

Имуносупресивті препараттар

Орындаған ; Медеуова П Ж

Топ;703-1к

- Имуносупресивті препараттар-бұл түрлі фармакологиялық группанын препараттары, бұл дәрілерді ауыр гиперимунды аулулар және бүйрек трансплантациясы кезінде , созылмалы ГН, , амилайдоз және этиологиясы белгіссіз қабыну процесі кезінде қолданады.

Классификациясы.

- 1. Глюкокортикостероидтар.
- 2. Циклоспарин А.
- 3. Цитостатиктер.
 - а. Алкилирующие- Миелосан, Циклофосфан.
 - б. Антиметоболиттер- азатиоприн, меркантопурин.
 - в. Бірқатар антибиотиктер- актиномицин.
 - г. Л- аспарагиназа ферменті.
- 4. 4- аминохинолин туындысы –хингамин, гидроксихлорохин.
- 5. Алтын препараттар –кризанол. Солгонал, ауротиоглюкоза, ауринофрин.
- 6. Микофоловой қышқылы- целсепт.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйелік пайдалануға арналған кортикостероидтар.

Глюкокортикостероидтар. Преднизолон.

- ***Фармакокинетикасы***

- Плазмадағы ең жоғары концентрациясы енгізгеннен кейін бірнеше минуттан соң қан білінеді. Жартылай шығарылу кезеңі 3 сағатқа жуықты құрайды. Плазмада преднизолонның үлкен бөлігі транскортинмен (кортизол байланыстырушы глобулинмен) байланысады. Негізінен бауырда метаболизденеді. Препараттың 20%-ы өзгермеген күйінде несеппен шығарылады.

Фармакодинамикасы

- Синтетикалық глюкокортикостероидтық препарат. Қабынуға қарсы, аллергияға қарсы, иммуносупрессиялық, антиэкссудативтік және қышынуға қарсы әсері бар. Катаболизмдік әсер береді, қанда глюкоза деңгейін арттырады, май тінінің қайта таралуын туындатады. Адренокортикотроптық гормонның (АКТГ) және екінші рет – глюкокортикостероидтардың (ГКС) бүйрекүсті бездерімен синтезін және секрециясын тежейді.

- Қолданылуы
- дәнекер тіннің жүйелік ауруларында (жүйелік қызыл жегі, түйінді периартерит)
- ревматизмдік қызбада, ревматоидтық артритте
- дерматомиозитте және полимиозитте
- жүйелік васкулитте, миокардитте
- Аддисон ауруында
- бүйрекүсті безі қыртысының жедел жеткіліксіздігінде
- адреногенитальді синдромда
- бронх демікпесінде, демікпелік статуста
- сарысу құю ауруында, есекжемде, аллергиялық ринитте, аллергиялық конъюнктивитте, Квинке ісінуінде, анафилаксиялық шокта
- гепатитте, бауыр комасында
- гипогликемиялық жай-күйде
- табиғаты аутоиммундық бүйрек ауруларында
- агранулоцитозда, лейкозда, тромбоцитопениялық пурпурада, гемолиздік анемияда
- Ходжкин ауруында
- күлбіреуікте, экземада, эксфолиативті дерматитте, псориазда, Лайэлл эпидермолизисінде
- симпатикалық офтальмияда, ірінді емес кератитте, иритте, иридоциклитте, увеитте, хореоидитте
- *педиатрияда*: жедел ревматизмде, кіші хорейда, бронх демікпесінің ауыр түрлерінде, нефроздық синдромда

Жағымсыз әсерлері

- Жиі ($>1/100$, $<1/10$); сирек ($>1/10000$, $<1/1000$); өте сирек ($<1/10000$). Жалпы алғанда, гипоталамус–гипофиз-бүйрекүсті бездері жүйесінің супрессиясын қоса, болжамды жағымсыз әсерлердің даму жиілігі дозаға, тағайындау уақытына және емдеу ұзақтығына байланысты. Жағымсыз әсерлер қаншалықты мүмкін болатын ең аз кезең ішінде тиімді ең төмен дозаны қолдануды барынша азайтуға әкелуі мүмкін.
- *Жиі:*
- тәбеттің жоғарлауы
- бас ауыру, күйгелектік, мазасыздық
- инфекцияларға қарсылықтың төмендеуі
- жаралардың баяу жазылуы
- қанда қант деңгейінің мардымсыз жоғарылауы
- инъекция жасалған жердің немесе оның айналасының жансыздануы, ауыруы немесе шаншуы
- *Сирек:*

Циклоспорин А

- *Фармакодинамикасы*
- Циклоспорин (Циклоспорин А ретінде белгілі) 11 амин қышқылынан тұратын циклдік полипептид болып табылады. Циклоспорин күшті әсер ететін иммуносупрессивті препарат болып табылады, ол тері, жүрек, бүйрек, ұйқы безі, сүйек кемігі, аш ішек, өкпенің аллогенді трансплантаттарының өмір сүру уақытын арттырады.
- Жануарларға жүргізілген зерттеулер циклоспориннің реакция арқылы жасушалардың дамуын тежейтінін көрсетті. Циклоспорин жасуша циклінің G₀ немесе G₁ фазасында тыныштық калпында лимфоциттерді бөгейді, сондай-ақ лимфокиндер өнімін тежейді және соның ішінде интерлейкин 2 (Т, СТGF жасушалардың өсу факторы) босатады. Циклоспорин лимфоциттерге спецификалық және қайтымды әсер етеді. Циклоспорин гемопоэзді бәсеңдетпейді және фагоцитарлық жасушалар функциясына әсер етпейді.

Фармакокинетикасы

- *Сіңуі*
- Пероральді қолданғаннан кейін циклоспорин толық сіңірілмейді. Циклоспориннің сіңірілу дәрежесі пациенттің жеке ерекшеліктеріне, пациенттердің популяциясына байланысты. Пероральді қабылдағаннан кейін қан плазмасындағы шектік концентрациясына 1,5-2,0 сағат аралығында жетеді.
- *Таралуы*
- Циклоспорин негізінен қан арнасынан тыс жерге таралады. Қаннан плазмадағы препараттың 33-47%; лимфоциттерде 4 - 9%, гранулоциттерде 5 - 12%, эритроциттерде 41 - 58% байқалған. Плазмада циклоспориннің 90%-ға жуығы ақуыздармен, көбінесе липопротеиндермен байланысады.
- *Метаболизмі*
- Циклоспорин айтарлықтай дәрежеде биоөзгеріске ұшырайды, соның нәтижесінде шамамен 15 метаболит түзіледі.
- *Шығарылуы*
- Препарат негізінен өтпен және енгізілген пероральді дозаның тек 6%-ы несеппен шығарылады (өзгермеген күйде тек 0,1% шығарылады). Циклоспориннің жартылай шығарылу кезеңі өте ауытқымалы, бұл қолданылатын анықтау әдісіне және науқастардың тексерілетін контингентіне байланысты. $T_{1/2}$ мәні 6,3 - 20,4 сағ.

Қолданылуы

- *Ауқымды ағзалар трансплантациясында*
- - бүйрек, бауыр, өкпе, ұйқы безі, жүректің аллогенді трансплантатының, сондай-ақ біріктірілген жүрек-өкпе трансплантатының қабылданбай ажырауының профилактикасында
- - бұрын басқа иммунодепрессанттар қабылдаған пациенттерде трансплантаттың қабылданбай ажырауын емдеуде
- *Сүйек кемігінің трансплантациясы және апластикалық анемияда*
- - Сүйек кемігі трансплантациясынан кейін трансплантаттың қабылданбай ажырауын болдырмау және БТПХ профилактикасында.
- *Трансплантациямен байланысты емес көрсетілімдер*

Жағымсыз әсерлері

- Жағымсыз әсерлер олардың туындау жиілігіне байланысты келтірілген.
- *Өте жиі* ($\geq 1/10$):
- анорексия, гипергликемия
- тремор, бас ауыруы
- артериялық гипертензия
- жүрек айнуы, құсу, іштегі жайсыздық, диарея, қызылиек гиперплазиясы
- гирсутизм
- бүйрек функциясының бұзылуы
- *Жиі* ($\geq 1/100$ -ден $<1/10$ дейін):
- лейкопения
- құрысулар, парестезия
- ысынулар
- пептидтік ойық жара
- гепатоциттылық
- акне, бөртпе
- қызба, ісінулер

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- - циклоспоринге немесе қосымша заттардың кез келгеніне аса жоғары сезімталдық
- - бүйрек және/немесе бауыр функциясының бұзылулары
- - емге жауап бермейтін артериялық гипертония
- - ауыр инфекциялық аурулар
- - қатерлі жаңа түзілімдер (тері түзілімдерін қоспағанда)
- - 18 жасқа дейінгі балалар
- - лактация кезеңі
- - бозентанмен, дабигатранмен, алискиренмен және шайқураймен біріктіру

Циклофосфамид.

- Фармакотерапиялық тобы
- Ісікке қарсы препараттар. Алкилдеуші препараттар. Азот тәрізді иприт туындылары. Циклофосфамид.

Фармакокинетикасы

- Циклофосфамид алкилдеуші метаболиттерді (4-ОН циклофосфамид және алкофосфамид) түзе отырып, микросомалық оксидазалық жүйе әсерімен негізінен бауырда метаболизденеді, олардың бір бөлігі белсенді емес метаболиттерге дейін ары қарайғы өзгеріске ұшырайды, екінші бөлігі жасушаларға тасымалданады, онда фосфатазалардың әсерімен цитоуытты әсерге ие метаболиттерге айналады. Плазмада метаболиттер концентрациясы көктамыр ішіне енгізгеннен кейін 2-3 сағаттан кейін ең жоғары шегіне жетеді. Өзгермеген препараттың қан плазмасы ақуыздарымен байланысы елеусіз (12-14%), бірақ кейбір метаболиттер 60%-дан артық байланысады. Шектеулі дәрежеде гематоэнцефалдық бөгет арқылы өтеді.
- Циклофосфамид негізінен метаболиттер түрінде организмнен бүйрек арқылы шығарылады, алайда енгізілген дозаның 5-тен 25%-ға дейіні өзгермеген күйде несеппен, сондай-ақ өтпен шығарылады.
- Жартылай шығарылу кезеңі 3-12 сағатты құрайды.

Фармакодинамикасы

- Циклофосфан-ЛЭНС тез еритін иприттің азоттық аналогтарына химиялық тұрғыдан жақын алкилдеуші цитостатикалық препарат болып табылады.
- Әсер ету механизміне ДНҚ және РНҚ жіпшелерінің арасында көлденең тігістердің түзілуі, сондай-ақ ақуыз синтезінің тежелуі кіреді деп болжануда.

Қолданылуы

- - жедел лимфобласттық және созылмалы лимфолейкозда
- - лимфогранулематозда, ходжиндік емес лимфомаларда, көптеген миеломада
- - сүт безі обырында, аталық без обырында
- - нейробластомада, ретинобластомада
- - өкпенің ұсақ жасушалық обырында
- - жатыр мойны мен денесінің обырында
- - герминогенді ісіктерде
- - қуық обырында
- - қуық асты безінің обырында
- - жұмсақ тіндер саркомасында, ретикулосаркомасында, Юинг саркомасында
- - Вильмс ісіктерінде
- Циклофосфан-ЛЭНС тез еритін иммуносупрессиялық дәрі ретінде аутоиммундық аурулар (ревматоидты артрит, псориаздық артрит, коллагеноздер, аутоиммундық гемолитикалық анемия, нефроздық синдром) үдегенде және трансплантат ажырауының реакциясын бәсеңдету үшін қолданылады.

Жағымсыз әсерлері

- - лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения немесе анемия көріністі түрде дамиды
- - жүрек айну, құсу, анорексия, сирек стоматит, жайсыздық немесе абдоминальді аумақтың ауыруы, диарея немесе іш қату
- Геморрагиялық колиттің, сарғаюдың дамуы туралы жекелей хабарламалар бар.
- - трансаминазалар, сілтілік фосфатаза, қан сарысуындағы билирубин деңгейінің жоғарылауында көрінетін бауыр функциясының бұзылуы
- - алопеция, терідегі бөртпе, тері пигментациясы және тырнақтың өзгеруі байқалады
- - геморрагиялық уретрит/цистит, бүйрек өзекшелерінің некрозы (сирек жағдайларда бұл жағдай ауыр сипат алуы және, тіптен, өлімге әкелуі мүмкін). Сонымен қатар, кейде циститпен бірге немесе онсыз кең сипат алған қуық фиброзы дамуы мүмкін.

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- - циклофосфамидке немесе препараттың кез келген басқа компонентіне жоғары сезімталдық
- - ауыр жұқпалар
- - сүйек кемігі функциясының айқын бұзылуы (лейкопенияны, тромбоцитопенияны, айқын анемияны қоса)
- - цистит
- - несеп шығарудың кідіруі
- - жүктілік және бала емізу кезеңі
- - кахексия
- - аурудың терминальді сатылары
- *Сақтықпен:* жүректің, бауырдың және бүйректің ауыр ауруларында, адреналэктомияда, подаграда (сыртартқысында), нефроуролитиазда, алдыңғы сәулелік немесе химиялық емдегі сүйек кемігінің ісік жасушаларымен инфильтрациялануы.

- Жүктілік кезінде иммуносупрессивті терапия.
- Азатиоприн жүктілік кезінде қарсы көрсетіледі.
- преднизалон . Циклоспарин бақылаумен беріледі.

- Основу нефропротективной терапии составляют препараты, блокирующие ренинангиотензиновую систему (РАС) – ингибиторы АПФ и блокаторы ангиотензиновых рецепторов (сартаны)



- **Эффективные средства лечения**
 - артериальной гипертонии
 - сердечной недостаточности
 - постинфарктного кардиосклероза
 - диабетической нефропатии
 - «недиабетических» болезней почек с выраженной протеинурией
- Уменьшают протеинурию и сохраняют функцию почек
- Тормозят прогрессирование атеросклероза
- Снижают риск сердечно-сосудистых катастроф и смертность



- При неправильном применении могут вызывать тяжелые осложнения:
 - резкое снижение СКФ
 - повышение калия
 - резкое падение артериального давления
- Риск осложнений наиболее высок у пожилых, страдающих нарушением функции почек и сахарным диабетом, т.е. в тех случаях, когда имеются прямые показания к их применению

Оптимальные комбинации препаратов, снижающих АД, при ХБП в разных клинических ситуациях



Нефропротективные методы не должны применяться при

- Острой почечной недостаточности (ОПН) и хронической терминальной почечной недостаточности, когда единственным жизнеобеспечивающим методом лечения является **заместительная почечная терапия.**
- Диффузных заболеваниях почек высокой активности (первичные и вторичные быстро прогрессирующие нефриты, острый лекарственный тубулоинтерстициальный нефрит), когда показаны **высокие дозы глюкокортикостероидов и цитостатиков, плазмаферез.**

Выбор комбинации нефропротекторов в зависимости от формы и стадии ХБП

Формы и стадии ХБП	Нефропротективные препараты			
	Метаболические	Диуретики	Антиадренергические	Гиполипидемические
МС, ИНСД в 1–2 стадии ХБП	Метформин, глитазоны, аллопуринол	Индапамид, низкие дозы тиазидов	Липофильные иАПФ	Фибраты
МС, ИНСД в 2–3 стадии ХБП	Аллопуринол низкие дозы, эпозтин, препараты железа	Индапамид, низкие дозы тиазидов	Липофильные иАПФ, при неэффективности: БРА + АК, БРА + алискирен	Статины гидрофильные
ДН в 3–4 стадии ХБП	Препараты железа, эпозтин, парикальцитол	Индапамид, фуросемид	Периндоприл, эналаприл, трандолаприл + верапамил, валсартан + амлодипин, при тяжелой АГ добавить БАБ или карведилол (алискирен)	Статины гидрофильные
IgA-нефрит, мембранозный нефрит в 3–4 стадии ХБП	Эпозтин, препараты железа, парикальцитол	Индапамид, фуросемид	Рамиприл, телмисартан + амлодипин, при злокачественной АГ добавить БАБ, алискирен или карведилол, альфа-блокаторы	Статины фибраты
ГБ во 2–3 стадии ХБП	Аллопуринол низкие дозы, препараты железа	Тиазиды, индапамид	Амлодипин, при тяжелой АГ: АК + иАПФ, АК + БРА + БАБ	Статины
ХБП 2–3 стадии с АГ и с прогрессирующей КМП	Препараты железа, эпозтин, парикальцитол	Фуросемид, торасемид, спиронолактоны	АК + иАПФ (БРА) + БАБ АК + карведилол	
ХБП 2–3 стадии с коронарным, церебральным атеросклерозом	Препараты железа, эпозтин, антиагреганты	Индапамид, фуросемид	Каптоприл, зофеноприл, при неэффективности — БРА + АК АК + БАБ или карведилол	Статины

1. Зәр айдайтын заттар негізінен ағзадан судың артық молшерін және әртүрлі себепті ісінулерді қайтаруға арналған. Оларды АҚ томендету үшін де қолданылады. Зәр айдайтын заттармен диурездің жоғарылауы олардың зәр түзілуіне әсер етуіне байланысты. 3 үрдістен турады: 1. Сүзілу. 2. Реабсорбция. 3. Секреция.

ЖІКТЕЛУЛЕРІ:

1. Салуретиктер (бүйрек каналдарының эпителиінің қызметіне әсер ететін заттар):

а) Дистальді каналдың бастапқы бөлігіне күрделі түрде әсер етуші заттар.

- бензотиадиазепин туындылары (тиазидтер)

– *гидрохлортиазид* (дихлортиазид, гипотиазид),
циклопентиазид (циклометиазид).

- тиазид тәрізді диуретиктер - *хлорталидон* (гигротон, оксодолин), *клопамид* (бринальдикс).

б) Генле ілмегінің өрлеуші бөлігінің толық сегментіне күрделі түрде әсер етуші заттар. (ілмектік диуретиктер)
– *фуросемид* (лазикс), буметанид (буфенокс) и Этакрин қышқылы (урегит).

- 2. Калий сақтаушы диуретиктер. Дистальды каналдың соңғы бөлігіне және жинақтаушы түтікшеге әсер етуші заттар:
- а/ Альдостерон антагонисті - спиронолактон (верошпирон, альдактон).
- б/ Птеридин туындысы - *триамтерен* (птерофон), *амилорид* (мидамор).

- 4. Басқа диуретиктер.
- а) Карбоангидраза ингибиторлары – *ацетазоламид* (диакарб, диамокс).
- б) Ксантин туындылары – аминофиллин (эуфиллин).
- в) Өсімдік қоспалы диуретиктер – *хофитол, лестинефрил, пилосурил*.
- г) Зәр айдағыш қасиеті бар дәрілік өсімдіктер: *арша жемісі, аюжидек (аю құлақ), қырықбуын танапы, итбүлдірген, қойбүлдірген, қайың бұтағы, ақжелкен, аскөк, кәктікен, бүйрек шайы*.

- Дихлотиазид (Гипотиазид, Гидрохлортиазид және т.б) Бұл Генле ілмегінде хлор иондарының реабсорбцияны нашарлатады. Карбоангидраза ферментін тежейді. Калий ионының секрециясын көбейтеді. Дихлотиазидтің әсері 30-60 минутан кейін басталып, 2 сағатта барынша жоғары әсеріне жетеді, жалпы ұзақтығы 8-12 сағат.
- Қолдану көрсеткіштері. Артериальды гипертензия басқа дәрілермен бірге, созылмалы жүрек жетіспеушілігі, әртүрлі генезді ісіну синдромы (портальды гипертензия, нефротикалық синдром), жүктілік уыттану (нефропатия, ісінулер, эклампсия), қантсыз диабет, глаукомада және т.б.
- Кері көрсеткіштері. Жоғары сезімталдық, қант диабетінің ауыр түрлері, бүйрек немесе бауыр жетіспеушілігі, гипонатриемия, гиперкальциемия, рефлексерлі гипокалиемия, симптоматикалық гиперурикемия, Аддисон ауруы, жүктілік I үш айда.
- Жанама әсерлері. Сұйықтық пен электролиттер тепе-тендігінің бұзылыстары, ауыздың құрғауы, шөлдеу, ішек-қарын бұзылыстары, әлсіздік, ұйқышылық, бастың ауруы, гипотензия, аритмия, гипокалиемия, гипомагниемия, гипонатриемия, гипохлоремиялық алкалоз, гиперкальциемия, гипергликемия, гиперурикемия, бөртпелер және т.б.

- Фуросемид (лазикс және т.б.). Айқын несеп айдағыш, натрийуретикалық, хлоруретикалық ықпал туғызады. Калия, кальция, магния экскрециясын жоғарлатады. Әсері Генле ілмегінің шығатын бөлімінде иондарының реабсорциясының тежелуіне байланысты, ал бұған керісінше бүйрекке қан келуі күшейеді. Препараттың әсері 3-4 мин кейін басталады және 1-2 сағатқа созылады.
- Қолдану көрсеткіштері. Созылмалы жүрек жетіспеушілігінің II-III дәрежесіндегі ісіну синдромы кезінде, бауыр циррозы, нефротиялық синдромда, жедел сол қарыншалық жүрек жетіспеушілігі, бас миының ісінуі, гипертониялық криз, ауыр артериальды гипертензия және т.б.
- Кері көрсеткіштері. Дәріге жоғарлы сезімталдық, жедел бүйрек жетіспеушілігі, бүйрек комасы, бауыр жетіспеушілігі және бауыр комасы, гипергликемиялық кома, несеп шығару жолдарының тастармен обструкция болуы, жедел гломерулонефрит, метралды стенозы, артериалды гипотензия, гипокалиемия, гиперурикемия, подагра және т. б. жедел жағдайлар.
- Жанама әсерлері. Гипокалиемия, гипергликемия, гиперурикемия, бастың айналуы, ауыздың құрғауы, шөлдеу, аритмия, потенцияның бұзылуы, тырусулар, жүрек айнуы, құсу, диарея, асқазан-ішек жолдарынан қан кету, бауыр қызыметінің бұзылуы, панкреатит, дерматит және т.б, бұзылыстар болуы мүмкін,

- 2. Калий мен магнийді сақтайтын диуретиктер.
- Спиронолактон (альдактон, верошпирон) альдостерон иондарының шығаруын азайтып, керісінше калий ионының секрециясын көбейтеді. Бұл дәрі альдостерон әсер ететін рецепторларды тежеп, зәрмен бірге, хлор және судың бөлінуіне жағдай жасап, калий секрециясын төмендетеді. Әсері 1-2 күнен кейін басталады, ұзақтығы 2-5 күнге созылады.
- **Қолдану көрсеткіштері.** Ісіну синдромы – бауыр циррозы, нефротиялық синдромда, жүктілік және ішкі кезіндегі ісінулерде, гипокалиемия, бірінші реттік гиперальдостеронизмы және артериалды гипертензия.
- **Кері көрсеткіштері.** Жоғары сезімталдық, қант диабеті, диабеттік нефропатия, метаболикалық ацидоз, етек кір циклының бұзылуында, сүт безінің үлкеюінде, Аддисон ауруы, бүйрек немесе бауыр жетіспеушілігі, гипонатриемия, гиперкальциемия, рефлектерлі гиперкалиемия, жүктілік I ұшайда, емшекпен емізуде.
- Жанама әсерлері. Бастың ауруы және айналуы, жүректің айнуы, іштің қатуы, диарея, гинекомастия, етек кір циклының бұзылуы, бедеулік, гиперкалиемия, гипонатриемия, гипохлоремиялық алкалоз, тромбоцитопения, фотосенсибилизация, жоғары сезімталдық және тері реакциялары

Қорытынды

- Медицина саласында диуретиктерді қолданудың маңызы өте үлкен, оларды жүрек қан тамыр жүйесінде, созылмалы бүйрек жеткіліксіз кезінде, әртүрлі ісіктерде қолданылады. Диуретиктерді көп қолданған жағдайда адам организмінде гипокалийемия, гипокальциемия т.б. жағымсыз әсерлер байқалады. Сол себептен бұл препараттарды көп қолдануға тиым салынады.