

Противовоспалительные и иммуностропные средства

ВОСПАЛЕНИЕ

- **Защитно-приспособительная реакция организма, направленная на локализацию, уничтожение или удаление из организма патогенного агента и характеризующаяся явлениями альтерации, экссудации и пролиферации**

Основные признаки воспаления



КОНТРОЛЬ

100 ДИИ

Брушен

(Контроль)

200 мг



ГАЛЕНИКА

БЕОГРАД, ЮГОСЛАВИЈА

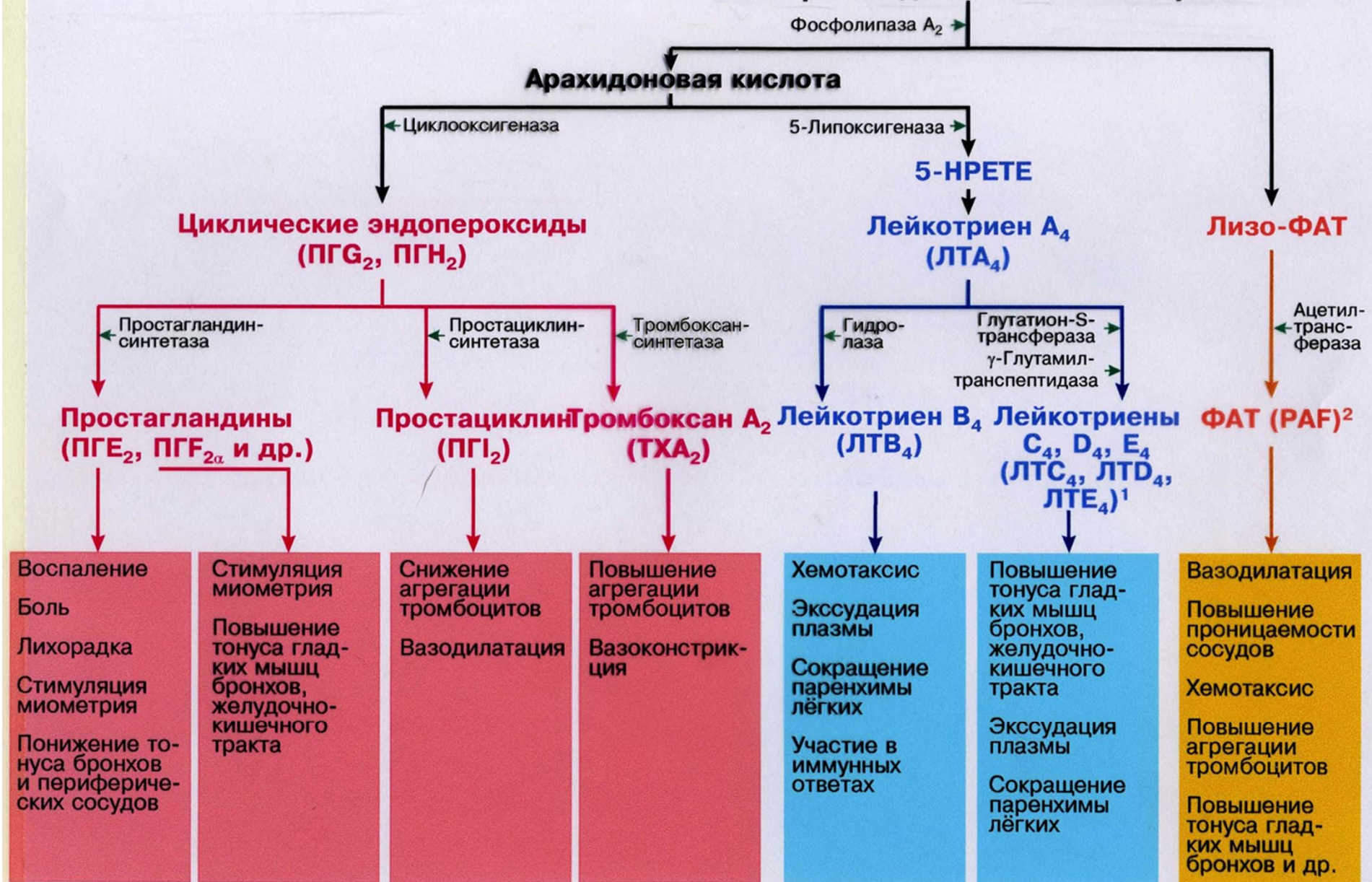


THE BOOTS COMPANY LTD.

NOTTINGHAM, ENGLAND



Фосфолипиды клеточной мембраны



¹Лейкотриены C₄, D₄ и E₄ являются основными биологическими компонентами MPC-A (SRS-A) - медленно реагирующей субстанции анафилаксии

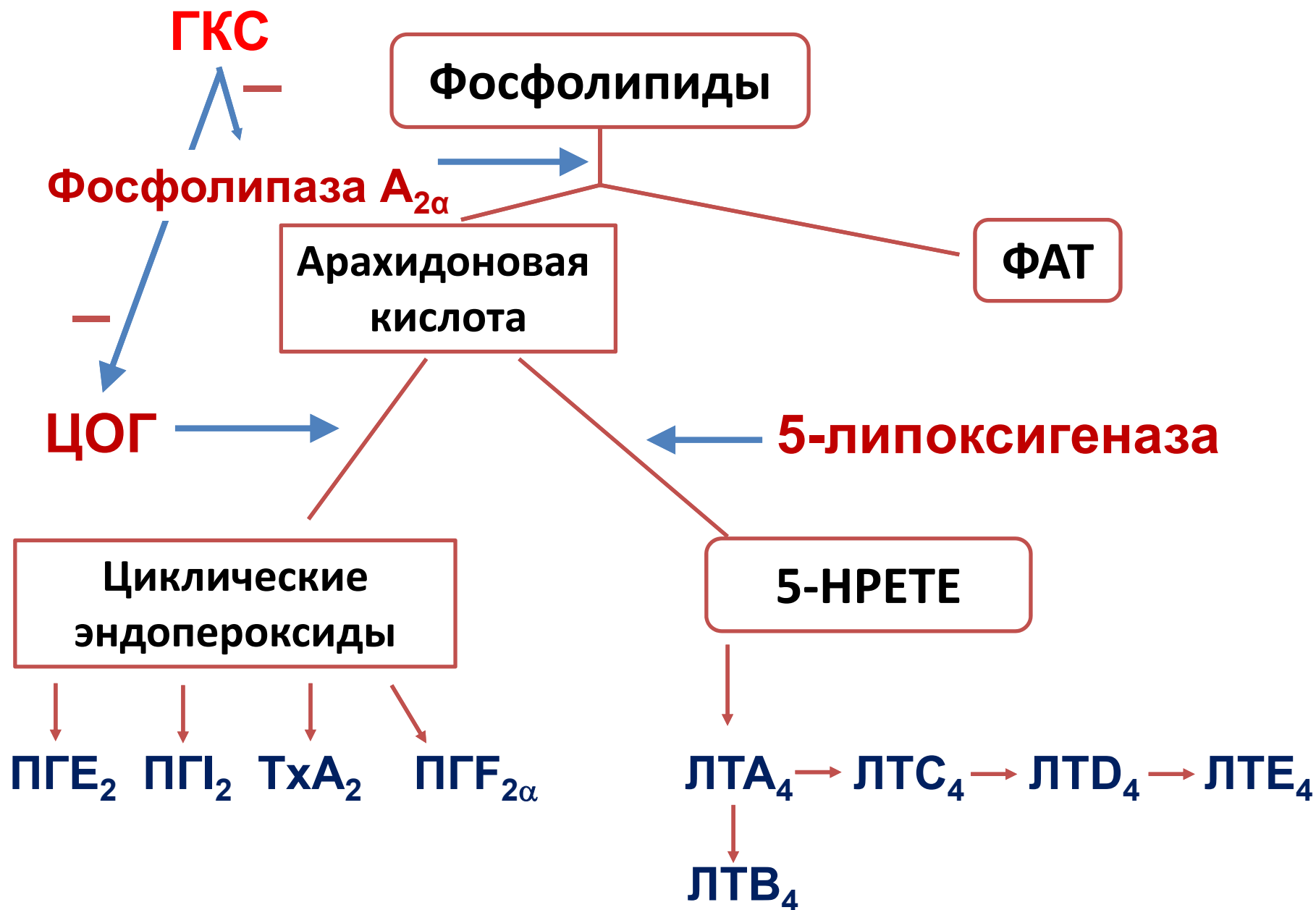
²ФАТ (РАF) - фактор, активирующий тромбоциты

ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА

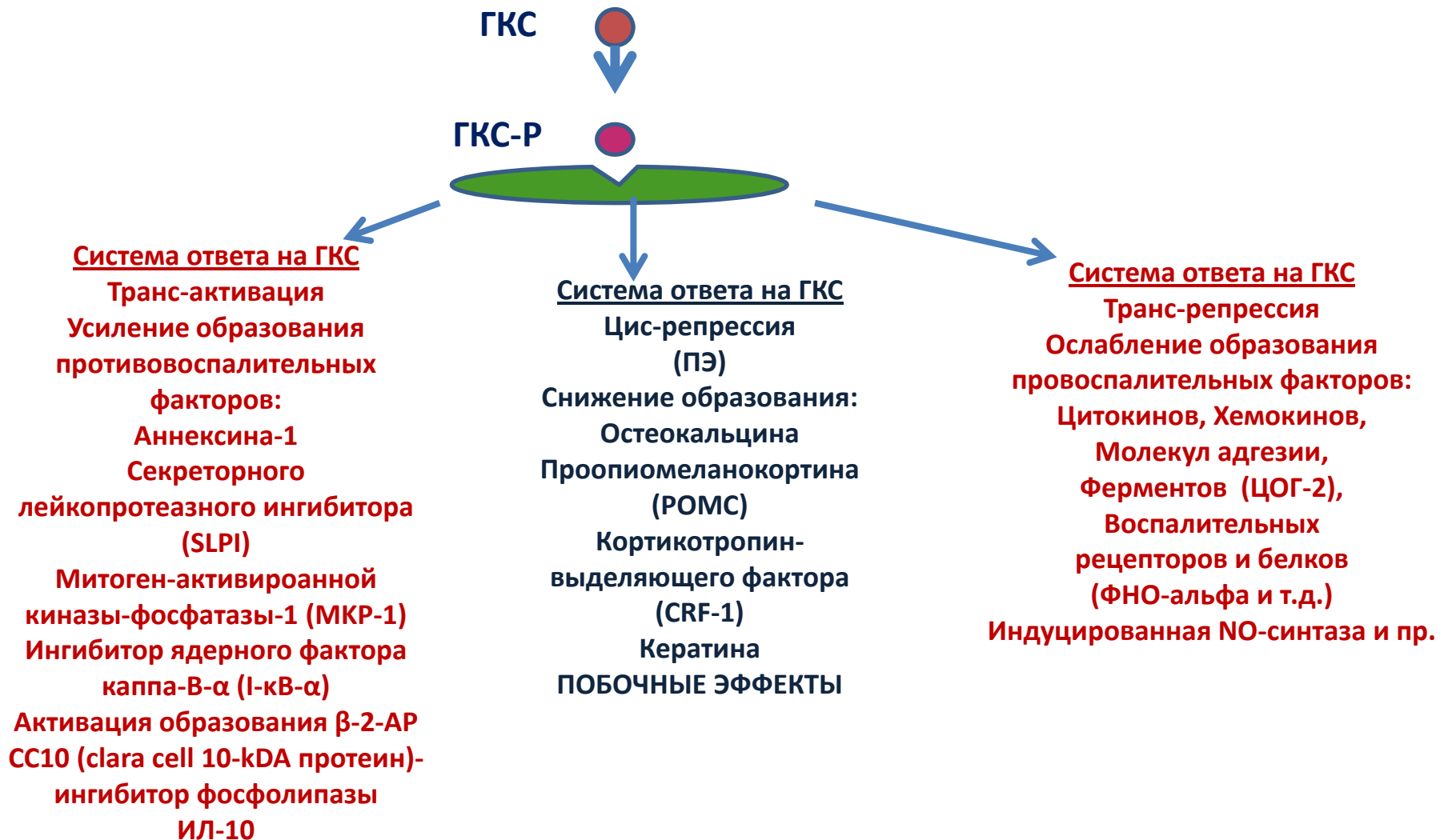
- **Стероидные противовоспалительные средства (ГКС)**
- **Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)**
- **Антиревматоидные лекарственные средства**

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (1)

- Препараты для «системного» применения (Преднизолон)
- Препараты для местного применения (Будесонид)



ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (принципы действия)



ГКС

- **Перемещаются в кровь за счет ГКС-связывающих глобулина или альбумина**
- **Проникают в клетки путем диффузии**
- **Метаболизируются в печени**

ГКС

Метаболическое действие

- Уменьшение захвата и утилизации Гл+увеличение глюконеогенеза – гипергликемия
- Усиление катаболизма белка, ослабление анаболических процессов
- Перераспределение жира

Регулирующее действие

- Уменьшение вазодилатации, снижение экстравазации плазмы
- При «остром» воспалении: снижение «привлечения» лейкоцитов и их активности
- При «хроническом» воспалении: уменьшение активности мононуклеарных клеток, снижение ангиогенеза

ЭФФЕКТЫ ГКС

Медиаторы воспаления

Уменьшение продукции простаноидов (за счет подавления экспрессии ЦОГ-2)

Ослабление образования ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-3, ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-альфа фактора адгезии клеток и т.д.

Снижение концентрации компонентов комплемента в плазме

Уменьшение выделения гистамина из ТК и базофилов

Ослабление продукции иммуноглобулинов (в т.ч. IgG)

Усиление синтеза противовоспалительных факторов: ИЛ-10, ИЛ-1 растворимого рецептора и аннексина-1

Глюкокортикостероиды снижают:

- **активность фосфолипазы $A_{2\alpha}$**
повышают синтез аннексина-1 (липокортин-1)
- **экспрессию гена ЦОГ-2,**
- **экспрессию генов молекул адгезии,**
- **активность макрофагов и нейтрофилов,**
- **дегрануляцию тучных клеток**

ЭФФЕКТЫ ГКС

Клетки воспаления

Снижение активации T_h

Ослабление клональной пролиферации Т-клеток

Угнетение процесса «переключения» сигнала от

T_h1 к T_h2

Торможение функции фибробластов, уменьшение
продукции коллагена и гликозаминогликанов

Подавление активности остеобластов и усиление –
остеокластов

Клеточные эффекты ГКС в ДП (1)

Влияние на клетки «воспаления»:

- Эозинофилы – ускорение апоптоза
- Т-лимфоциты – уменьшение продукции цитокинов, ослабление влияния на эозинофилы и тучные клетки
- Тучные клетки – уменьшение количества
- Макрофаги – уменьшение продукции цитокинов
- Дендритные клетки – уменьшение количества

Клеточные эффекты ГКС в ДП (2)

Влияние на структурные клетки:

Эпителиальные клетки – ослабление продукции цитокинов и медиаторов воспаления

Эндотелиальные клетки – ослабление экссудации

ГМЭ – уменьшение продукции цитокинов, увеличение плотности β_2 -АР

Секреторные клетки – уменьшение секреции слизи

«СИСТЕМНЫЕ» ГКС

- Короткого действия (8-12 ч):

Гидрокортизон

- Средней продолжительности действия (12-36 ч):

Преднизолон

Метилпреднизолон,

Триамцинолон

- Длительного действия (36-72 ч)

Дексаметазон

Бетаметазон

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ

Препараты	П/восп.	Задержка Na ⁺
Гидрокортизон*	1	1
Преднизолон	4	0,8
Метилпреднизолон	5	0,5
Триамцинолон	5	0
Бетаметазон	30	0
Дексаметазон	30	0

* Противовоспалительная активность и способность «задерживать» ионы натрия приняты за 1

Побочные эффекты «системных» ГКС

- Изъязвление слизистой оболочки на разных уровнях ЖКТ
- Вторичный иммунодефицит – ослабление устойчивости
- Остеопороз
- Вторичный гиперальдостеронизм
- Изменения деятельности ЦНС
- Катаракта, глаукома
- Повышение внутричерепного давления
- «Стероидный» диабет
- Перераспределение жира
- Ускоренный распад белка
- Нейтрофилез
- Атрофия надпочечников (!)

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (2)

Для местного применения

- «Ингаляционные» ГКС:

Будесонид, Беклометазон, Флутиказон,
Мометазон, Флунизолид

- Кожа, слизистые оболочки:

Флуоцинолон, Флуметазон, Будесонид

ГКС для ингаляционного применения

- **Короткого действия**
 - **Бекламетазона дипропионат (Бекотид)**
- **Длительного действия**
 - **Будесонид (Бенакорт, Пульмикорт)**
 - **Флутиказона пропионат (Фликсотид)**
 - **Мометазона фураат (Назонекс)**

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГКС

Препараты	Активность
Флутиказон*	1
Будесонид	0,78
Беклометазон	0,59
Мометазон	1
Флунизолид	2

*Активность флутиказона принята за 1

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГКС

При ингаляционном применении:

- **Грибковые поражения полости рта, ротоглотки, перфорация носовой перегородки**
- **Дисфония**
- **Кашель**

При накожном применении:

- **Атрофия кожи**

ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ (3)

«Диссоциированные» ГКС:

- Преимущественное влияние (угнетение) на синтез провоспалительных цитокинов

Нитро-ГКС:

- **НО-преднизолон, НО-гидрокортизон**

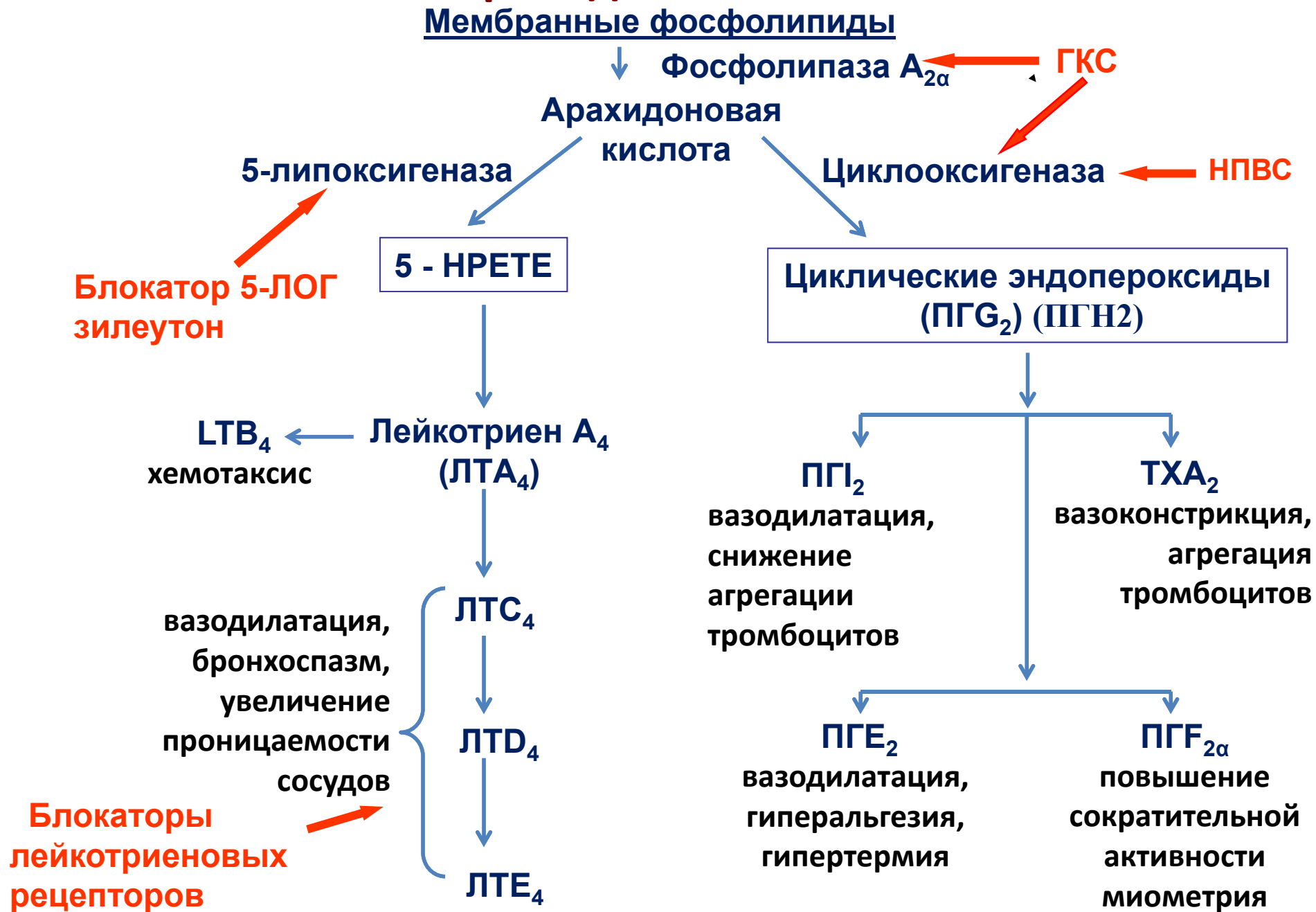
«Мягкие» ГКС

- **Циклесонид**

Циклесонид

- Низкая биодоступность (при попадании в ЖКТ)
- Высокие показатели связывания с белками крови
- «Быстрый» клиренс (ДП)
- Превращается (при участии эстераз) в дезизо-бутирил-Циклесонид, обладающий высоким аффинитетом к ГКС-Р (в 12 раз выше, чем у дексаметазона)
- Назначают ингаляционно 1 раз в сутки
- Не изменяет уровень эндогенных ГКС в крови(!)

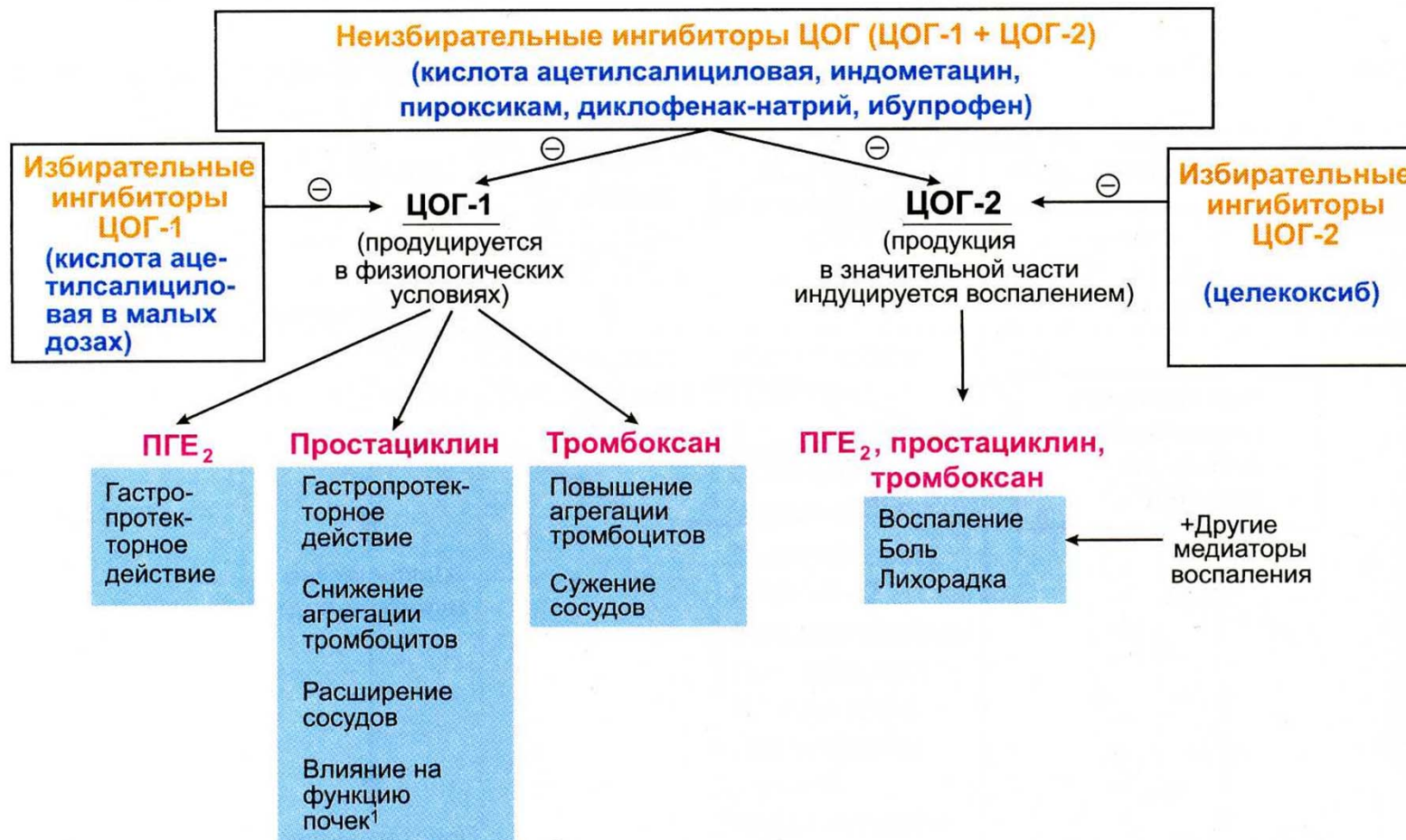
Роль метаболизма арахидоновой кислоты в воспалении



ЭФФЕКТЫ НПВС

- **Противовоспалительный**
- **Анальгетический (устранение активации периферических болевых рецепторов ПГЕ-2 и простаглицлином, уменьшение механического воздействия)**
- **Жаропонижающий (уменьшение образования ПГЕ-2 в центре терморегуляции – последующее возрастание теплоотдачи)**

ИНГИБИТОРЫ ЦИКЛООКСИГЕНАЗЫ (ЦОГ)



¹ Повышение почечного кровотока, уменьшение реабсорбции Na⁺ и воды.

Кислота ацетилсалициловая

- **Избирательное влияние на ЦОГ-1 в дозах до 300 мг (0,3) в сутки**
- **Выраженный антиагрегантный эффект (уменьшение образования тромбосана)**

Неизбирательные ингибиторы ЦОГ

Препараты	Ингибирующая активность	
	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Кислота ацетилсалициловая	++	+/-
Диклофенак натрий	++	++
Ибупрофен	++	++
Индометацин	++	++

Побочные эффекты НПВС

- Поражение эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки
- Снижение агрегации тромбоцитов
- Нарушения функции почек
- Повышение тонуса бронхов
- Снижение сократительной активности миометрия и сперматогенеза
- Гематотоксичность
- Реакции гиперчувствительности
- Ослабление активности хондроцитов

ОСТРЫЕ ЭРРОЗИИ И ЯЗВЫ ЖЕЛУДКА



Роль метаболизма арахидоновой кислоты в воспалении

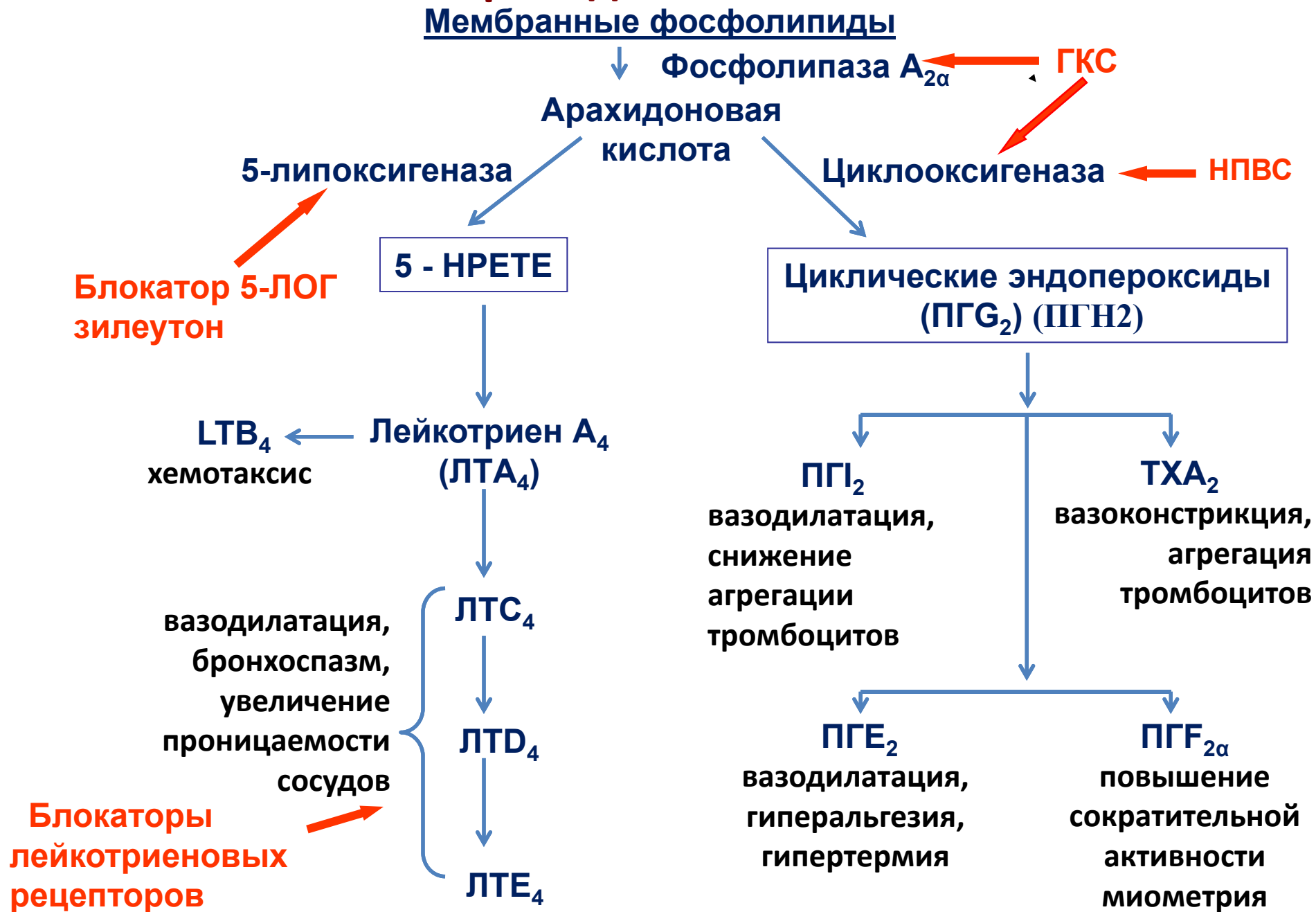
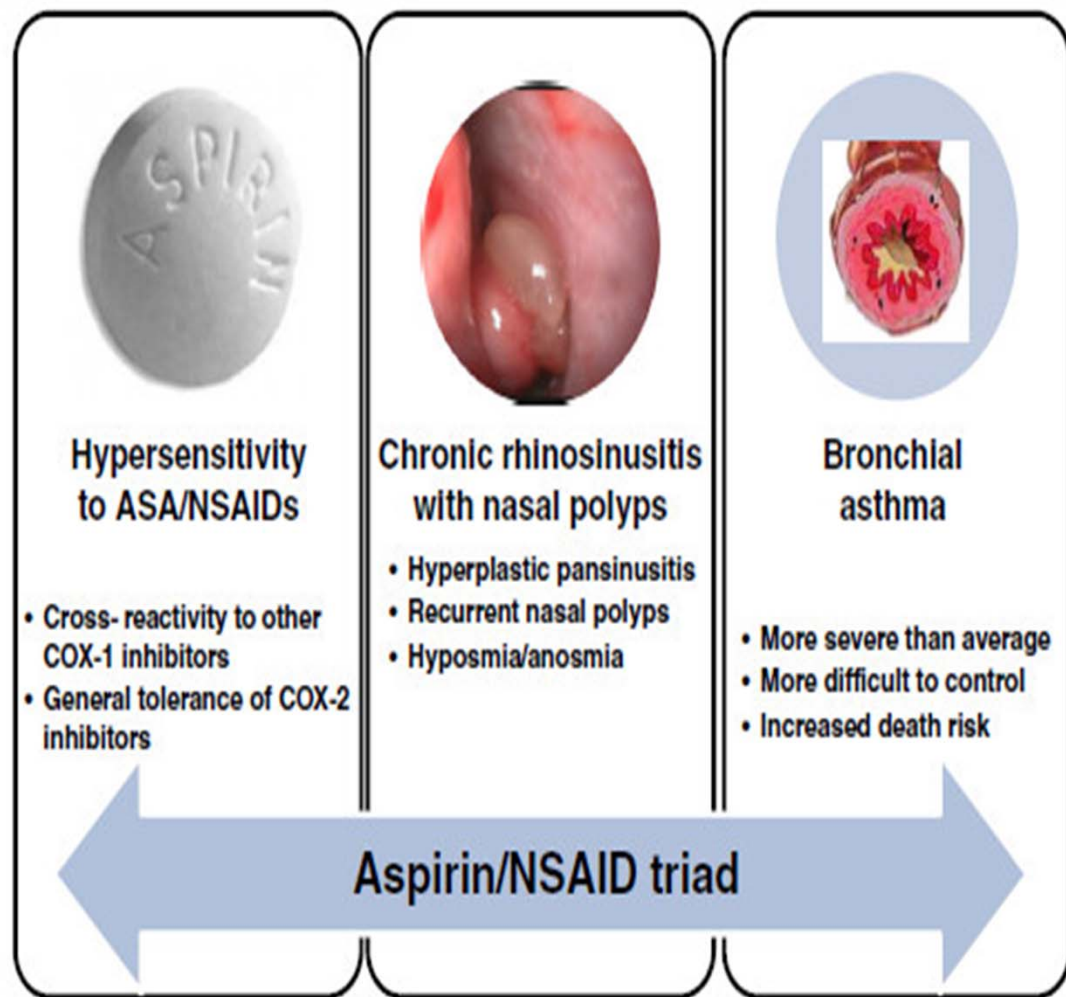
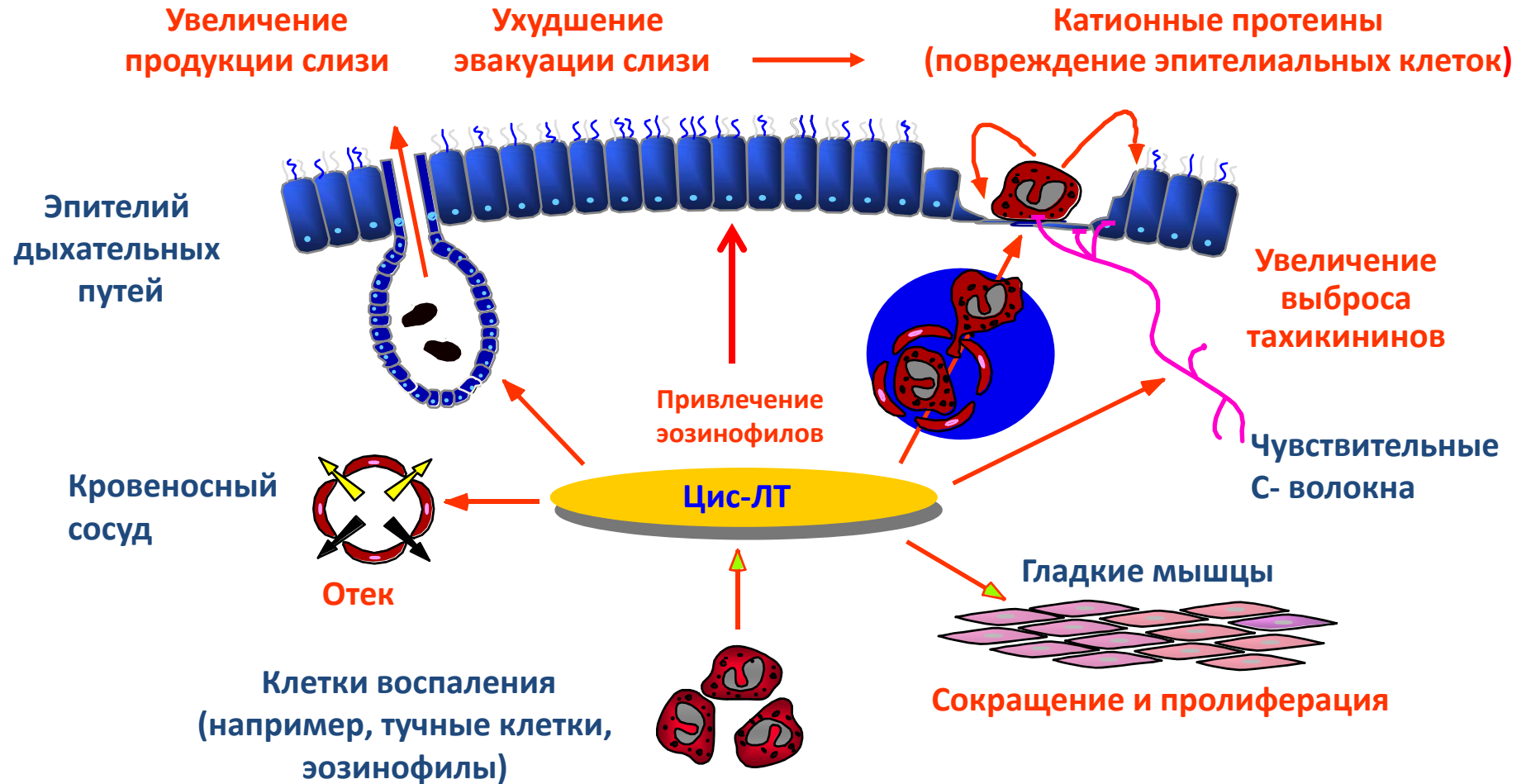


Fig. 1 Clinical characteristics of NSAID exacerbated respiratory disease (modified from M.L .Kowalski, S. Bavbek, Aspirin Exacerbated Respiratory Disease, in Global Atlas of Asthma, Eds. C.A. Akdis, I. Agache, pp 92-94, EAACI 2013)



Эффекты цис-лейкотриенов



Антагонисты лейкотриенов (блокаторы ЛТ-Р)

- **Монтелукаст**
- **Зафирлукаст**
- **Пранлукаст (в Российской Федерации не зарегистрирован)**

Избирательные ингибиторы ЦОГ-2

- Мелоксикам
- Целекоксиб

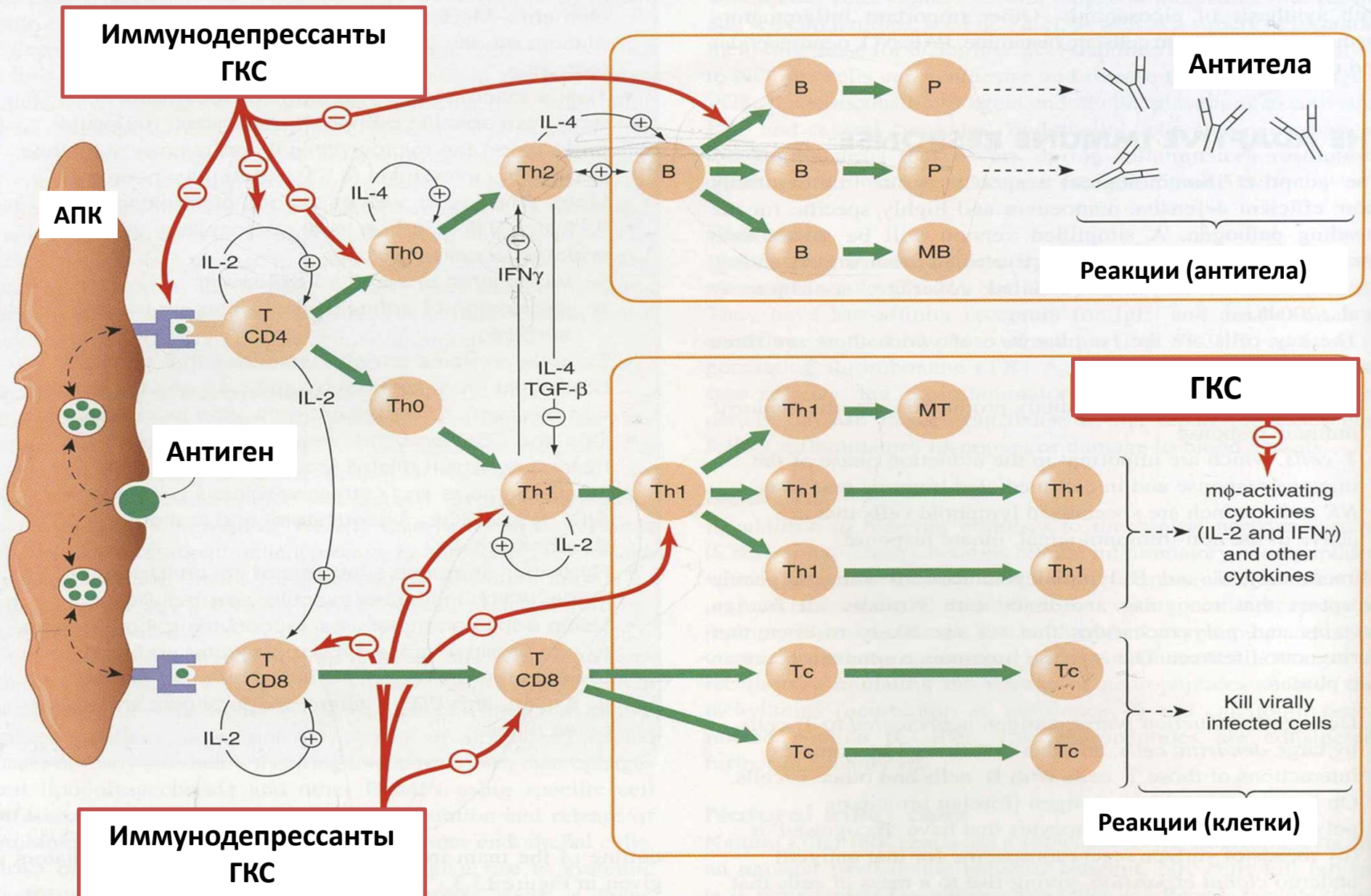
ПЭ: вероятная возможность развития тромбозов коронарных и мозговых сосудов, эмбриотоксическое действие

Фаза индукции

Эффекторная фаза

Презентация антигена

Клональная экспансия



КЛАССИФИКАЦИЯ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ

1. Цитотоксические средства
(алкилирующие средства, антиметаболиты)
2. Препараты ГКС (ингибиторы экспрессии генов)
3. Антибиотики с иммунодепрессивной активностью
(специфические ингибиторы реакций, опосредуемых Т-лимфоцитами)
4. Избирательные ингибиторы цитокинов
Антитела к ФНО-альфа (**Инфликсимаб**)
 - Препараты поликлональных антител (**Тимоглобулин**)
 - Препараты моноклональных антител (**Базиликсимаб, Муромонаб**)

ЦИТОТОКСИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

- Алкилирующие средства: **Циклофосфамид**
- Антиметаболиты: **Азатиоприн, Метотрексат, Лефлуномид**

Показания к применению

1. Противоопухолевая химиотерапия **Циклофосфамид, Метотрексат**
2. Пересадка органов для предупреждения реакции отторжения трансплантата
3. Аутоиммунные заболевания

Побочные эффекты

1. Угнетение пролиферации Т- и В-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов – вторичный иммунодефицит
2. Угнетение костномозгового кроветворения – лейкопения, тромбоцитопения, анемия
3. Угнетение пролиферации эпителиальных клеток – эрозивные гастриты, стоматиты, циститы

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (1)

Циклофосфамид (Циклофосфан)

- Образует активные ионы, взаимодействующие с нуклеофильными структурами ДНК (гуанин, фосфатные, аминосульфгидрильные группы и т.д.)
- Происходит «алкилирование» субстрата
- Возникает поперечное связывание молекул ДНК, нарушается стабильность, вязкость и целостность
- Развивается резкое угнетение жизнедеятельности клеток
- Эффект превалирует в отношении быстро пролиферирующих клеток
- В печени образуются активные метаболиты (фосфамид и акролеин), обеспечивающие цитотоксическое действие

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (2)

Антиметаболиты

- **Азотиоприн (Имуран)** – образует 6-меркаптопурин, угнетающий синтез пуринов, влияет на ранние этапы пролиферации Т- и В-лимфоцитов. Угнетает костномозговое кроветворение, вызывает тошноту, рвоту, диарею, нарушает деятельность печени
- **Метотрексат (Аметоптерин)** угнетает активность дигидрофолатредуктазы и тимидилсинтазы (антагонист фолиевой кислоты). Тормозит пролиферацию лимфоцитов. Может вызывать угнетение кроветворения, тошноту, рвоту, изъязвление слизистых оболочек ЖКТ, нарушает деятельность печени

Антиметаболиты

- **Лефлуномид** - ингибирует синтез пиримидинов, т.к. блокирует активность дигидрооротат-дегидрогеназы

Показания к применению: аутоиммунные заболевания

Частые ПЭ: диарея, обратимая алопеция

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (3)

Микофенолат мофетил

- Превращается в микофенолиевую кислоту, угнетающую пролиферацию Т- и В-лимфоцитов
- Уменьшает образование T_c за счет блокады активности инозин-монофосфатдегидрогеназы (этот фермент необходим для синтеза пуринов)
- Вызывает диспепсические нарушения и поражения слизистых оболочек ЖКТ

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (4)

Глюкокортикостероиды

- Угнетение пролиферации лимфоцитов
- Подавление реакции распознавания антигена
- Снижение продукции интерлейкинов и ИФ- γ
- Снижение цитотоксичности определенных популяций Т-лимфоцитов (T_c и ЕК)
- Угнетение образования фактора, ингибирующего миграцию макрофагов
- Широкий спектр побочных эффектов (обмен веществ, повышение АД, отеки, катаракта и т.д.)

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (5)

Циклоспорин (Сандиммун)

- Пептидный антибиотик. Блокирует индуцированную антигеном раннюю фазу дифференцировки Т-лимфоцитов, угнетает их активацию. Обладает выраженным влиянием на Th. Снижает продукцию ИЛ-2, ИФ-γ. Обладает нефротоксичностью, нарушает функцию печени

Такролимус

- Макролидный антибиотик. Угнетает активацию Т-лимфоцитов и уменьшает продукцию ИЛ-2. По активности превосходит циклоспорин в 100 раз. Обладает нефро- и нейротоксичностью, вызывает гипергликемию, повышает АД, вызывает диспепсические расстройства

Механизм действия циклоспорина и такролимуса



Сиролимус

- Не ингибирует кальцинейрин
- Блокирует процесс пролиферации Т-лимфоцитов, за счет влияния на рецепторы ИЛ-2
- Вызывает гиперлипидемию, лейкопению, тромбоцитопению. Практически не обладает нефротоксическим действием
- Пересадка органов и тканей («знаки» поражения почек на фоне циклоспорина)
- Обработка коронарных стентов – угнетение пролиферации ГМ коронарных сосудов (профилактика рестеноза)

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (6)

Моноклональные антитела

- **Базиликсимаб и Даклизумаб** – моноклональные антитела к α -цепи рецептора ИЛ-2
- Блокируют рецепторы ИЛ-2 на Th
- Могут вызывать аллергические реакции

ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ (7)

- Клональная пролиферация Th может снижаться за счет ингибирования транскрипции ИЛ-2: **Циклоспорин, Такролимус и ГКС**
- Синтез ДНК подавляется **Азатиоприном, Микофолатом мофетиллом** (угнетение образования пуринов)
- Передача сигналов в ряду Т-лимфоцитов может быть ослаблена **Базиликсимабом** и **Даклизумабом**, которые являются моноклональными антителами к α -цепи рецептора ИЛ-2

МОНОКЛОНАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА К ФНО- α

Инфликсимаб (химерные моноклональные антитела)

Адалimumаб (моноклональные антитела человека)

БЛОКАТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ ФНО- α

ЭТАНЕРЦЕПТ

(лиганд-связывающая часть рецептора ФНО- α и
Fc домен Ig G1 человека)

ПРЕПАРАТЫ ЭНДОГЕННЫХ ИС

1. Препараты тимических факторов

Тактивин, Имунофан

2. Препараты костномозговых ИС

Миелопид

3. Рекомбинантные препараты цитокинов

Беталейкин (ИЛ-1 β), Альдеслейкин (ИЛ-2)

Молграмостим (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор)

4. Препараты Ig

Сандоглобулин

5. Интерфероны

- Природные ИФ

Интерферон γ

- Рекомбинантные ИФ

Реаферон (ИФ α -2), Бетаферон (ИФ β -1В)

ПРЕПАРАТЫ ЕСТЕСТВЕННЫХ ИММУНОСТИМУЛЯТОРОВ ЭКЗОГЕННОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

1. ИС микробного происхождения

- Естественные: **бронхомунал**, **ИРС-19** (лизаты бактерий), **рибомунил** (рибосомы бактерий)
- Полусинтетические: **ликопид**
- Вакцины: **БЦЖ**

2. ИС растительного происхождения

- Препараты **эхинацеи**, **элеутерококка**, **женьшеня**

СИНТЕТИЧЕСКИЕ ИС

➤ Индукторы интерферонов: **Амиксин, Арбидол**

Преимущества индукторов эндогенных интерферонов

- Реже вызывают аллергические реакции
 - Способствуют синтезу сбалансированного количества эндогенного интерферона, что снижает риск развития побочных эффектов
 - Однократное введение обеспечивает длительную продукцию эндогенных интерферонов
- Левамизол, Галавит, Полиоксидоний

**При реакциях ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
ЗАМЕДЛЕННОГО ТИПА применяют:**

- Средства, подавляющие иммунный ответ

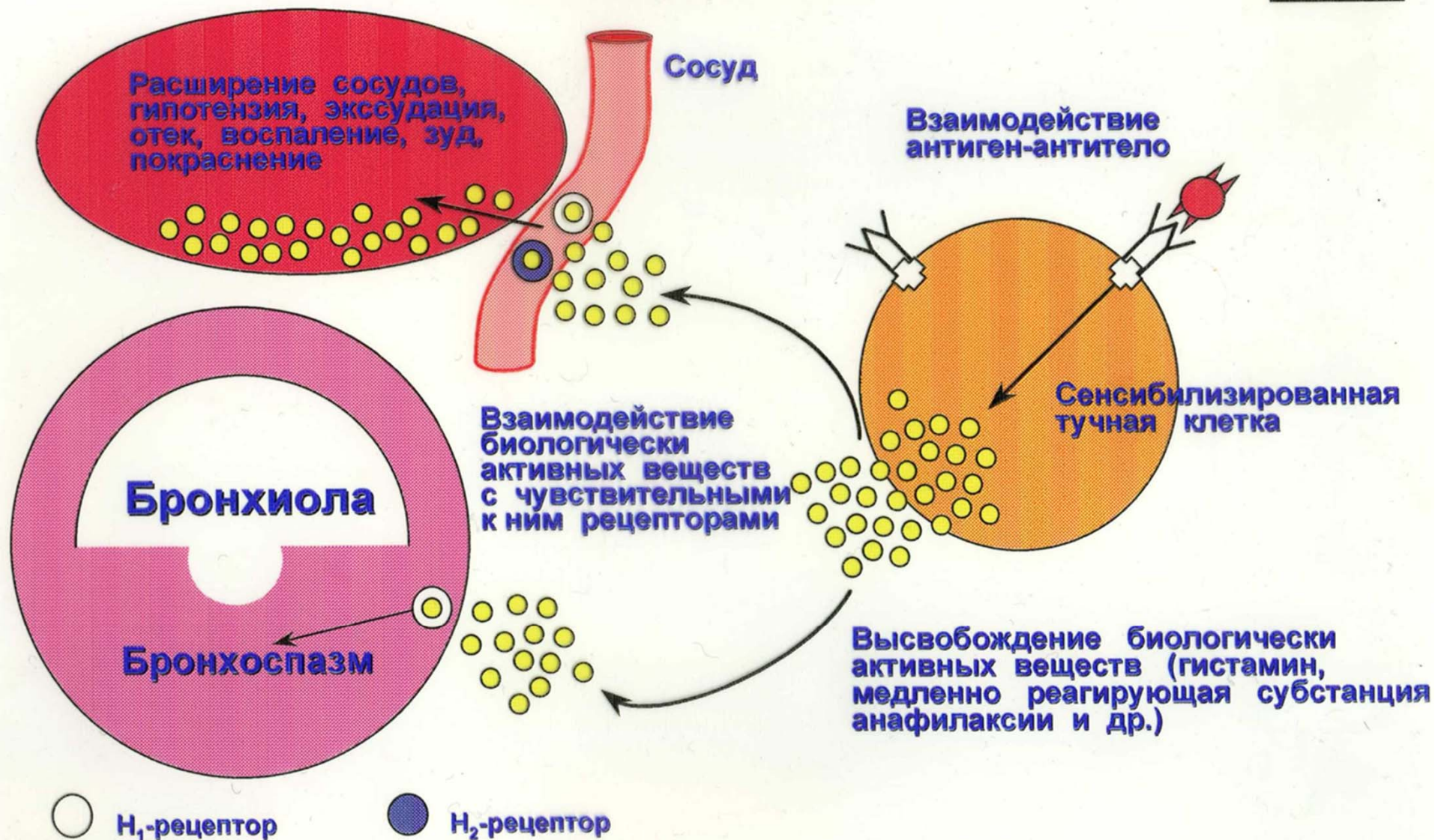
Иммунодепрессанты

- Средства, уменьшающие повреждение тканей

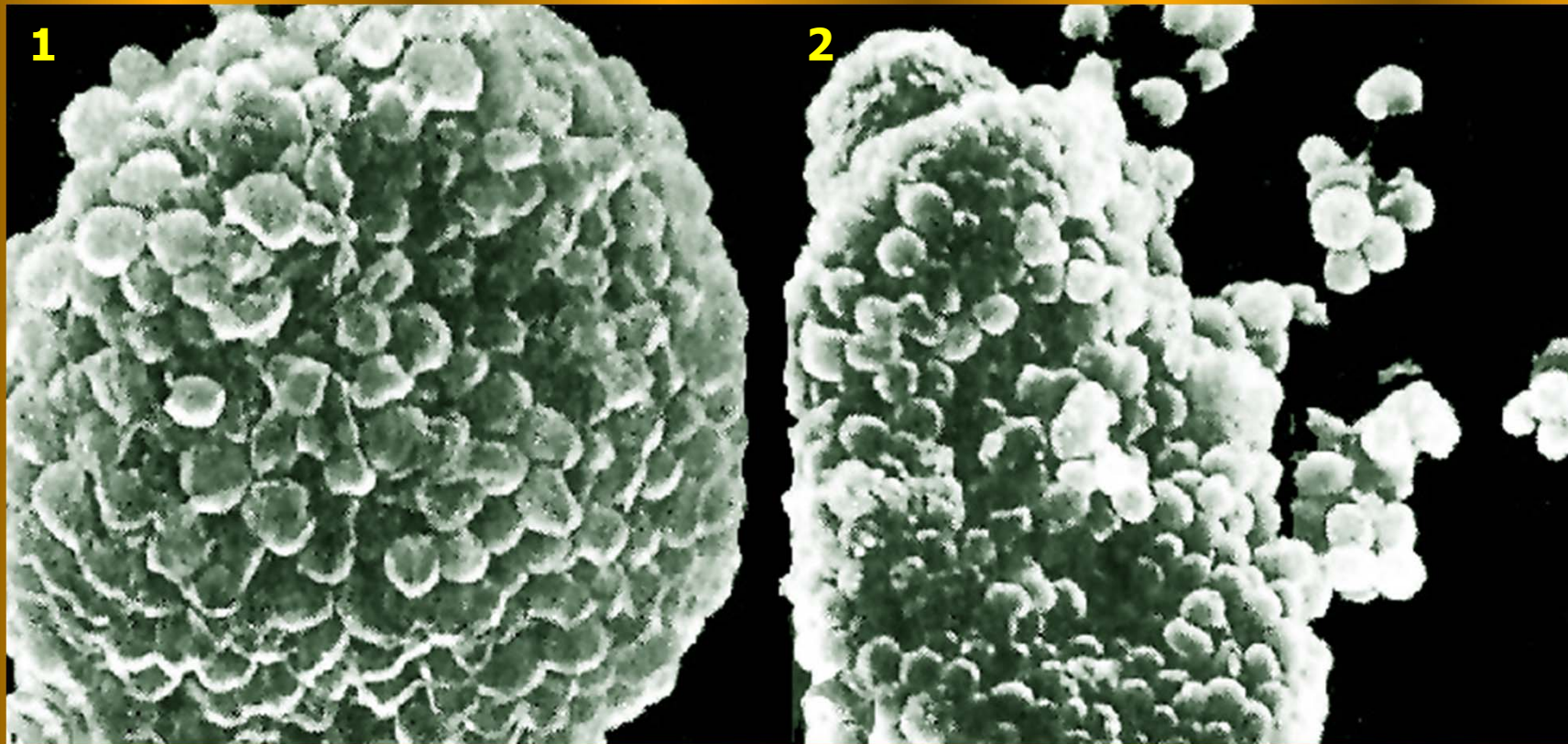
ГКС

НПВС

МЕХАНИЗМ РАЗВИТИЯ АЛЛЕРГИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА



Дегрануляция тучной клетки (по D.Lawson)



1 – интактная тучная клетка (мембрана покрыта гранулами)

2 – дегрануляция тучной клетки

**При реакциях ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ
НЕМЕДЛЕННОГО ТИПА применяют:**

- **Средства, препятствующие дегрануляции тучных клеток**

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

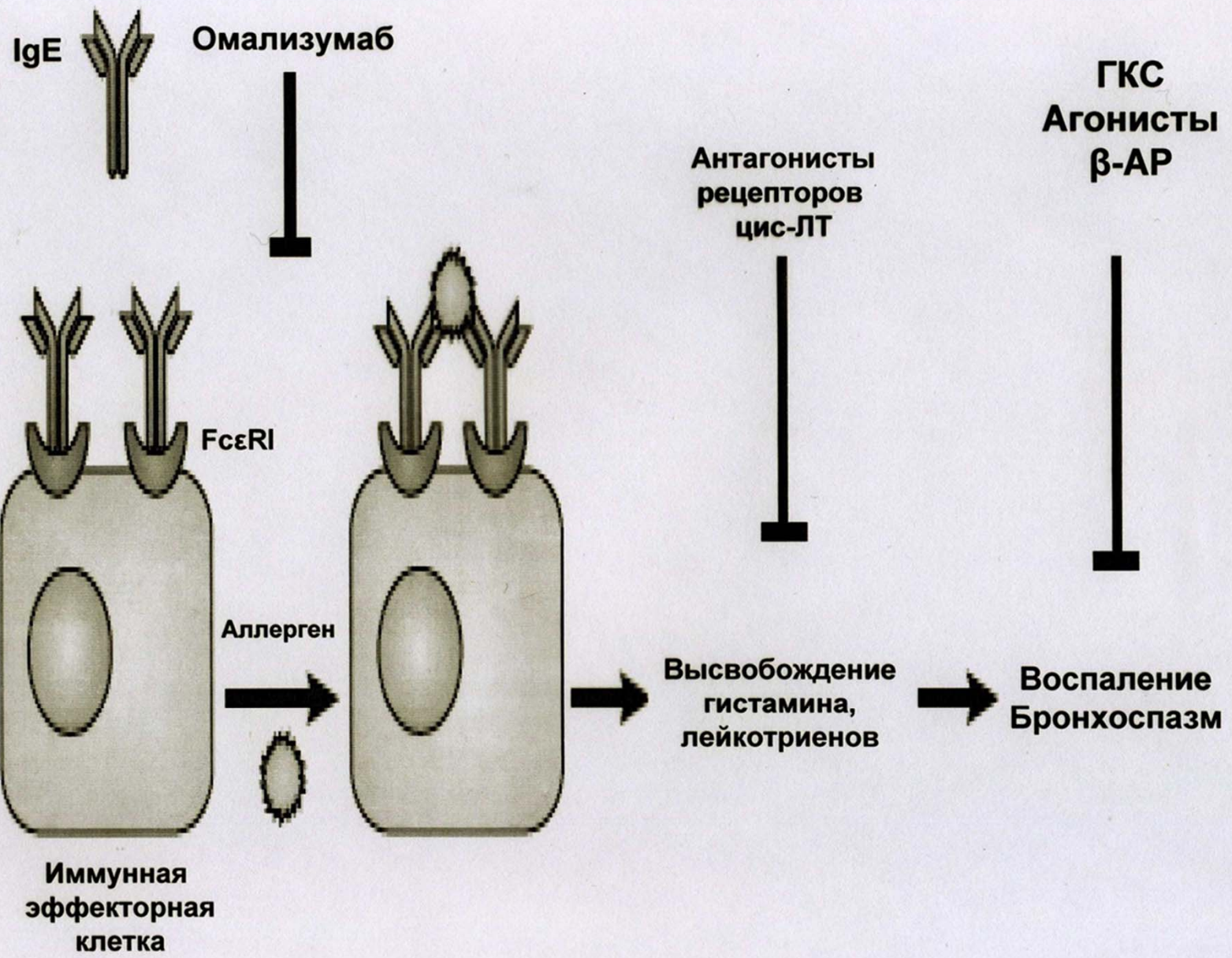
- **Блокаторы гистаминовых H_1 -рецепторов**
- **Средства симптоматической терапии**

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

РЕЦЕПТОРЫ IgE

- **FcεRI** – обладают высоким аффинитетом к IgE, локализованы в тучных клетках и базофилах
- **FcεRII** – обладают незначительным аффинитетом к IgE, локализованы в клетках «воспаления» (эозинофилах, лимфоцитах, мононуклеарных фагоцитах и т.д.)

Рецепторы IgE участвуют в формировании аллергического бронхоспазма, ринита, конъюнктивита

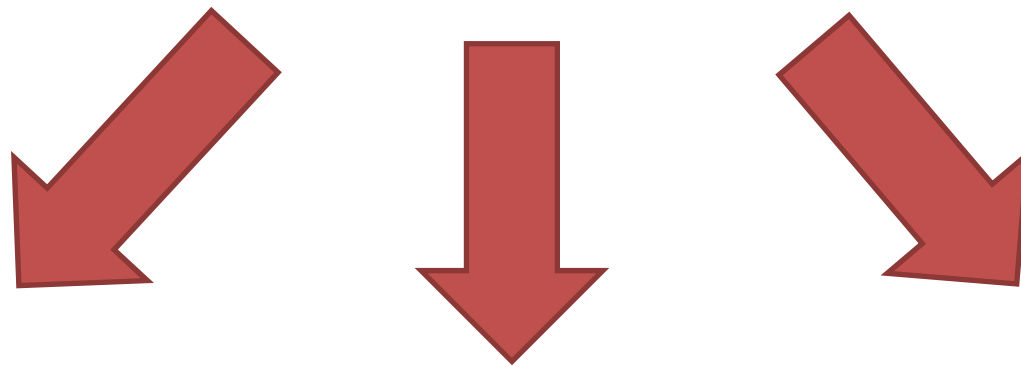
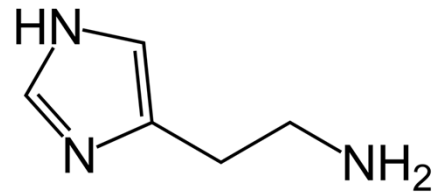


ОМАЛИЗУМАБ

- Уменьшает частоту обострений БА вне зависимости от типа аллергического воздействия
- Ослабляет выраженность бронхоспазма
- Усиливает эффекты ГКС и β_2 -АМ
- Устраняет необходимость экстренной терапии
- Улучшает состояние верхних дыхательных путей при БА, сочетанной с поражениями носа
- Улучшает качество жизни больных БА

Возможно применение при аллергическом конъюнктивите, атопическом дерматите и т.д.

ГИСТАМИН



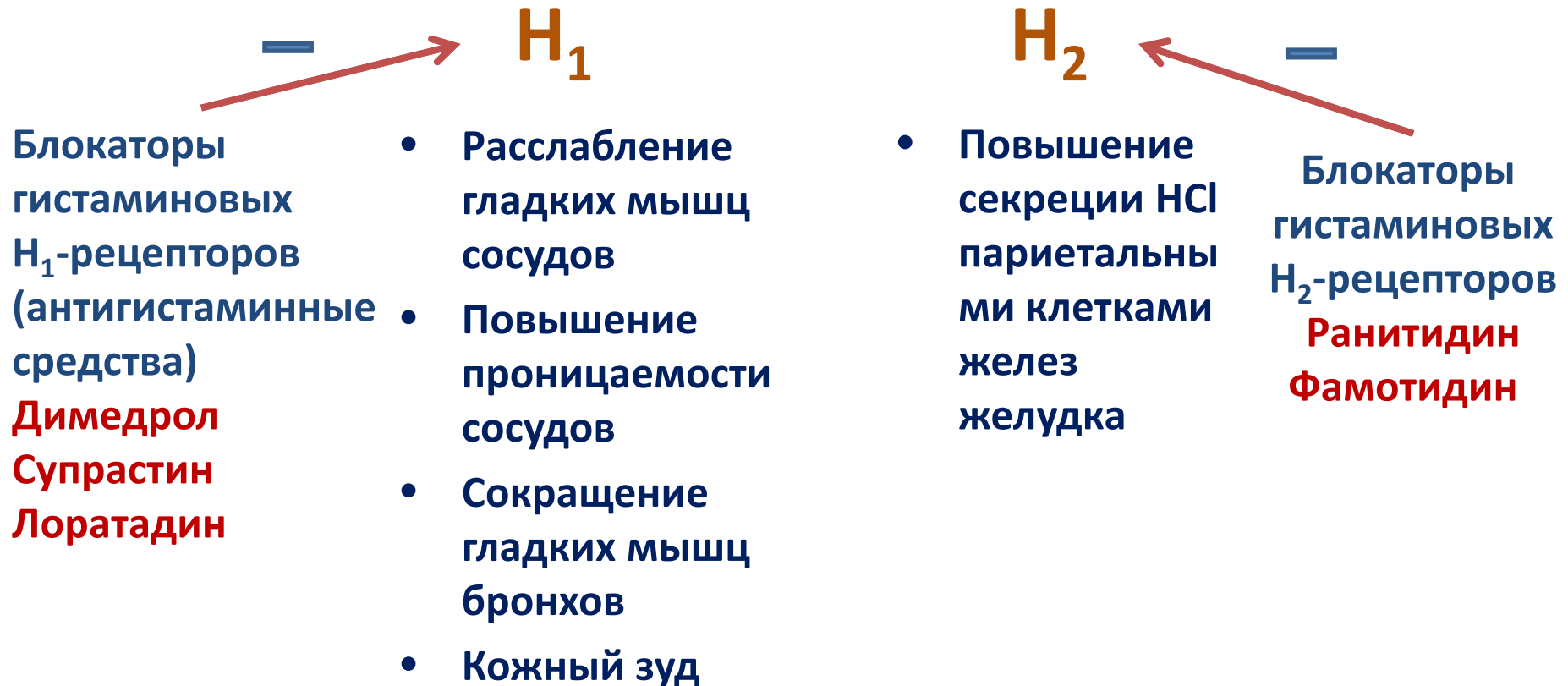
H₁

H₂

H₃

ГИСТАМИНОВЫЕ РЕЦЕПТОРЫ

ЭФФЕКТЫ СТИМУЛЯЦИИ ГИСТАМИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ



ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗБУЖДЕНИЕМ ГИСТАМИНОВЫХ H_1 - РЕЦЕПТОРОВ

Локализация рецепторов	Эффекты
Гладкие мышцы бронхов	Повышение тонуса
Гладкие мышцы кишечника	Повышение тонуса
Сердце	Угнетение атриовентрикулярной проводимости
Гладкие мышцы артериальных сосудов	Снижение тонуса
Гладкие мышцы вен	Повышение тонуса
Капилляры	Повышение проницаемости
Нейроны ЦНС	Разные эффекты

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H₁-РЕЦЕПТОРОВ 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

Сравнительная характеристика блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов I поколения

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

БЛОКАТОРЫ ГИСТАМИНОВЫХ H₁-РЕЦЕПТОРОВ II ПОКОЛЕНИЯ

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

Преимущества блокаторов гистаминовых H₁-рецепторов II поколения

- Не влияют на ЦНС
- Более высокая специфичность в отношении H₁-рецепторов
- Малый латентный период действия
- Длительное действие (до 24 часов)

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**
- **Паркинсонизм**
- **Рвота беременных**
- **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)**

ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗБУЖДЕНИЕМ ГИСТАМИНОВЫХ H₂ - РЕЦЕПТОРОВ

Локализация рецепторов	Эффекты
ЦНС	Седативное действие
Желудок	Ауторегуляторное уменьшение уровня гистамина и гастрина
Подвздошная кишка	Ослабление сокращений, вызываемых гистамином
Сосуды (большая подкожная вена)	Пресинаптическое угнетение высвобождения норадреналина
Сердце (предсердия)	Отрицательное хронотропное действие

ЭФФЕКТЫ, СВЯЗАННЫЕ С ВОЗБУЖДЕНИЕМ ГИСТАМИНОВЫХ H₂ - РЕЦЕПТОРОВ

Локализация рецепторов	Эффекты
Париетальные клетки слизистой оболочки желудка	Повышение секреторной активности
Сердце	Повышение ЧСС, положительный инотропный эффект
Гладкие мышцы артериальных сосудов	Снижение тонуса
Миометрий	Угнетение сократительной активности
Нейроны ЦНС	Разные эффекты
Тучные клетки	Угнетение дегрануляции
Базофилы	Угнетение дегрануляции
Нейтрофилы	Снижение хемотаксиса, угнетение освобождения лизосомальных ферментов
Т-лимфоциты	Снижение цитотоксической активности, понижение продукции фактора, угнетающего миграцию макрофагов

ПРОТИВОРЕВМАТОИДНЫЕ СРЕДСТВА (средства, модифицирующие заболевание)

1. Высокоэффективные препараты

- **Метотрексат**
- **Производные 4-аминохинолина**
 - ✓ **Хлорохин**
 - ✓ **Гидроксихлорохин**
- **Сульфасалазин**

2. Умеренно эффективные препараты

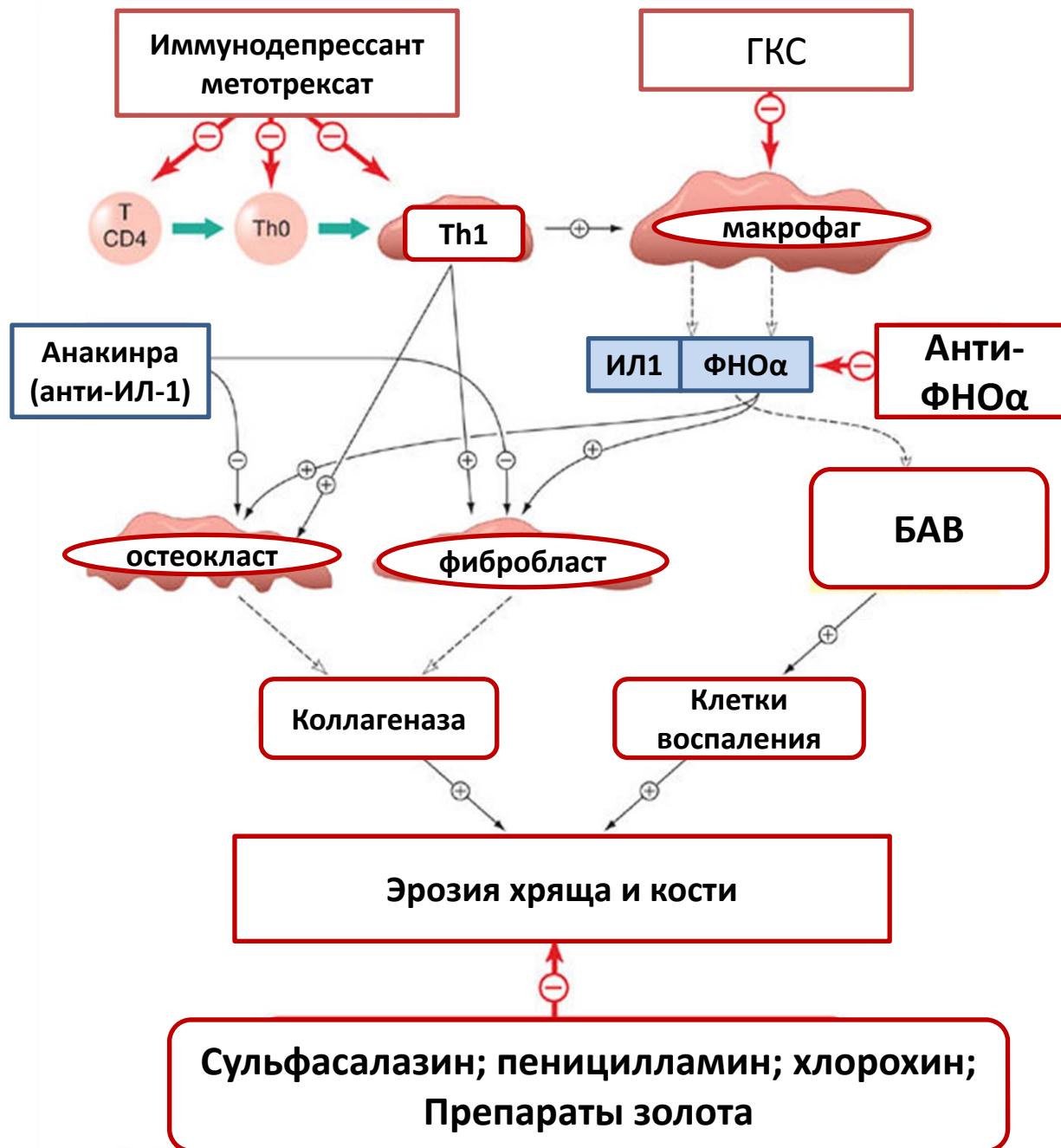
- **Инфликсимаб**

3. Эффективные препараты, имеющие серьезные недостатки

- **Препараты золота**
- **Азатиоприн**
- **Циклофосфамид**
- **Циклоспорин**
- **Пеницилламин**

ЛС, ПРИМЕНЯЕМЫЕ ПРИ РА

- **Инфликсимаб и этанерсепт** – антагонисты ФНО- α
- **Анакинра** – антагонист рецепторов ИЛ-1
- Иммунодепрессанты, в т.ч. **Метотрексат** влияют на Т-лимфоциты
- ГКС оказывают угнетающий эффект в отношении макрофагов
- Антиревматоидные ЛС, модифицирующие РА (**Сульфасалазин, Пеницилламин, Препараты золота, Хлорохин**), предотвращают эрозию хряща и костной ткани



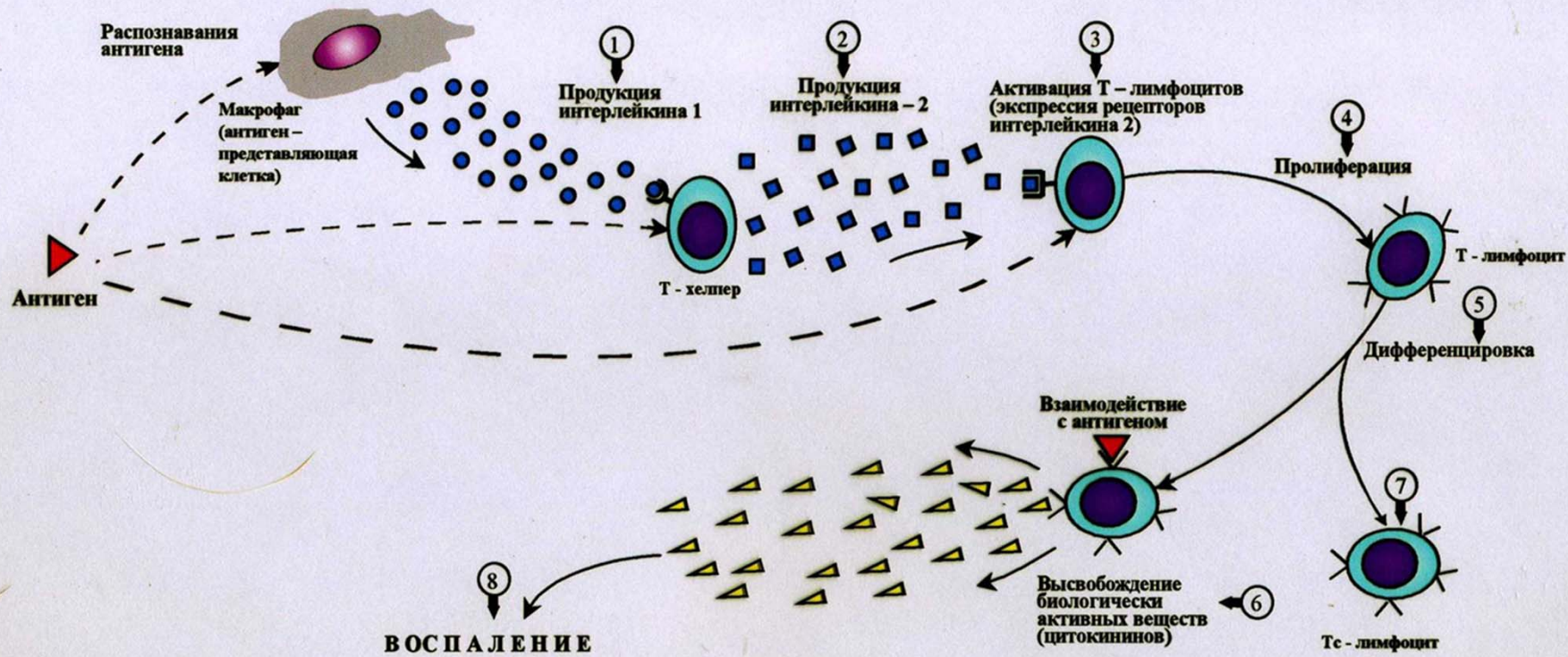
Противоподагрические ЛС (1)

- Отложение микрокристаллов МК в тканях (суставы, мочевыводящие пути)
 1. Повышение выведения МК: Сульфипиразон, Пробенецид, Этамид, Бензбромарон
 2. Угнетение образования МК: Аллопуринол, Фебуксостат
 3. Купирование боли при приступе острой подагры: Колхамин, ГКС, НПВС, Анакинра

Противоподагрические ЛС (2)

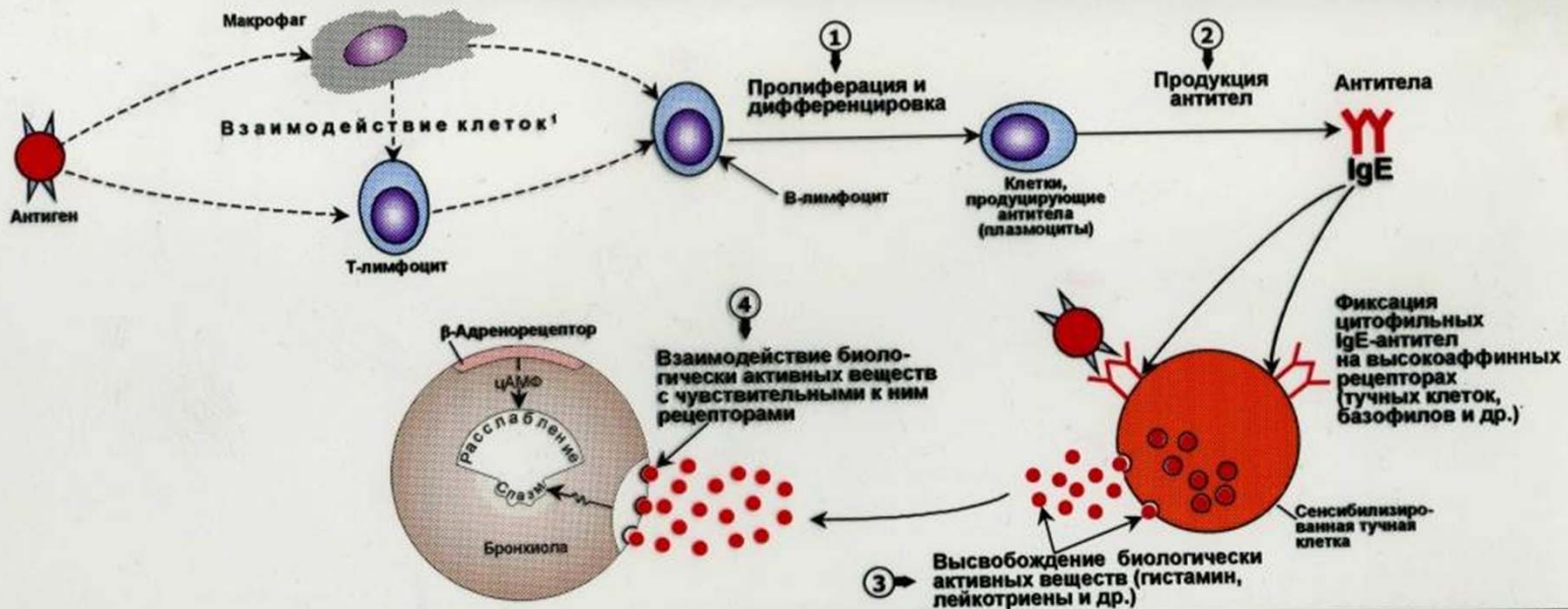
- Бензбромарон блокирует реабсорбцию МК в проксимальных канальцах почек, ингибирует синтез пуриновых оснований и уменьшает всасывание МК в кишечнике
- Колхицин подавляет митотическую активность гранулоцитов и их миграцию в очаг воспаления, уменьшает продукцию БАВ, возникающую в процессе фагоцитоза гранулоцитами кристаллов МК
- Кислота ацетилсалициловая угнетает экскрецию МК
- Анакинра (рекомбинантный протеин) – антагонист рецепторов

ИЛ-1



ПРЕПАРАТЫ	Влияние на систему Т-лимфоцитов							Противовоспалительное действие
	Угнетение продукции интерлейкинов		Угнетение экспрессии рецепторов ИЛ-2	Угнетение пролиферации Т-лимфоцитов	Угнетение дифференцировки Т-лимфоцитов	Угнетение биологически активных веществ (цитокинов)	Снижение активности цитотоксичности	
	ИЛ-1 ①	ИЛ-2 ②						
Глюкокортикоиды	+	+		+	+	+	+	+
Циклоспорин	+	+	+	+	+			
Азатиоприн				+				
Индометацин								+

ИЛ – интерлейкин Тс – цитотоксичные Т-лимфоциты



Механизмы 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			+		
Преднизолон	+	+ (?)	+		+
Эуфиллин			+		+
Адреналин			+		+

1 - При участии интерлейкинов