

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**

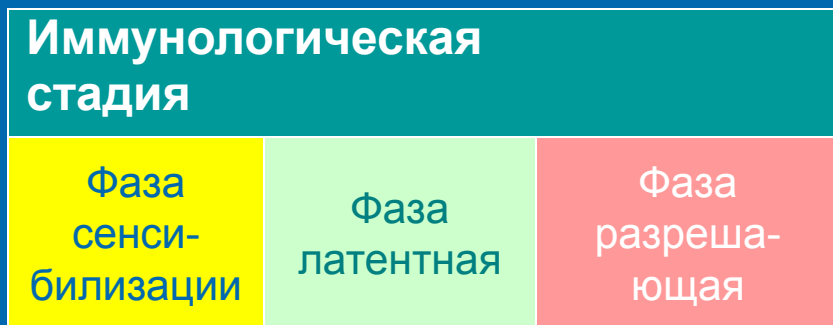
Реакции гиперчувствительности подразделяют на следующие типы:

- 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	<ol style="list-style-type: none"> 1. БАВ тучных клеток : гистамин, гепарин, фактор хемотаксиса эозинофилов, МРСА; 2. плазменные компоненты: брадикинин, комплемент; 3. метаболиты арахидоновой кислоты: простагландины. 	<p>лимфокины:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. влияющие на лимфоциты (фактор бласттрансформации, митогенный и другие) 2. влияющие на фагоциты 3. влияющие на клетки- мишени
Механизм повреждения	<p>нарушение функции при действии БАВ вследствие:</p> <ul style="list-style-type: none"> -нарушения микроциркуляции; -спазма гладких мышц, бронхов и др.; -повреждение комплексом антиген - антитело 	<p>нарушение функции при действии:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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.

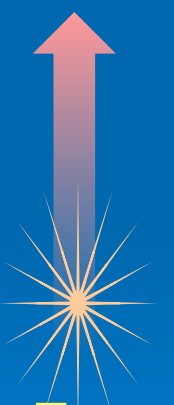
Стадии патогенеза гиперчувствительности I типа



Патохимическая стадия

Клинические проявления


Первое попадание аллергена



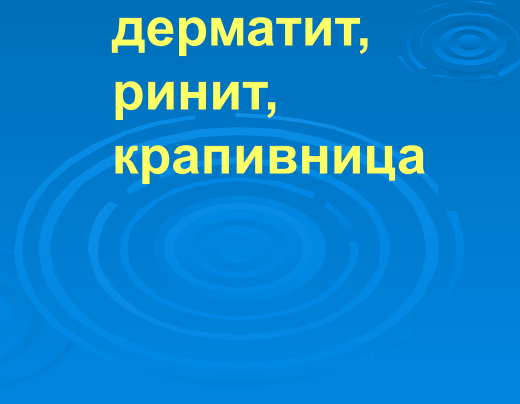

Повторно попадание аллергена



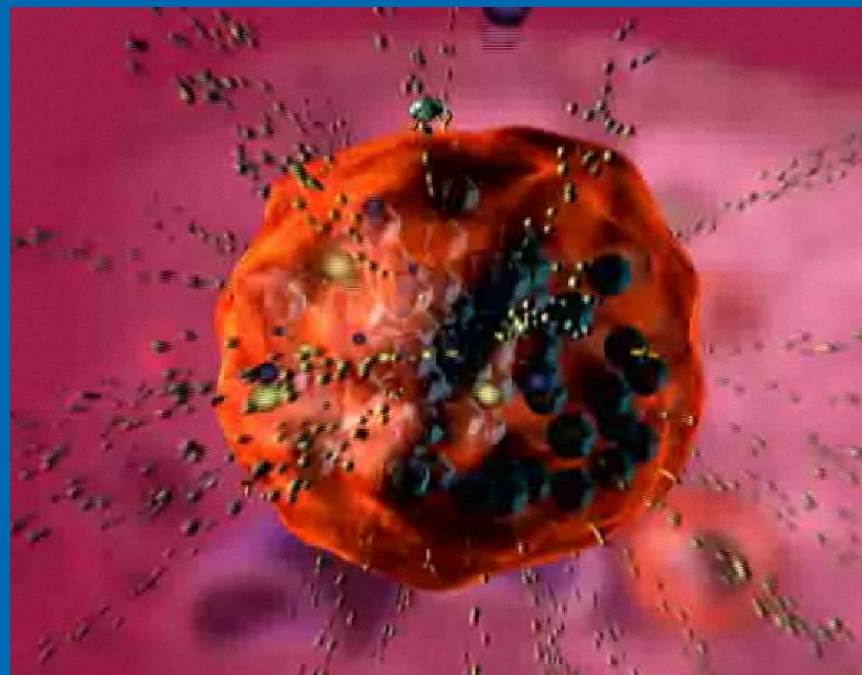
БАВ из клеток мишеней: тучных клеток, базофилов, эозинофилов, нейтрофилов, тромбоцитов



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



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

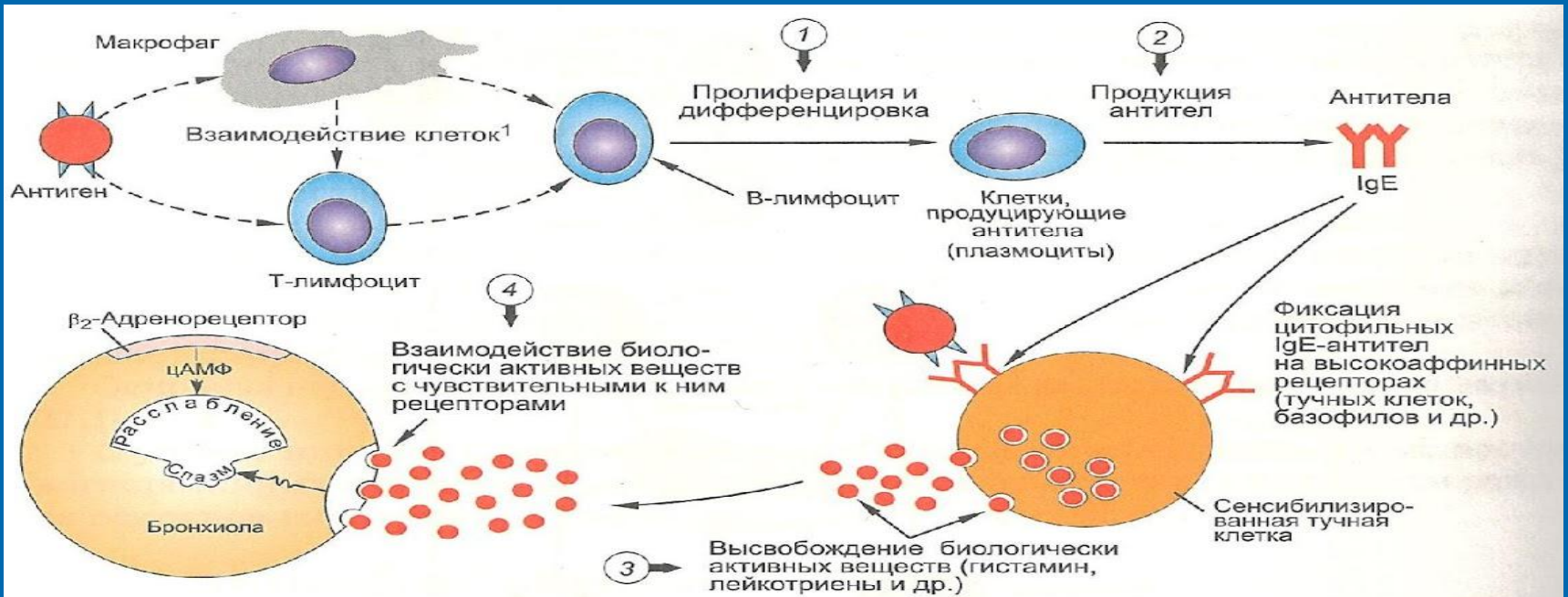


После дегрануляции наступает патохимическая стадия I типа гиперчувствительности, связанная с выбросом клетками-мишенями биологически активных веществ (БАВ)

Клинические проявления ГНТ и ГЗТ

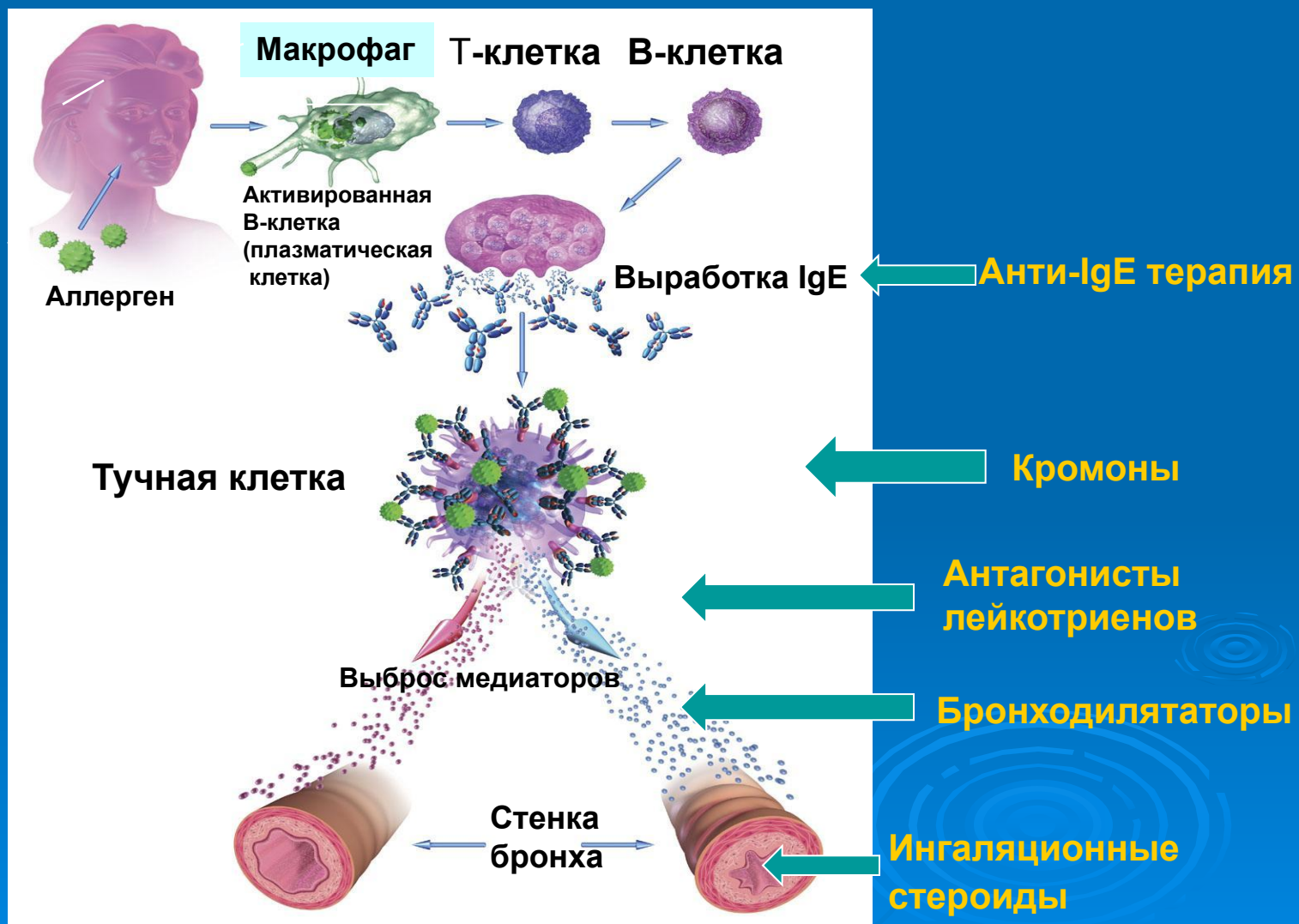
- К аллергическим реакциям ГНТ относят - анафилактический шок, сывороточную болезнь, атопическую бронхиальную астму, поллинозы, крапивницу, отек Квинке.
- При ГЗТ возникают - аутоиммунные болезни печени, почек, сердца, суставов, отторжение трансплантированных тканей, контактные дерматиты и экзема, поздние 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

ПРЕДНИЗОЛОН
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 А2), 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

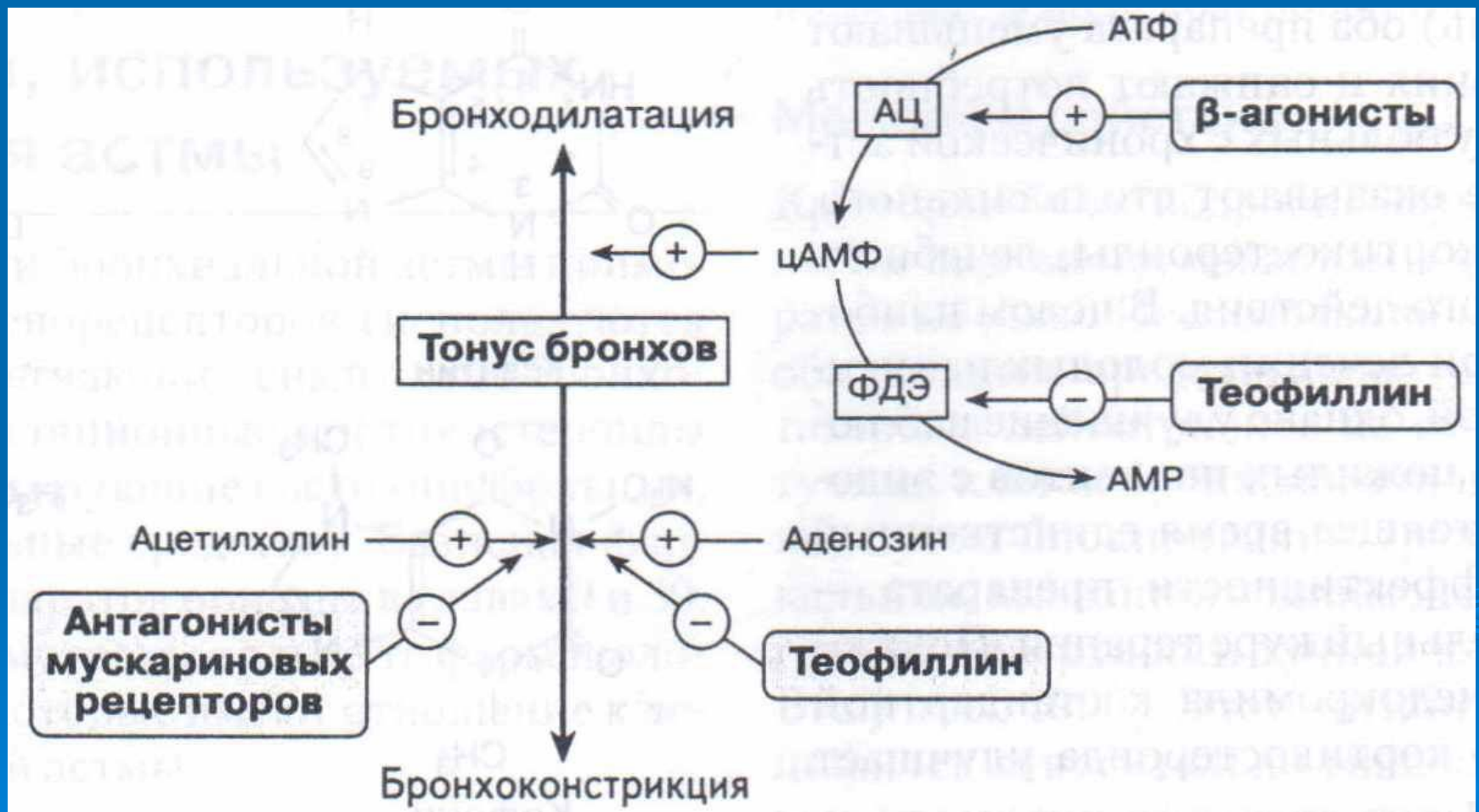
- ↑ цАМФ
- ↓ вход кальция внутрь клетки и выброс БАВ
- ↑ тонус сосудов, стимулируют деятельность сердца

КСАНТИНЫ

□ Антагонисты аденозина

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

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:

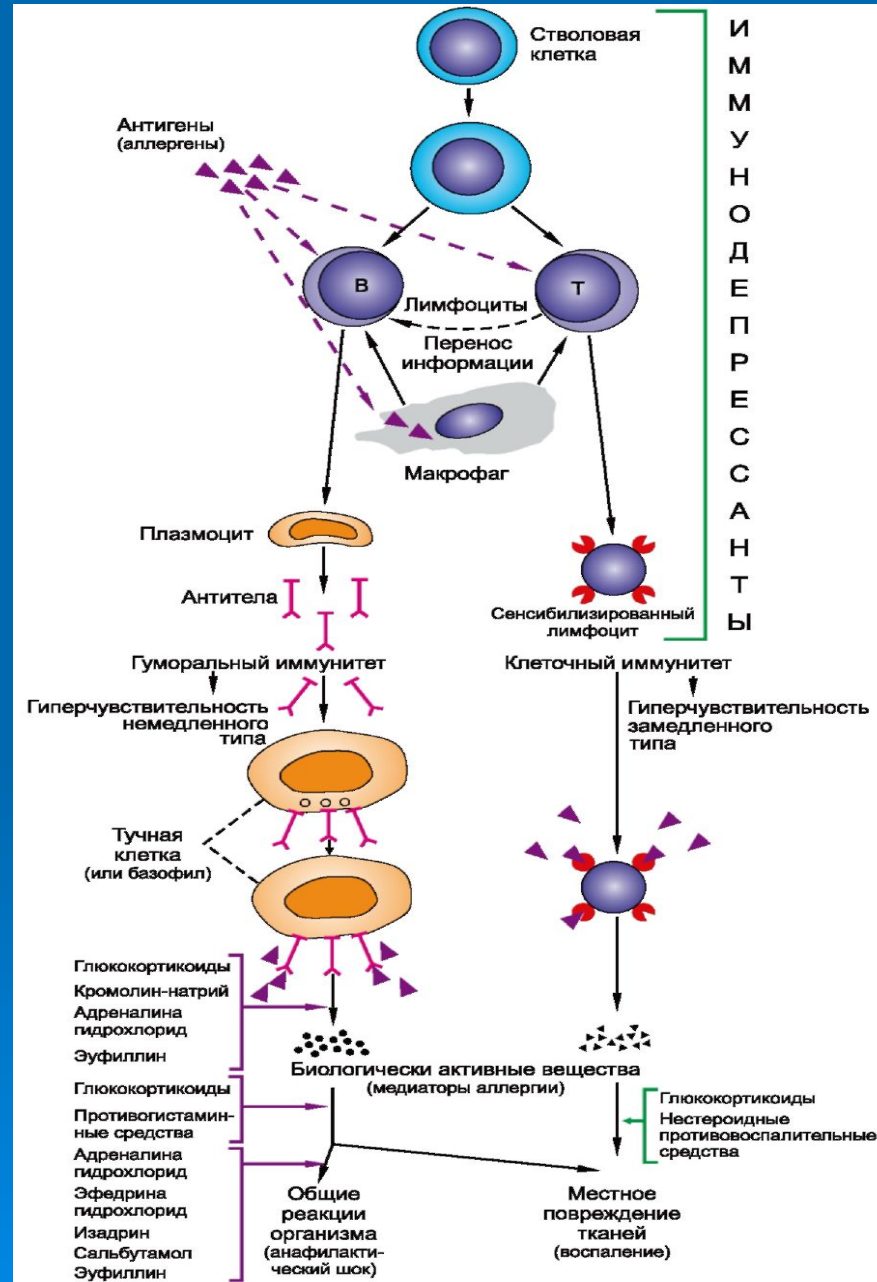
- 1) атопическая бронхиальная астма (профилактика приступов)
- 2) аллергические риноконъюнктивиты

Нежелательные побочные действия:

- локальные проявления раздражающего действия (кашель, чувство жжения)

Кромоллин-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

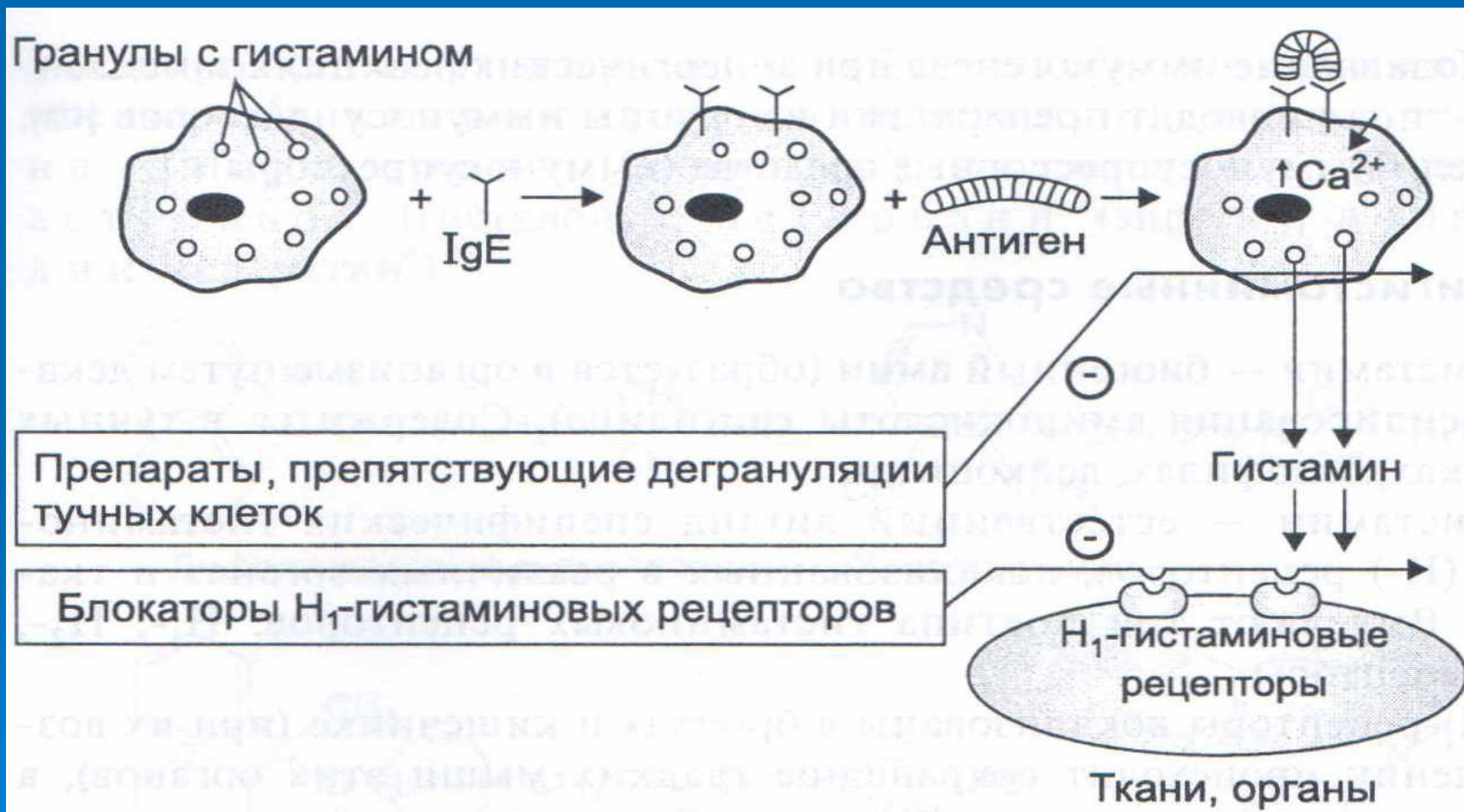
H1 рецептор

- 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 реакиновый 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

□ Антигистаминные препараты 2-го поколения

- Акривастин (семпрекс)
- Астемизол (гисманал)
- Диметинден (фенистил)
- Оксатомид (тинсет)
- Терфенадин (бронал, гистадин)
- Азеластин (аллергодил)
- Левокабастин (гистимет)
- Мизоластин
- Лоратадин (klaritin)
- 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 противоиукачивающий эффекты

- Противокашлевое действие
- А1 –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.

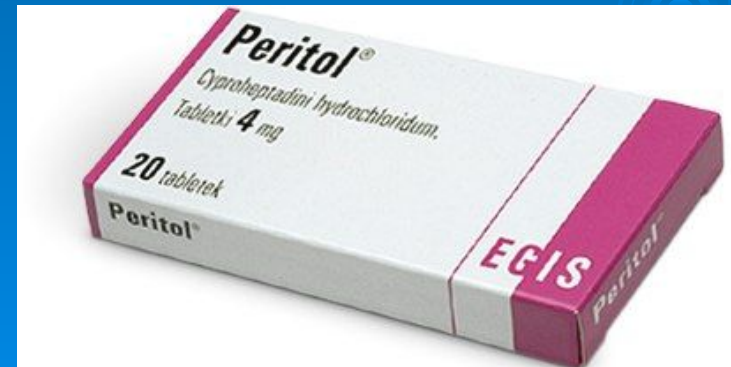
Гидроксизин

- 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	M – 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	+	+
Тавегил (клемастин)	+	24	-	-
Диазолин (мебгидролин)	++	4-6	-	-
Фенкарол (квифенадин)				

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 (кетоконазолом 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-холинолитическая 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.

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 - ликопид

II. Пептидные гормоны тимуса

Т-активин, тималин, тимоген

III. Цитокины

а). естественные - лейкинферон

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, фосфолипазу A_2

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


□ Кризанол, ауронофин

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

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



Химиотерапия злокачественных опухолей

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

Из истории химиотерапии

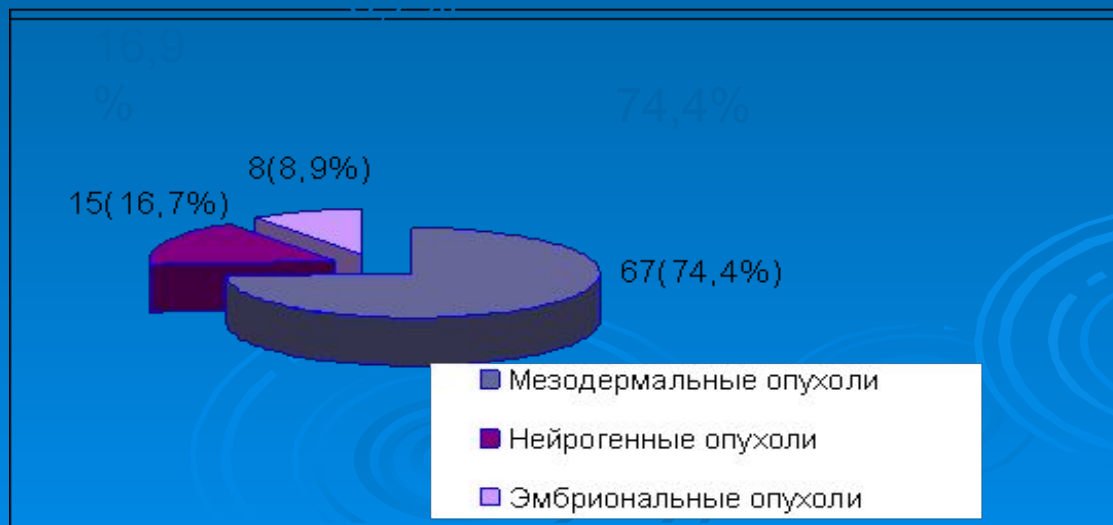
Первым противоопухолевым препаратом был эмбихин, созданный на основе отравляющего газа первой мировой войны — иприта. Он положил начало созданию главной группы противоопухолевых веществ — цитостатиков



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), альтретамин (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, триметотрексат, пеметрексед (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

<p><u>Ингибиторы митоза:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <u>Винкаалкалоиды</u>• <u>таксаны</u>	<p>Винбластин (Розевин), винкристин (Онковин), виндезин, винорельбин (Навельбин)</p> <p>Паклитаксел (Таксол), доцетаксел (Таксотер)</p>
<p><u>Ингибиторы топоизомераз ДНК:</u></p> <ul style="list-style-type: none">• <u>ингибиторы топоизомеразы I</u>• <u>ингибиторы топоизомеразы II</u>• <u>подофиллотоксины</u>	<p>Топотекан (Гикамтин), иринотекан (Кампто)</p> <p>Этопозид (Вепезид)</p> <p>Тенипозид (Вумон)</p>

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>	Медроксипрогестерон (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), аминоклутетимид (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 гонадорелина* — **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**

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

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

VII. Таргетные (молекулярно-нацеленные) препараты

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

VIII. Модификаторы биологических реакций

<p>Цитокины:</p> <ul style="list-style-type: none">•интерфероны (ИФН)•интерлейкины (ИЛ)	<p>ИФН-ос (Интрон А, Роферон А, Реаферон), ИФН-γ Алдезлейкин (ИЛ-2, Пролейкин)</p>
<p>Колониестимулирующие факторы (КСФ)*</p>	<p>Г-КСФ: филграстим (Нейпоген); ленограстим (Граноцит). ГМ-КСФ: молграмостим (Лейкомакс); эритропэтины (Эпрекс, Рекормон, Эритростим), Мегакариоцитарный КСФ: тромбопэтин; опрелвекин (ИЛ-11, Ньюмега).</p>
<p>Неспецифические иммуномодуляторы</p>	<p>БЦЖ, иммунофан, рибомунил, полиоксидоний, тактивин, тимоген, миелопид, левамизол, ликопад</p>

***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.

Адриамицин

- 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

Оливомидин

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-НТ3-подтипа (ондансетрон, трописетрон)
- 3) применение иммуностимуляторов
- 4) региональное введение противопухолевых 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.