

Иммуносупрессивные препараты



Азатиоприн

Азатиоприн — лекарственное средство, мощный иммуносупрессивный препарат цитотоксического и цитостатического действия.

Фармакокинетика

После приёма внутрь азатиоприн хорошо всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1-2 ч. В организме азатиоприн расщепляется с образованием 6-меркаптопурина и метилнитроимидазола.

При введении в средних терапевтических дозах в плазме крови создаются очень низкие концентрации активного вещества (менее 1 мг/мл), не коррелирующие с выраженностью и продолжительностью клинического эффекта. Связывание с белками плазмы низкое.

Метаболизируется в эритроцитах и в печени с образованием фармакологически неактивного метаболита под влиянием ксантиноксидазы.

Основными путями метаболизма являются окисление и метилирование.

Удаляется при проведении гемодиализа, быстро исчезает из кровеносного русла. Проникает через плацентарный барьер.

Показания

Профилактика реакции отторжения трансплантата.

Ревматоидный артрит тяжёлого течения, системная красная волчанка, дерматомиозит, узелковый периартериит, вульгарная пузырчатка, идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, приобретённая гемолитическая анемия, гангренозная пиодермия, хронический гепатит.

Режим дозирования

Устанавливают индивидуально с учётом показаний, тяжести течения заболевания, режима дозирования одновременно назначаемых препаратов и гематологической переносимости. Суточная доза варьирует от 1 мг/кг до 5 мг/кг.

Лечение длительное.

Побочное действие

Со стороны системы кроветворения

Миелосупрессия (лейкопения, тромбоцитопения, анемия);

Со стороны пищеварительной системы]

Возможны тошнота, рвота, анорексия, холестатический гепатит; у реципиентов трансплантатов отмечены панкреатит, эрозивно-язвенные поражения и кровотечения из желудочно-кишечного тракта, некроз и перфорация кишечника.

Аллергические реакции

Возможны кожная сыпь, артралгии, миалгии, лекарственная лихорадка.

Противопоказания

Беременность, повышенная чувствительность к азатиоприну и/или меркаптопурину.

Лекарственное взаимодействие

При одновременном применении с ко-тримоксазолом возможно усиление миелотоксического действия азатиоприна. Описаны случаи развития тяжёлой лейкопении при одновременном применении с ингибиторами АПФ.



Инфликсимаб

Инфликсимаб — медицинский препарат, моноклональные антитела к ФНО- α . Специфический иммуносупрессивный препарат, селективно подавляющий аутоиммунные реакции за счёт специфического связывания с одним из иммунных цитокинов — так называемым «фактором некроза опухоли типа альфа», ФНО- α .

Фармакологическое действие

Обладает высоким аффинитетом к фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), который представляет собой цитокин с широким спектром биологического действия, является также посредником воспалительного ответа и участвует в процессах модуляции иммунной системы. Очевидно, что ФНО α играет роль в развитии аутоиммунных и воспалительных заболеваний. Инфликсимаб быстро связывается и образует устойчивое соединение с обеими формами (растворимой и трансмембранной) человеческого ФНО α , при этом происходит снижение функциональной активности ФНО α .

Специфичность инфликсимаба по отношению к ФНО α подтверждена его неспособностью нейтрализовать цитотоксический эффект лимфотоксина альфа (ЛТа или ФНО β) - цитокина, взаимодействующего с теми же рецепторами, что и ФНО α .

Применение вещества Инфликсимаб

Ревматоидный артрит (активная форма) при неэффективности предшествующей терапии болезньюмодифицирующими противоревматическими ЛС. Болезнь Крона (активная форма) средней или тяжелой степени, Язвенный колит при неэффективности предшествующей терапии. Анкилозирующий спондилит с выраженными аксиальными симптомами. Вводят в/в. Разовая доза - 3-5 мг/кг. У больных ревматоидным артритом и псориатическим артритом 7-10 мг/кг.

Побочные действия вещества Инфликсимаб

Со стороны нервной системы и органов чувств: головная боль, вертиго, головокружение, усталость;

Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови: усугубление сердечной недостаточности, сердцебиение, аритмия, снижение или повышение АД.

Со стороны респираторной системы: инфекции верхних и нижних дыхательных путей, синусит, одышка;

Со стороны органов ЖКТ: тошнота, диарея, диспепсия, повышение активности печеночных трансаминаз;

Со стороны мочеполовой системы: инфекции мочевыводящих путей

Со стороны кожных покровов: потливость, сухость кожи; гиперкератоз, нарушение пигментации кожи.

Аллергические реакции: сыпь, зуд, крапивница.

Противопоказания

Гиперчувствительность (в т.ч. к другим мышинным белкам), тяжелый инфекционный процесс (в т.ч. сепсис, абсцесс, туберкулез, оппортунистические инфекции), сердечная недостаточность средней или тяжелой степени, беременность, кормление грудью.

Взаимодействие

У больных ревматоидным артритом и болезнью Крона одновременное применение метотрексата может снижать образование антител к инфликсимабу и повышать концентрацию последнего в плазме. Инфузионный раствор несовместим (не следует смешивать) с другими ЛС.



Лефлуномид

Лефлуномид — болезнь-модифицирующий (базисный) противоревматический препарат, применяющийся для лечения ревматоидного артрита и псориатического артрита. Оказывает антипролиферативное, иммуномодулирующее (иммуносупрессивное) и противовоспалительное действие.

Фармакокинетика

После приема внутрь лефлуномид метаболизируется в активный метаболит A77 1726 (далее обозначаемый как M1), который обуславливает действие препарата *in vivo*.

Лефлуномид в плазме крови выявляется в следовых количествах, поэтому при фармакокинетических исследованиях определялись концентрации M1.

После приема внутрь C_{\max} достигается через 6–12 ч. Время полужизни в плазме длительное ($T_{1/2}$ около 2 нед). Для быстрого достижения равновесной концентрации M1 в плазме крови в клинических испытаниях использовалось применение нагрузочной дозы препарата по 100 мг в течение 3 дней.

Применение вещества Лефлуноמיד

По данным Physician Desk Reference (2005), лефлуноמיד показан для лечения активного РА, снижения объективных симптомов и улучшения субъективного состояния больных, задержки образования краевых эрозий суставов и сужений суставных щелей, выявляемых рентгеноскопически.

Лечение начинают с назначения нагрузочной дозы по 100 мг ежедневно в течение 3 дней. В качестве поддерживающей дозы назначают дозы от 10 мг до 20 мг 1 раз/сут.

Побочные действия вещества Лефлуноמיד

Сердечно-сосудистая система: стенокардия, мигрень, сердцебиение, тахикардия, варикоз вен, васкулит, вазодилатация.

Желудочно-кишечная система: желчнокаменная болезнь, колит, запор.

Эндокринная система: сахарный диабет, гипертиреоз.

Кровотворная и лимфатическая системы: анемия (включая железодефицитную анемию), экхимоз.

Скелетно-мышечная система: артроз, некроз кости, костная боль, бурсит, мышечные судороги, миалгия, разрыв сухожилия.

Нервная система: тревога, депрессия, сухость во рту, инсомния, невралгия, неврит, нарушение сна, повышенная потливость, головокружение.

Респираторная система: астма, одышка, носовое кровотечение, заболевания легких.

Противопоказания

Гиперчувствительность, беременность, нарушения функции печени; тяжёлые иммунодефицитные состояния, умеренная или тяжёлая почечная недостаточность.

Взаимодействие

Метотрексат. У пациентов показал отсутствие фармакокинетического взаимодействия между препаратами. Однако совместный прием увеличивает риск гепатотоксичности.

Усиление побочных реакций может иметь место в случае недавнего или сопутствующего применения гепатотоксичных или гематотоксичных препаратов, главный метаболит лефлуномида терифлуномид угнетает активность цитохрома P450 2C9.



Метотрексат

Метотрексат — цитостатический препарат из группы антиметаболитов, антагонистов фолиевой кислоты. Оказывает выраженное иммуносупрессивное действие даже в относительно низких дозах, не обладающих заметной гематологической токсичностью.

Фармакокинетика

После приема внутрь в дозе 30 мг/м² и ниже быстро и полностью всасывается из ЖКТ (биодоступность около 60%). C_{\max} достигается через 1–2 ч при пероральном и через 30–60 мин при в/м введении. Прием с пищей замедляет время, необходимое для достижения C_{\max} , примерно на 30 мин, но уровень абсорбции и биодоступность не меняются.

После в/в введения быстро распределяется в пределах объема, эквивалентного общему объему жидкостей организма. 50–60% циркулирующего в сосудистом русле метотрексата связано с белками (главным образом с альбумином).

Метаболизируется в клетках печени и других клетках с образованием полиглутаматов. Конечный $T_{1/2}$ дозозависимый и составляет 3–10 ч при введении низких и 8–15 ч — высоких доз метотрексата. 80–90% в/в введенной дозы выводится почками в неизмененном виде путем клубочковой фильтрации и активной канальцевой секреции в течение 24 ч, и менее 10% — с желчью.

Применение вещества Метотрексат

Хорионкарцинома матки, острый лимфолейкоз, опухоли ЦНС, рак молочной железы, рак головы и шеи, рак легких, мочевого пузыря, желудка; болезнь Ходжкина, неходжкинская лимфома, ретинобластома, остеосаркома, саркома Юинга, саркома мягких тканей; рефрактерный псориаз, ревматоидный артрит.

Назначают в дозе 15 мг/м²/неделю подкожно

Побочные действия вещества Метотрексат

Со стороны нервной системы и органов чувств: энцефалопатия, головокружение, головная боль, нарушение зрения, сонливость, афазия, боль в области спины.

Со стороны сердечно-сосудистой системы (кроветворение, гемостаз): анемия, лейкопения, тромбоцитопения, нейтропения. — интерстициальный пневмонит, фиброз легких, обострение легочных инфекций.

Со стороны органов ЖКТ: гингивит, фарингит, язвенный стоматит, анорексия, тошнота, рвота, диарея, затрудненное глотание, мелена.

Со стороны мочеполовой системы: цистит, нефропатия, азотемия.

Со стороны кожных покровов: кожная эритема, зуд.

Аллергические реакции: лихорадка, озноб, сыпь, крапивница, анафилаксия.

Противопоказания

Гиперчувствительность, иммунодефицит, анемия (в т.ч. гипо- и апластическая), лейкопения, тромбоцитопения, лейкоз с геморрагическим синдромом, печеночная или почечная недостаточность.

Взаимодействие

Усиленному и пролонгированному действию метотрексата, приводящему к интоксикации, способствует одновременное применение НПВС, барбитуратов, сульфаниламидов, кортикостероидов, тетрациклинов. Фолиевая кислота и ее производные снижают эффективность. Усиливает действие непрямых антикоагулянтов (производные кумарина или индандиона) и повышает риск кровотечений. Препараты группы пенициллина снижают почечный клиренс метотрексата. При одновременном применении метотрексата и аспарагиназы возможно блокирование действия метотрексата. Неомицин (для приема внутрь) может снижать всасывание метотрексата.

