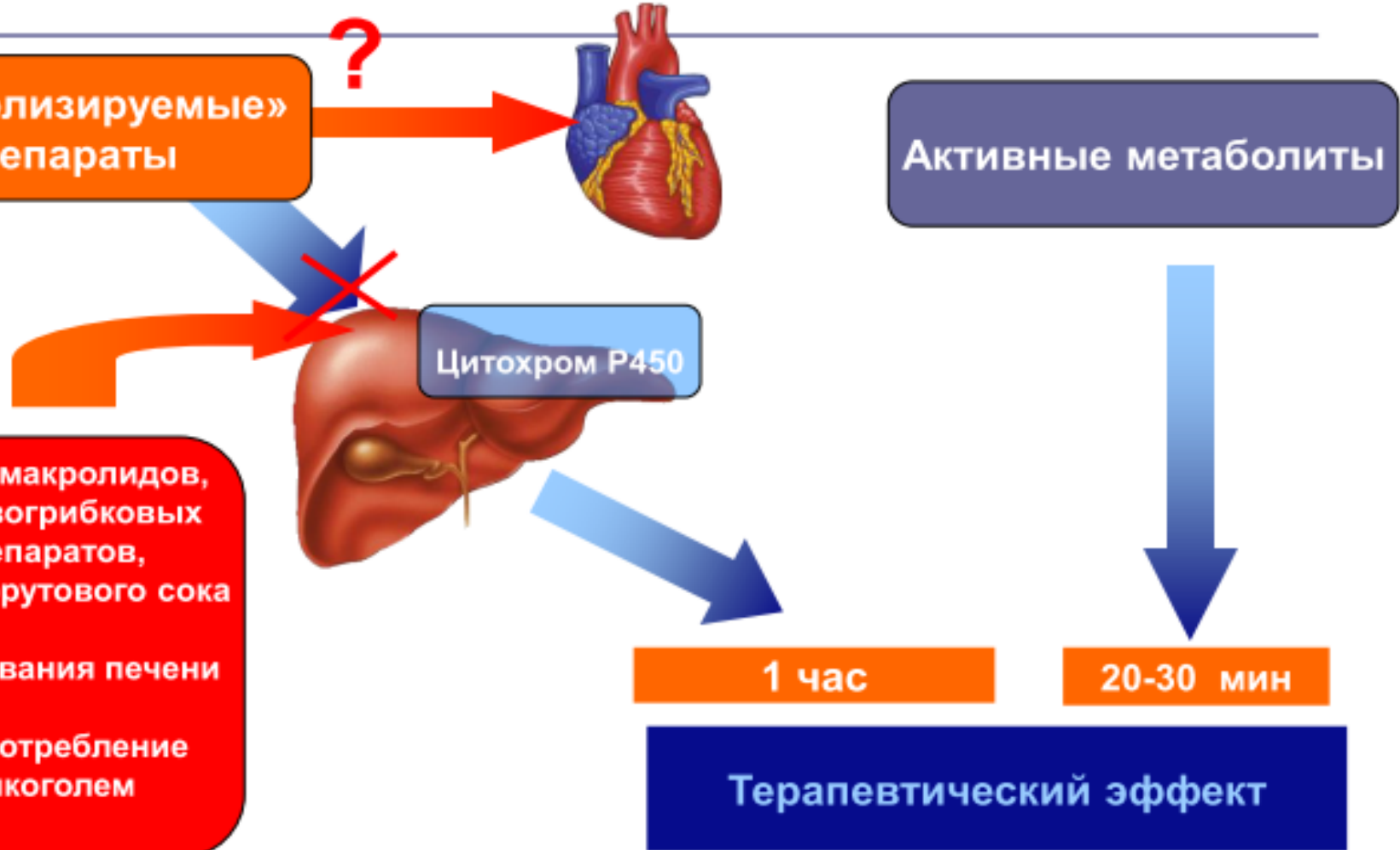
Заболевания печени

Злоупотребление
алкоголем

1 час

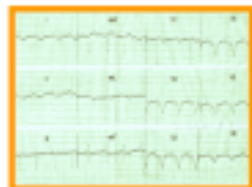
20-30 мин

Терапевтический эффект



Преимущества «активных метаболитов»

- Быстрота развития эффекта.
- Предсказуемость противоаллергического эффекта
- Возможность совместного приёма с препаратами и продуктами, подвергающимися метаболизму через цитохром Р450.
- Отсутствие кардиотоксического эффекта
- Нет дополнительной нагрузки на печень.



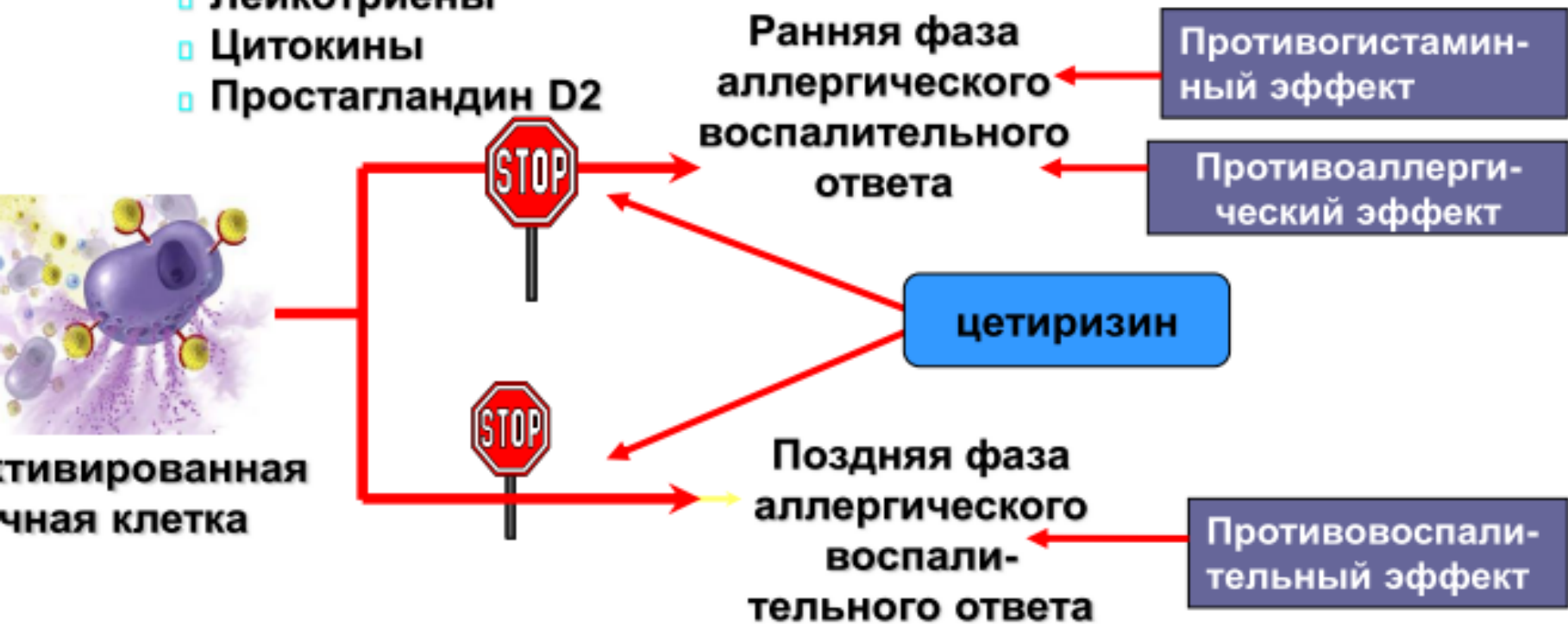
Сравнительная характеристика антигистаминных препаратов

**АГП 2 поколения –
активные метаболиты
обладают более высоким
профилем безопасности,
их эффект более
предсказуем,
поэтому их применение
является
предпочтительным!¹**



Механизм действия цетиризина

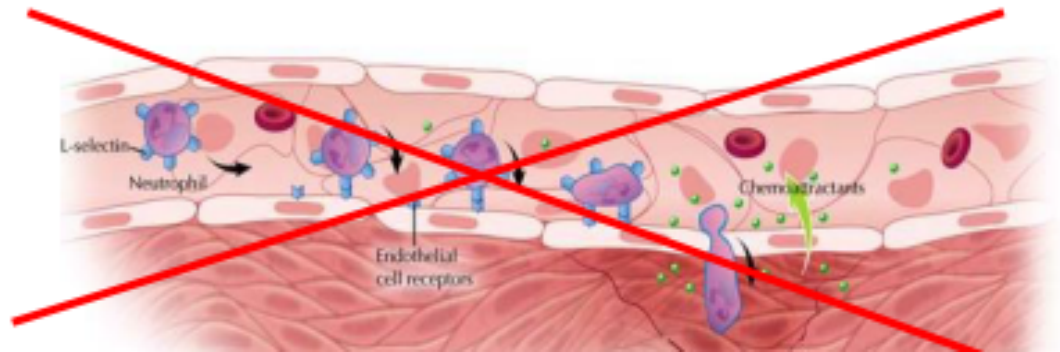
- Гистамин
- Лейкотриены
- Цитокины
- Простагландин D2



- Инфильтрация воспалительными клетками
- Экспрессия молекул адгезии и медиаторов воспаления (эйкозаноиды, хемокины)

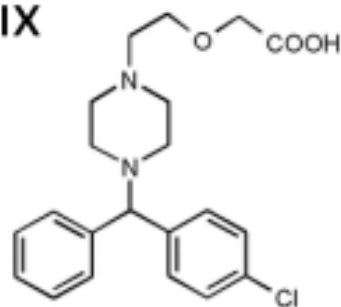
Противовоспалительный эффект цетиризина

- ❑ Ингибирует хемотаксис эозинофилов и нейтрофильных гранулоцитов
- ❑ Уменьшает “выдавливание” адгезивных молекул на мембрану эозинофилов
- ❑ Тормозит миграцию клеток в зону аллергической реакции за счет угнетения экспрессии на эндотелиальных клетках ICAM1.
- ❑ Ингибирует IgE-зависимую активизацию тромбоцитов и выделение цитотоксических медиаторов.



Цетиризин – «золотой стандарт» антигистаминного средства

- ✓ Цетиризин – это один из наиболее эффективных АГП, с которым проведено наибольшее количество клинических исследований!¹
- ✓ Цетиризин - своеобразный эталон противогистаминного и противоаллергического действия, используемый для сравнения при разработке новейших противоаллергических средств ¹
- ✓ Пациентам, плохо отвечающим на терапию другими АГП предпочтителен именно цетиризин!¹



Антигистаминные препараты

- ❑ Антигистаминные препараты являются важной составляющей комплексной фармакотерапии как у пациентов с аллергическими заболеваниями , так и при ОРВИ, течение которого происходит на неблагоприятном аллергическом фоне.
- ❑ препаратами первой линии выбора являются антигистаминные 2 поколения, активные метаболиты



АГС – производные хинуклидина

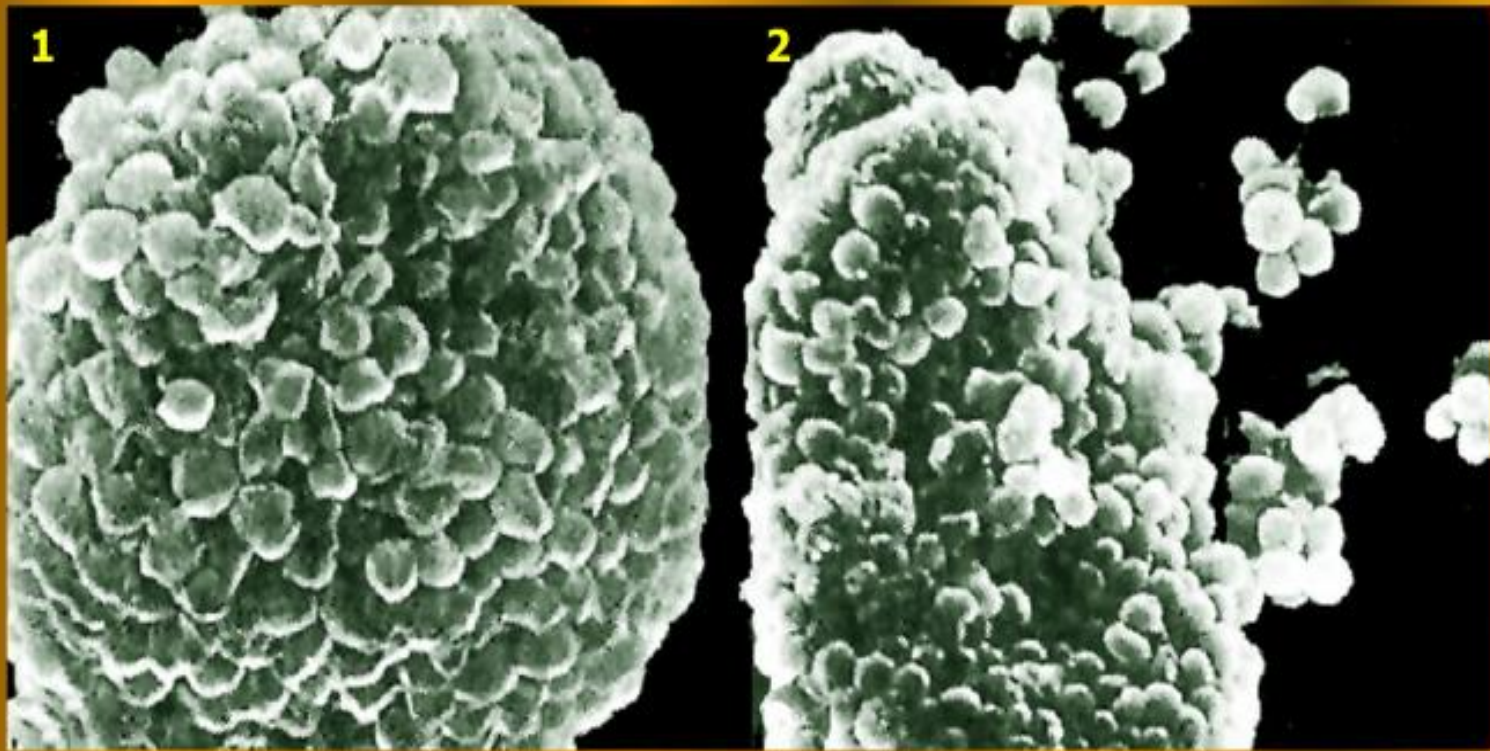
- Хифенадин (Фенкарол®) создан в лаборатории академика М.Д. Машковского в начале 80-х гг. XX ст.
- Имеет свойства как АГС 1-го поколения (короткая продолжительность действия, антисеротониновое действие), так и 2-го поколения (низкая липофильность, отсутствие холинолитической и адренолитической активности).
- Уменьшает содержание гистамина в тканях за счет активации фермента диаминооксидазы (гистаминазы), инактивирующей гистамин.



Стабилизаторы мембран тучных клеток

- Производные кромона
 - *кромоглициевая кислота*
- Механизм действия
 - Препятствуют входу кальция в тучные клетки, блокируя мембранные каналы для ионов хлора.
 - Угнетается кальцийзависимая дегрануляция тучных клеток и высвобождение из них медиаторов аллергии.

Дегрануляция тучной клетки (по D.Lawson)



1 – интактная тучная клетка (мембрана покрыта гранулами)

2 – дегрануляция тучной клетки

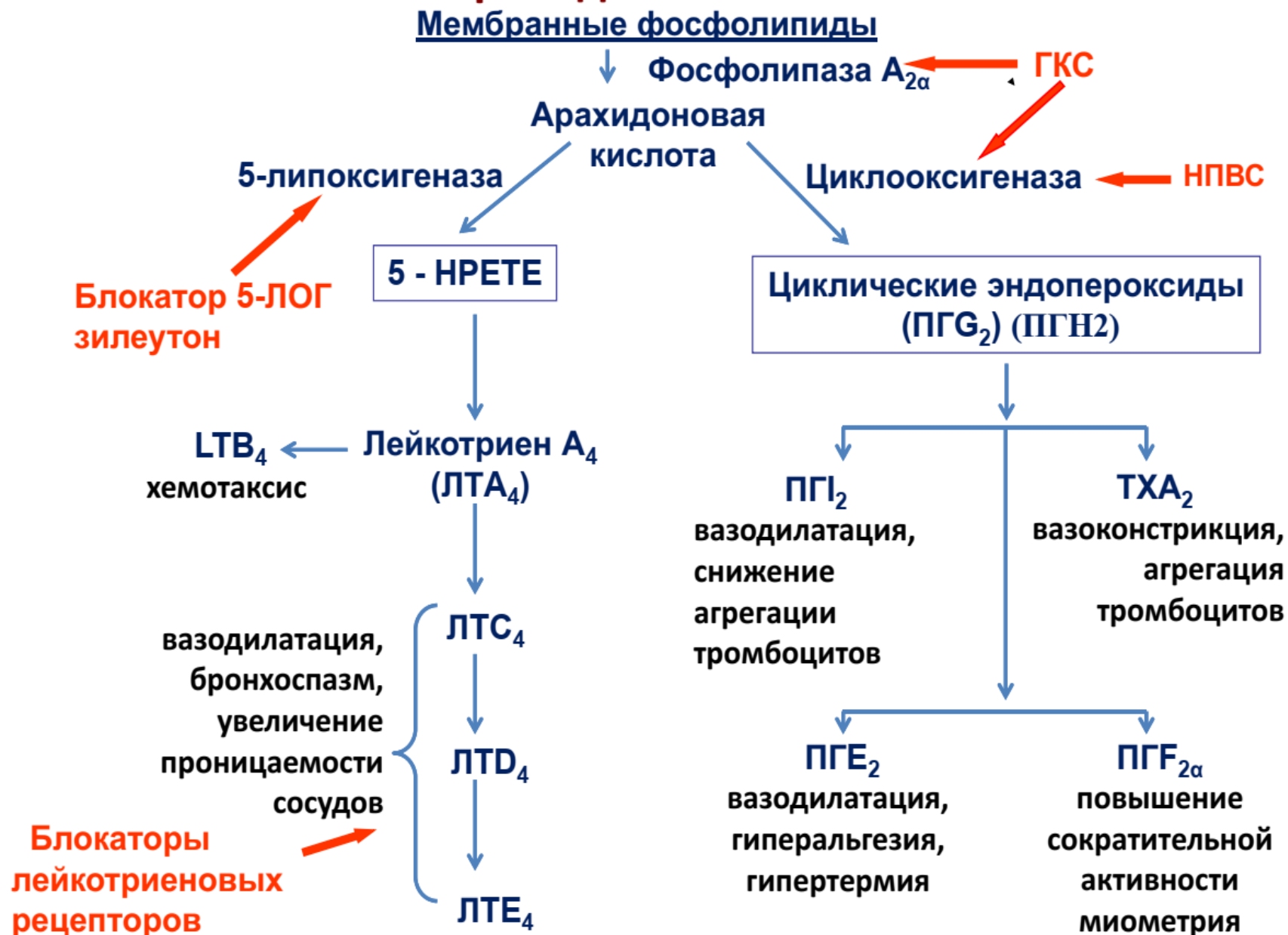
Кромоглициевая кислота

- Практически нерастворима в липидах, плохо всасывается при приёме внутрь и оказывает местный эффект на месте введения.
- Применяется ингаляционно (порошок или аэрозоль), в форме назального спрея, глазных капель.
- Эффект развивается в течение 2–12 нед. Кратность применения - 4 раза в день.
- ✓ *Показания для применения: аллергический ринит, аллергический конъюнктивит, бронхиальная астма.*

Антилейкотриеновые средства

- Цистеиниловые лейкотриены (ЛТ) C_4 , D_4 , E_4 вырабатываются у чувствительных лиц в ответ на различные стимулы (аллергены, физическая нагрузка, НПВС) и играют важную роль в развитии аллергического воспаления.
- В настоящее время выделено 3 основных типа рецепторов для цистеиниловых ЛТ. Рецепторы 1-го типа - это основные рецепторы, опосредующие эффекты ЛТ при БА.
- В результате действия ЛТ развивается стойкий бронхоспазм, гиперсекреция слизи, увеличивается сосудистая проницаемость, стимулируется хемотаксис клеток, участвующих в аллергическом воспалении.

Роль метаболизма арахидоновой кислоты в воспалении



Классификация антилейкотриеновых средств

- антагонисты рецепторов цистеиниловых ЛТ 1-го типа (CysLT1): монтелукаст* (Сингуляр®), Синглон®), зафирлукаст (Аколат®);
- ингибиторы биосинтеза лейкотриенов, подавляющие активность фермента 5-липооксигеназы: zileuton (Зифло®).**

** зарегистрирован в Беларуси; ** используется главным образом в США.*

Антагонисты ЛТ рецепторов

- Конкурентно и селективно блокируют CysLT1-рецепторы и оказывают бронходилатирующий и противовоспалительный эффекты.
- Формы выпуска: Монтелукаст *табл. 5 и 10 мг, 1 раз в день.*
- ✓ *Показания для применения: длительное лечение (базисная терапия) БА и аллергического ринита.*

Глюкокортикостероиды

- Действие ГКС при аллергическом воспалении :
 - увеличивают экспрессию генов, кодирующих продукцию белков, обладающих противовоспалительным эффектом, основным из которых является липокортин, подавляющий активность фосфолипазы A2;
 - тормозят транскрипцию «воспалительных» генов, что приводит к уменьшению образования в клетках ряда цитокинов (ИЛ-1,-2,-3,-4,-5-6,-8, ФНО- α , гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора и др.), ЦОГ-2, других провоспалительных белков и пептидов.

Основные эффекты ГКС на клетки-участники аллергического ответа

- тормозят высвобождения из сенсibilизированных тучных клеток и базофилов гистамина и других медиаторов аллергии;
- уменьшают продукцию и секрецию цитокинов и арахидонатов макрофагами, Т-лимфоцитами, эпителиальными клетками;
- уменьшают число тучных клеток, эозинофилов, Т-лимфоцитов;
- снижают проницаемость эндотелия и секрецию слизистых желез;
- повышают экспрессию β -адренергических рецепторов гладкомышечными клетками.

Классификация ГКС

- В зависимости от пути введения ГКС разделяют на:
 - ГКС системного действия;
 - топические ГКС (ингаляционные, интраназальные, конъюнктивальные, для наружного применения).

Классификация ГКС для системного применения

- по происхождению:
 - *природные* (гидрокортизон);
 - *синтетические* (преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон);
- по продолжительности действия:
 - *короткого действия* (гидрокортизон);
 - *средней продолжительности действия* (преднизолон, метилпреднизолон);
 - *длительного действия* (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон).

ГКС для системного применения

- ГКС обладают минералокортикоидной активностью: задерживают в организме натрий и воду, выводят калий.
- ✓ Эти эффекты более характерны для природных ГКС, в меньшей степени - для синтетических. У фторированных ГКС (триамцинолон, дексаметазон, бетаметазон) минералокортикоидная активность практически отсутствует.
- При назначении ГКС необходимо учитывать их эквивалентные дозы: по противовоспалительному эффекту 5 мг преднизолона соответствуют 20 мг гидрокортизона, 4 мг метилпреднизолона, 4 мг триамцинолона, 0,75 мг дексаметазона, 0,75 мг бетаметазона.

Системные ГКС при лечении АЗ

- Как правило, применяются кратковременно (1-10 дней) в экстренных ситуациях: анафилактический шок, тяжелые аллергические реакции на ЛС, обострение БА и т.п.
- Кратковременное применение ГКС обычно не приводит к развитию побочных эффектов, возможна их быстрая отмена.
- Противопоказания для назначения ГКС являются относительными. В неотложных ситуациях единственным противопоказанием является гиперчувствительность.

Ингаляционные ГКС

- Беклометазона дипропионат
- Будесонид
- Флутиказона пропионат
- Циклесонид

Ингаляционные ГКС

Противовоспалительный потенциал ИГКС:
флутиказона пропионат > будесонид >
беклометазона дипропионат

Циклесонид – новый экстрамелкодисперстный ИГКС. Является пролекарством, превращается в легочной ткани в активный метаболит, обладающий высоким сродством к ГК рецепторам.

- Показания для назначения ИГКС:
 - БА;
 - ХОБЛ (в комбинации с β_2 -АМ длительного действия).

Побочные эффекты ингаляционных ГКС

■ местные:

- ротоглоточный кандидоз (реже – кандидоз пищевода);
- дисфония;
- кашель, бронхоспазм;
- пневмония (при ХОБЛ).

■ системные (при длительном использовании высоких доз):

- снижение минеральной плотности костей у взрослых;
- катаракта у пациентов старшего возраста;
- краткосрочное замедление роста у детей.

Интраназальные ГКС

- Беклометазона дипропионат
- Флутиказона пропионат
- Флутиказона фуорат
- Мометазона фуорат



Интраназальные ГКС

- Показания для назначения :

- аллергический ринит,
- вазомоторный ринит,
- полипоз носа.

- Побочные эффекты:

- *местные*

- зуд в носу, чихание, сухость и жжение слизистой носа и глотки;
- носовые кровотечения;
- изъязвление слизистой оболочки полости носа, перфорация носовой перегородки (очень редко).

ГКС для наружного применения

- Фторированные:
 - дексаметазон
 - бетаметазон
 - флуоцинолона ацетонид
- Нефторированные:
 - гидрокортизона ацетат
 - преднизолон
 - мометазона фуроат

ГКС для наружного применения

- Показания для назначения:
 - атопический дерматит;
 - контактный аллергический дерматит и др.
- Нежелательные эффекты:
атрофия кожи телеангиэктазии стероидные акне
инфекции кожи
- ✓ *Из-за развития побочных эффектов применение фторсодержащих ГКС ограничено при необходимости назначения на кожу лица, а также в педиатрической практике.*

Моноклональные человеческие анти-IgE антитела (омализумаб)

- Омализумаб (Ксолар®) - рекомбинантные гуманизированные моноклональные антитела против IgE.
- Омализумаб показан пациентам с тяжелой аллергической IgE-обусловленной БА, не контролируемой стандартной терапией.
- Выпускается в форме лиофилизата для приготовления раствора для подкожного введения.
- Наиболее опасный побочный эффект – анафилаксия.

Средства для лечения анафилактического шока

ЛС первого ряда

- Эпинефрин (адреналина гидрохлорида) 0,1% р-р
 - повышает АД
 - бронхолитическое действие
 - снижает дегрануляцию тучных клеток
- Вводить 0,3-0,5 мл взрослым; детям – 0,01 мг/кг веса в/м в середину передне-латеральной поверхности бедра.
- При необходимости введение адреналина можно повторить через 5-15 минут.



Средства для лечения анафилактического шока

- ЛС второго ряда:
 - Системные ГКС: преднизолон в/венно струйно 60-90 мг.
 - При рефрактерной гипотонии: в/венно капельно допамин 2-20 мкг/кг/мин.
 - При бронхоспазме: ингаляционные β_2 -агонисты короткого действия (сальбутамол 2,5-5 мг через небулайзер или 2 ингаляции с помощью дозированного ингалятора). При отсутствии эффекта – эуфиллин 2,4% раствор а в дозе 4-6 мг/кг в/венно в течение 15-20 минут.
 - Введение H_1 -антигистаминных средств (клемастин, хлоропирамин, дифенгидрамин) возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики (АД не ниже 90/60 мм.рт.ст) и при наличии показаний (крапивница, зуд).

Иммунотропные лекарственные средства

- ЛС, изменяющие иммунные реакции, либо путем подавления, либо повышения иммунной системы:
 - иммунодепрессанты
 - иммуномодуляторы (= иммуностимуляторы).

Определение

Иммунодепрессанты - это лекарственные средства, подавляющие иммунные реакции.

- Применяются при трансплантации органов и тканей и лечении тяжелых аутоиммунных заболеваний.

Классификация иммунодепрессантов

1. Глюкокортикоиды

Преднизолон

2. Ингибиторы кальциневрина

Циклоспорин Такролимус

3. Цитостатики

– антиметаболиты *Азатиоприн*

– алкилирующие соединения *Циклофосфамид*

4. Иммунодепрессивные антитела

– иммуноглобулины антилимфоцитарные

– моноклональные антитела *Базиликсимаб*

Иммунодепрессивные свойства ГКС

- угнетают фазу пролиферации Т-лимфоцитов;
- подавляют распознавание антигена;
- снижают продукцию ряда ИЛ, ИФН- γ ;
- снижают цитотоксичность Т-лимфоцитов киллеров.

Ингибиторы кальциневрина

- **Циклоспорин** - циклический полипептид, выделен из культуры морских грибов. Проникает внутрь Т-лимфоцитов (хелперов) и образует комплекс с внутриклеточным белком циклофилином, который блокирует кальциневрин (цитоплазматическая фосфатаза) и нарушает дефосфорилирование, что приводит к подавлению синтеза цитокинов, продуцируемых Т-лимфоцитами.
- **Такролимус**. Принадлежит к группе макролидных антибиотиков. Механизм действия аналогичен механизму действия циклоспорина и отличается лишь связывающимся с ЛС рецептором (белок FKBP-12). Приблизительно в 100 раз активнее циклоспорина.

Механизм действия циклоспорина и такролимуса



Антиметаболиты

- **Азатиоприн.** Антиметаболит (структурный аналог) пуриновых оснований, которые входят в состав ДНК и РНК . Препятствует пролиферации лимфоидных клеток (в большей степени Т-клеток) и подавляет формирование иммунного ответа.

Алкилирующие соединения

Циклофосфамид. Биотрансформируется в печени с образованием активных метаболитов, оказывающих алкилирующее действие. Присоединение алкильных групп к нуклеиновым кислотам и белкам нарушает синтез нуклеиновых кислот.

- Обладает широким спектром противоопухолевой активности.
- Иммунодепрессивное действие проявляется в подавлении пролиферации преимущественно В-лимфоцитов, участвующих в иммунном ответе.

Иммунодепрессивные антитела

- **Иммуноглобулины антилимфоцитарные** - очищенные Ig, приготовленные из гипериммунной сыворотки лошадей или кроликов иммунизированных человеческими Т-лимфоцитами. Связываются с поверхностными рецепторами циркулирующих лимфоцитов, вызывают лимфопению и угнетение Т-клеточного ответа.
- **Базиликсимаб** - химерные мышино/человеческие моноклональные антитела. Специфически связывается и блокирует α -субъединицу интерлейкин-2 рецепторного комплекса на поверхности Т-лимфоцитов. Предупреждает интерлейкин-2-опосредованную активацию лимфоцитов и нарушает ответ иммунной системы на антиген.

Иммуномодуляторы

ИМ – это лекарственные средства различного происхождения, оказывающие стимулирующее (нормализующее) действие на иммунную систему.

- *Используют в комплексной терапии заболеваний, сопровождающихся признаками вторичной иммунной недостаточности, которая характеризуется часто рецидивирующими бактериальными, вирусными и грибковыми инфекциями.*

Классификация иммуномодуляторов

I. Средства экзогенного происхождения:

1. бактериальные: *лизаты бактерий (Бронхо-мунал®);*
2. растительные: *эхинацеи пурпурной травы сок*

II. Средства эндогенного происхождения:

1. имунорегуляторные пептиды
 - *тимические (Тактивин®);*
 - *костномозговые (Миелопид®);*
2. цитокины
 - *интерлейкины: интерлейкин-2 (Ронколейкин®)*
 - *интерфероны : интерферон α , интерферон β*
 - *индукторы интерферона: тилорон (амиксин®), меглюмина акридоацетат (Циклоферон®)*

III. Химически чистые и синтезированные средства:

левамизол, пидотимод (Имунорикс®), азоксимера бромид (Полиоксидоний®)

Общие показания к применению иммуномодуляторов различных групп

Группа	Показания
Бактериальные	Вялотекущие хронические рецидивирующие инфекции бактериальные и вирусные
Растительные	Профилактические курсы накануне периодов подъема сезонной заболеваемости
Тимические и костномозговые	Вялотекущие хронические рецидивирующие инфекции
Интерфероны и индукторы интерферонов	Хронические рецидивирующие вирусные инфекции

Спасибо за внимание!

