

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ИММУНОДЕПРЕССАНТОВ

© С. В. Оковитый

Российская Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

**Ключевые слова:**

иммунодепрессанты, клиническая фармакология, показания, побочные эффекты

Оковитый С. В. Клиническая фармакология иммунодепрессантов // *Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии.* — 2003. — Т. 2. — № 2. — С. 2–34. Российская Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург, 194175, Лебедева ул., 6.

*В обзоре рассмотрена клиническая фармакология иммунодепрессантов. Приведена современная классификация, описаны фармакологические свойства отдельных групп препаратов и основных представителей этих групп. Специальное внимание обращено на показания к применению, побочные эффекты, фармакокинетику иммунодепрессантных средств. Библ. 50 назв.*

Нарушения в функционировании иммунитета в существенной степени определяют патогенез подавляющего большинства инфекционных и многих неинфекционных заболеваний. Одним из важных факторов, способных модифицировать течение иммунных реакций, являются лекарственные средства, так называемые иммуномодуляторы, точками приложения которых в организме являются органы, ткани и клетки иммунной системы.

Существуют центральные (тимус и селезенка) и периферические (лимфатические узлы, миндалины, пейеровы бляшки) органы иммунной системы, в которых осуществляется дифференцировка лимфоцитов в зрелые формы и происходит иммунный ответ. Различают иммунитет двух видов: врожденный (естественный) и приобретенный (адаптивный). Они отличаются тем, что первый является неспецифическим по отношению к патогену, тогда как второй — специфическим. В осуществлении функции врожденного иммунитета участвуют макрофаги и естественные киллеры, а адаптивного — Т- и В-лимфоциты. Лимфоциты часто называют иммунокомпетентными клетками, так как они обладают антигенными рецепторами, которые способны распознавать чужеродный агент, попавший в организм. Согласно иммунологической терминологии все чужеродные для организма вещества, специфически распознаваемые лимфоцитами, называют антигенами, а ответ на них называют иммунным ответом.

Функцией врожденного иммунитета является не только дезинтеграция чужеродных веществ, но и своих

(клетки, погибшие в результате физиологического изнашивания, антигенные комплексы). Функциями приобретенного иммунитета является образование антител или цитотоксических клеток, которые специфически связывают и разрушают объекты, распознанные Т- и В-лимфоцитами как чужеродные [3, 11].

Существуют два типа иммунного ответа: гуморальный и клеточный. В гуморальном основную роль играют В-лимфоциты, которые продуцируют в качестве конечного эффекторного звена иммуноглобулины, направленные против антигена. В клеточном звене ведущее значение имеют Т-лимфоциты, которые в ответ на антиген дифференцируются либо в цитотоксические/супрессорные Т-лимфоциты (CD8+), либо в Т-хелперы/индукторы (CD4+). Первые осуществляют преимущественно киллерную функцию, уничтожая клетки, несущие антиген; вторые активируют цитотоксичность макрофагов. Кроме того, Т-хелперы/индукторы принимают активное участие в гуморальном ответе.

В- и Т-лимфоциты отличаются между собой многими параметрами, среди которых одним из основных является способ распознавания антигена. В-лимфоцит распознает антиген в натуральном виде, тогда как Т-лимфоцит — низкомолекулярные пептиды, образующиеся в результате расщепления антигена и представляемые антигенпрезентирующими клетками (АПК).

Иммунный ответ осуществляется как путем непосредственного контакта между клетками-участниками иммунного ответа, так и гуморальным путем. Непосредственный контакт осуществляется семейством низкомолекулярных адгезионных факторов, а также благодаря лиганд-рецепторным взаимодействиям. Гуморальное звено регуляции обеспечивается олигопептидами, получившими название цитокины. Цитокины являются регуляторами многих функций лимфоцитов, аксессуарных и стволовых клеток. В основе механизма их действия лежит свойство вызывать дифференцировку, пролиферацию или гибель клеток. Цитокины представлены семействами пептидов, называемых интерлейкинами, факторами некроза опухолей, интерферонами, трансформирующими факторами. В процессе иммунного ответа цитокины начинают продуцироваться клетками только в ответ на антиген.

Начинается иммунный ответ с появления в организме антигена вне зависимости от его структуры и количества. В реализации иммунного ответа принимают участие иммунокомпетентные клетки и растворимые факторы (схема 1). Первый этап иммунного

ответа — представление антигена макрофагами включает фагоцитоз антигена, переработку его этими клетками в фаголизосомах и презентацию переработанного антигена в виде иммуногена, то есть в комплексе с собственным антигеном ГКГС II класса — Ia-антигеном. Фагоцитоз антигена может осуществляться с помощью так называемого рецептора-скэвенджера, который не обладает специфичностью к объекту фагоцитоза. Но фагоцитоз протекает активнее, если антиген комплексируется с опсонинами. Молекулы ГКГС непостоянно экспрессированы на поверхности макрофагов, их синтез и экспрессия регулируются растворимыми факторами (ИЛ-4 и  $\gamma$ -ИФН увеличивают, ФНО- $\beta$  снижает их экспрессию).

В процессе презентации антигена активированные макрофаги имеют на цитоплазматической мембране и секретируют множество растворимых факторов: ИЛ-1, -6, -12, ФНО- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ИФН. Поэтому макрофаги могут активировать другие иммунокомпетентные клетки (например,  $T_H0$ ) как дистанционно, так и при непосредственном контакте. Активность образования того или иного цитокина зависит от природы антигена. Как правило, вирусы, внутриклеточные паразиты и опухолевые клетки стимулируют макрофаги к синтезу ИЛ-12, а антигены гельминтов, ряда бактерий, аллергены больше активируют выработку ИЛ-1. Кроме осуществления антигенпрезентирующей функции и активации Т- и В-лимфоцитов, макрофаги имеют значительное число других активностей, таких как цитотоксичность в отношении злокачественных клеток, регуляцию воспалительного и острофазового ответа, бактерицидность, фагоцитоз погибших клеток [11].

$T_H0$ , получившие от макрофагов активирующие сигналы в виде ИЛ-1, -6, -12, ФНО- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ИФН и иммуногена, дифференцируются в  $T_H1$  (преимущественно под влиянием ИЛ-2, -12) или  $T_H2$  (при участии ИЛ-1, -4), приобретая большую или меньшую способность синтезировать те или иные цитокины, а следовательно, отвечать за разные стороны иммунного ответа. Пролиферация клеток, активированных антигеном, является обязательным условием в формировании антиген-специфических клонов Т- или В-лимфоцитов, которые образуются из единичных лимфоцитов.  $T_H0$  в свою очередь синтезируют все множество цитокинов, свойственных  $T_H1$  и  $T_H2$ , но менее активно, чем последние (при этом преимущественно вырабатывается ИЛ-2).

$T_H1$  и  $T_H2$  также отличаются по спектру продуцируемых цитокинов и по участию в определенных типах иммунного ответа.  $T_H1$  продуцируют ИЛ-2, -3,  $\gamma$ -ИФН, ФНО- $\alpha$ , ФНО- $\beta$  и ГМ-КСФ. Для запуска их синтеза необходимо действие ИЛ-12 макрофагальных или других антиген-презентирующих клеток. Ростовым фактором для  $T_H1$  является ИЛ-2, образующийся как в  $T_H0$ , так и в самих  $T_H1$ . Все цитокины, синтезируемые  $T_H1$ , способствуют в основном развитию клеточных типов ответа (включая активацию CD8<sup>+</sup> лимфоцитов (Т-цитотоксические/супрессорные лимфоциты)). Т-цитотоксические лимфоциты

секретируют те же цитокины, что и  $T_H1$ , а также лимфотоксина. Последние осуществляют внеклеточный лизис чужеродных клеточных антигенов, остатки которых поглощаются фагоцитами, дезинтегрируются в них и выводятся из организма. Кроме того,  $T_H1$  участвуют в регуляции продукции В-лимфоцитами иммуноглобулинов классов А, G и М (в небольших количествах).

$T_H2$  синтезируют ИЛ-3, -4, -5, -6, -10, -13 и ГМ-КСФ. Ростowymi факторами для этих клеток являются ИЛ-2, -4.  $T_H2$  проявляют себя как помощники для продукции В-лимфоцитами всех классов иммуноглобулинов, и особенно IgE. Для этого  $T_H$  передают информацию об антигене В-лимфоцитам, которые дополнительно активируются рядом растворимых факторов. При этом В-лимфоциты соответствующей специфичности (несущие иммуноглобулиновые рецепторы к данному антигену) пролиферируют, дифференцируются и дают начало плазматическим клеткам той же специфичности. В-лимфоциты синтезируют иммуноглобулины того же класса, какие были на их рецепторах; плазматические клетки продуцируют также только такие иммуноглобулины, какие были на их предшественниках. Для синтеза IgM не требуется участия  $T_H$  [3, 12].

Т- и В-лимфоцитам для осуществления иммунного ответа требуются дополнительные (акцессорные) клетки, выполняющие целый ряд функций. Во-первых, акцессорные клетки продуцируют ряд гуморальных факторов, способствующих активации Т- и В-лимфоцитов; во-вторых, эти клетки осуществляют представление антигена в иммуногенной форме Т-хелперам/индукторам и в третьих, участвуют в процессе ингибирования.

Т-, В-лимфоциты и моноциты/макрофаги взаимодействуют между собой в процессе первичного иммунного ответа. Во вторичном иммунном ответе эти взаимодействия не столь выражены. Первичный иммунный ответ возникает в ответ на внедрение патогена и характеризуется формированием антител и цитотоксических клеток, направленных на его удаление, а также клеток памяти. При повторной встрече организма с патогеном Т- и В-клетки памяти дифференцируются в эффекторные клетки без длительного лаг-периода, наблюдающегося при первичном ответе. Клетки памяти могут существовать в организме как в течение всего периода жизни индивидуума, так и более короткое время. Считается, что продолжительность их жизни связана с полнотой, силой и длительностью антигенного воздействия.

Особое место занимают естественные киллеры (ЕК), являющиеся клетками, контролирующими возникновение в организме злокачественно трансформированных и инфицированных вирусами и простейшими клеток. Активация этих клеток происходит под влиянием  $\gamma$ -ИФН, синтез которого, в свою очередь, стимулируется ИЛ-12. Кроме того, уничтожить опухолевые клетки могут и активированные лимфоциты (так называемые лимфокин-активированные киллеры, ЛАК-клетки), происходящие из «нулевой» популяции лимфоцитов. Как и ЕК, они уничтожают опухо-

левые клетки без предварительного распознавания определенного антигена. Противоопухолевая активность ЛАК-клеток усиливается действием ИЛ-2.

Таким образом, все элементы иммунного ответа (клеточные и гуморальные; гетерогенные и полифункциональные) участвуют одновременно в разных типах иммунного ответа, причем на один и тот же антиген организм чаще всего реагирует и специфическими и неспецифическими ответами, целью которых является сохранение постоянства внутренней среды организма [3,13].

Врожденный и адаптивный иммунитет, как указывалось выше, направлены на защиту организма от патогенов, однако существует целый ряд патологических состояний, характеризующихся несостоятельностью иммунной системы, выражающейся в неадекватном ответе на патоген-антиген. Известны два типа иммунодефицитов — первичные (наследственные) и вторичные (приобретенные). Первичные иммунитет обусловлены мутациями локализуемыми, в большинстве случаев в X-хромосоме и передающимися по наследству.

Вторичные иммунодефициты выявляются при длительных хронически текущих инфекционных заболеваниях, острой и хронической лучевой болезни, химио- и радиотерапии опухолей, пересадке костного мозга, кортикостероидной терапии, воздействии на организм ядохимикатов и экологических факторов, стрессе, применении наркотических средств, длительных, массивных оперативных вмешательствах и лекарственной терапии.

Известны нарушения иммунитета, связанные с распознаванием чужеродных антигенов клетками иммунной системы, когда цитотоксические лимфоциты специфически атакуют компоненты собственных тканей, подвергая их разрушению. Заболевания, возникающие при этом, называют аутоиммунными.

По современным представлениям, срыв неответственности на аутоантитела (аутоотолерантности) и возникновение аутоиммунного конфликта происходит из-за нарушения во взаимодействии иммунокомпетентных клеток и механизмов регуляции их активности. При этом одним из основных патогенетических звеньев аутоиммунного процесса является нарушение дифференцировки Т-лимфоцитов, характеризующееся первоначальным снижением их супрессорной активности, а затем и утратой и других функций Т-клеток. Одной из причин нарушений дифференцировки Т-лимфоцитов может быть дефектность функций тимуса:

1) вследствие повреждения тимозин-синтезирующей стромы или тимоцитов, являющегося результатом иммунной атаки, когда агрессивными в отношении аутоантигенов могут быть как аутоантитела, так и эффекторные Т-лимфоциты; такая аутоагрессивность может быть обусловлена целым рядом причин: вирусиндуцированным повреждением потенциальных аутомишеней, нарушением барьерности органа, дисфункциональной альтерацией непосредственно эффекторных клеток;

2) из-за нарушений гормональной функции тимуса в результате генетических aberrаций, что чаще

всего приводит к генерализованным аутоиммунным заболеваниям; определенный вклад в патогенез этих заболеваний вносят возрастные инволюционные изменения тимуса, сопровождающиеся снижением его гормонального потенциала [7,11].

Кроме приведенного механизма супрессии ответа на аутоантигены, существует антиидиотипическая супрессия, заключающаяся в образовании идиотип-специфических аутоантител (антитела к идиотипу — неповторимой естественной конфигурации в строении активной области антитела или активного центра рецептора). Фактически это аутоантитела к аутоантителам, которые «закрывая» активные центры последних, препятствуют в норме взаимодействию аутоантител с аутоантигенами и развитию аутоагрессии и аутоиммунных заболеваний. Нарушение этого механизма приводит к бесконтрольному взаимодействию аутоантител с аутоантигенами и возникновению аутоиммунной патологии. Наиболее вероятной причиной «срыва» этого механизма является усиленный, напряженный в течение длительного времени иммунный ответ, заключающийся в синтезе антиидиотипических антител и регулирующих его клеток-супрессоров. Очевидно, в итоге именно их функция и истощается. Такая ситуация складывается при:

— травме «забарьерных» органов (яичко, хрусталик, спинной и головной мозг, тимус);

— феномене «секвестрации» антигена;

— недостаточном или замедленном протеолизе собственных белков (например, тиреоглобулина, иммуноглобулинов и др.);

— появлении родственного, перекрестно реагирующего антигена: иммунизации или длительном присутствии этого материала в организме;

— изменении своих антигенов при воздействии лекарств, вирусов и других инфекционных агентов.

В результате нарушения контрольных механизмов в избытке образуются аутоантитела, снижается их аффинность. Соединение этих низкоаффинных аутоантител с аутоантигенами приводит к образованию иммунных комплексов, которые слабо активируют систему комплемента и макрофаги. Таким образом, ухудшается элиминация этих комплексов и они откладываются в тканях в виде депозитов, именно в тех тканях, которые несут антигенные мишени (например, клетки синовиальной оболочки, эндотелия сосудов, кожи, мышечной или нервной ткани и т. д.). Отложение неэлиминированных комплексов приводит к развитию повреждающего ткани воспаления с участием цитокинов провоспалительного действия (ИЛ-1, -6, ФНО-α, ГМКСФ и др.), которые индуцируют образование острофазовых белков и усиливают местное воспаление с дополнительным повреждением собственных тканей. В этом процессе значительная роль принадлежит нейтрофильным гранулоцитам. Они привлекаются в очаг воспаления хемоаттрактантами системы комплемента. Ее другие компоненты усиливают фагоцитоз иммунных комплексов. Из множества погибающих после этого нейтрофильных гранулоцитов высвобождаются лизосомальные фер-

менты, которые повреждают и собственные ткани. Это увеличивает активацию системы комплимента. Замыкается патогенетический круг хронического аутоиммунного процесса.

В нем различают две иммунологические фазы: I – характеризуется развитием дефекта функции супрессорных клеток, контролирующих как клеточный, так и гуморальный иммунный ответ на Т-зависимые и Т-независимые антигены, вследствие чего нарастает синтез всех антител, в том числе аутоантител; II – проявляется постепенно нарастающей недостаточностью Т-хелперной функции, прежде всего в гуморальном иммунном ответе на Т-зависимые антигены. В это время иммунный ответ на Т-независимые антигены может быть даже повышенным, что указывает на сохранность В-клеточных функций. Некоторое время не страдает антигенпредставляющая функция Т-лимфоцитов, но затем и она снижается. Все это и приводит к повышенному синтезу аутоантител, снижению их аффинности, увеличению содержания IgM и, следовательно, аутоантител именно этого класса к тканям и клеткам-мишеням; в результате развивается аутоиммунное воспаление с характерными клиническими симптомами аутоиммунного заболевания [3, 11, 13].

В зависимости от спектра пораженных тканей и органов аутоиммунные заболевания делят на: 1) органо- и тканеспецифические; 2) генерализованные. В первом варианте антигенами являются клетки одной ткани или одного органа (например аутоиммунные тиреоидит, анемия, тромбоцитопения). Во втором – антигеном являются структурные клеточные элементы, общие для многих органов и тканей, например, внутриклеточные компоненты (ядро, ДНК, РНК, составляющие цитоплазмы).

В данной статье рассматриваются некоторые лекарственные препараты, которые относятся к классическим иммунодепрессантам, то есть препаратам, специально предназначенным для регуляции иммунитета (имуномодуляторам). Существует несколько уровней действия иммунотропных препаратов, независимо от того, являются ли они иммуносупрессирующими или иммуностимулирующими:

- влияние на процессы пролиферации и дифференцировки клеток-предшественников;
- влияние на транспорт клеток из первичных лимфоидных органов во вторичные, из лимфоидных органов в кровяное русло, из кровяного русла в ткани;
- влияние на процессы презентации и распознавания антигена на последующую активацию и клональную экспансию (пролиферацию клона активированных клеток);
- влияние на функциональную активность иммунокомпетентных клеток, в частности на продукцию и секрецию цитокинов;
- влияние на экспрессию цитокиновых рецепторов или на пути передачи сигнала от рецептора к ядру клетки, на факторы транскрипции.

Для ограничения аутоиммунного процесса используют препараты, подавляющие развитие иммунных

реакций, которые по степени влияния на этот процесс разделяют на две группы: «большие» и «малые». Препарат, используемый в клинике для подавления иммунитета, в идеале должен обладать следующими свойствами (Turk J. L., 1998) [7]:

- обладать достаточно большим интервалом между токсическим и терапевтическим эффектом;
- иметь высокую избирательность действия на иммунокомпетентные клетки организма без повреждения других клеток;
- проявлять направленное действие только на клетки, принимающие специфическое участие в конкретном иммунном ответе;
- вводиться в течение ограниченного периода времени, достаточного для эффективной иммуносупрессии, не вызывая феномена «рикошета»;
- быть эффективны в отношении уже развившегося иммунного процесса;
- иметь обратимый эффект.

В настоящее время ни один из используемых иммунодепрессантов не отвечает предъявляемым требованиям, но наиболее полно отвечающими требованиями к «идеальному» иммунодепрессанту можно считать иммуносупрессивные антибиотики и препараты моноклональных антител.

#### Классификация иммунодепрессантов:

##### I. «Большие» иммунодепрессанты:

###### 1.1. Антиметаболиты:

1.1.1. Антиметаболиты и блокаторы синтеза пуриновых оснований: азатиоприн (имуран), меркаптопурин, микофенолата мофетил.

1.1.2. Антиметаболиты фолиевой кислоты: метотрексат.

1.2. Алкилирующие соединения: хлорамбуцил (лейкеран), циклофосфамид (циклофосфан).

1.3. Антибиотики: циклоспорин А, такролимус, сиролимус.

1.4. Антилимфоцитарные и моноклональные антитела: антилимфолин-Кр, иммуноглобулин антилимфоцитарный, муromонаб, базилксимаб, дакликсимаб, инфликсимаб.

1.5. Глюкокортикоиды: преднизолон, метилпреднизолон.

##### II. «Малые» иммунодепрессанты:

II.1. Производные 4-аминохинолина: хлорохин, гидроксихлорохин.

II.2. Пеницилламин.

II.3. Препараты золота: кризанол, ауранофин.

#### I. «БОЛЬШИЕ» ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

##### 1.1. Антиметаболиты

1.1.1. Антиметаболиты и блокаторы синтеза пуриновых оснований: азатиоприн, меркаптопурин, микофенолата мофетил. Механизм действия меркаптопурина связан с превращением в клетке (под влиянием гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы) в 6-тиоинозин-5'-фосфат

(Т-ИМФ), являющийся плохим субстратом для гуанилил-киназы и накапливающийся внутри клетки. Накопление Т-ИМФ приводит к блокаде некоторых жизненных биохимических реакций, таких как превращение инозината (ИМФ) в аденилосукцинат, а затем в аденилат (АМФ) и окисления ИМФ в ксантилат (КМФ) инозинатдегидрогеназой. Эти реакции являются критическими в синтезе адениловых и гуаниловых нуклеотидов. По механизму обратной связи меркаптопурин ингибирует также и биосинтез фосфорибозиламина, продукта первой «определяющей» стадии в синтезе пуринов. Азатиоприн имеет аналогичный механизм действия, так как в организме распадается с образованием 6-меркаптопурина, но большую специфичность действия в качестве иммунодепрессанта по сравнению с меркаптопурином, объясняющейся тем, что в лимфоидной ткани процесс расщепления азатиоприна идет активнее, чем в других тканях [3, 7, 26].

Меркаптопурин в незначительной степени проникает через ГЭБ. Степень связывания с белками плазмы низкая. Биотрансформируется преимущественно в печени, выводится почками, частично в неизменном виде (7–39%) [43]. Особенности фармакокинетики азатиоприна представлены в таблице 14.

Препараты подавляют в лимфоцитах синтез белка, РНК и ДНК (в S-фазу), понижают содержание нуклеиновых кислот в тимусе и селезенке, снижают скорость синтеза IgG и IgM, вызывая падение общего уровня иммуноглобулинов. Способны угнетать функцию как Т-, так и В-лимфоцитов, а также их бласттрансформацию. У азатиоприна преимущественное влияние оказывается на Т-клеточно-опосредованные реакции: нарушается активность CD8+лимфоцитов, так как они более чувствительны к препарату, чем CD4+лимфоциты и происходит нарушение распределения субпопуляций Т-лимфо-

■ **Таблица 1.** Клиническое применение антиметаболитов и блокаторов синтеза пуриновых оснований

| п/п | Нозологическая форма                      | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма | Путь введения | Кратность введения | Длительность приема препарата | Примечания                                                                                                                                                            |
|-----|-------------------------------------------|-------------------|---------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1   | Ревматические заболевания (азатиоприн)    | 100               | Таб. по 0,05        | П/о           | 1–2 раза в день    | 24 дня                        | Поддерживающая доза — 1,5–2,5 мг/кг/сут. Может быть увеличена до 200–250 мг/сут. В дальнейшем доза снижается до 25–75 мг/сут. Длительность лечения до 2–3 лет и более |
| 2   | Ревматические заболевания (меркаптопурин) | 1,5–2,5 мг/кг     | Таб. по 0,05        | П/о           | 1 раз в неделю     | По показаниям                 |                                                                                                                                                                       |
| 3   | Псориаз (азатиоприн)                      | 50                | Таб. по 0,05        | П/о           | 3 раза в день      | 14–48 дней                    |                                                                                                                                                                       |
| 4   | Билиарный цирроз печени (азатиоприн)      | 2 мг/кг           | Таб. по 0,05        | П/о           | 1–2 раза в день    | До 1 года                     |                                                                                                                                                                       |
| 5   | Гомотрансплантация органов (азатиоприн)   | 4 мг/кг           | Таб. по 0,05        | П/о           | 2–3 раза в день    | За 1–7 дней до операции       | С последующим переходом ↓                                                                                                                                             |
|     |                                           | 4 мг/кг           | Таб. по 0,05        | П/о           | 2–3 раза в день    | 1–2 мес                       | В последующем доза может быть уменьшена до 2–3 мг/кг.                                                                                                                 |

цитов. Большие дозы азатиоприна (до 500 мг/сут) вызывают блокаду мембранного аппарата CD8+ лимфоцитов с супрессорной активностью, нарушение пролиферации и дифференцировки клеток, торможение активности ЕКК. Малые дозы (20–50 мг/сут) могут модулировать экспрессию опухолевых антигенов на злокачественных клетках и тем самым способствовать повышению иммуногенности опухоли, на которую в этих условиях развивается иммунный ответ [7, 36]. В отличие от меркаптопурина, к азатиоприну чувствительны долгоживущие Т-лимфоциты селезенки и тимуса, в то время как долгоживущие Т-лимфоциты лимфоузлов и периферической крови к действию азатиоприна толерантны, но чувствительны к действию меркаптопурина. Действие азатиоприна на гуморальный иммунитет — опосредованное через снижение выработки цитокинов CD4+лимфоцитами. Кроме того, азатиоприн нарушает процессы распознавания антигена за счет торможения экспрессии клеточных рецепторов на лимфоидных клетках [36].

До открытия циклоспорина А тиопурины были основными препаратами, используемыми для предотвращения отторжения трансплантата. Однако терапевтический индекс препарата в отношении доз, применяемых при кризисе отторжения, и доз, при которых возникают инфекционные осложнения, очень мал, поэтому риск развития оппортунистических инфекций является довольно значительным. В клинике внутренних болезней препараты используются в основном в комплексном лечении ревматических заболеваний, псориаза (табл. 1). Наибольшее применение нашел азатиоприн, лечение которым может в некоторых случаях достигать 2–3 лет и более. В начале лечения дозы препарата могут составлять 100–150 мг/сут в 2–3 приема. Клинический эффект наступает через 3–4 недели, после чего суточную дозу снижают постепенно до

25 мг/сут. При такой форме дозирования не происходит сколько-нибудь заметного угнетения костного мозга [15].

Основные побочные эффекты тиопуринов (на примере меркаптопурина) представлены в табл. 13. Побочные эффекты азатиоприна выражены в меньшей степени. У небольшой группы больных в первые дни лечения наблюдаются тошнота и рвота. Для профилактики гиперурикемии необходимо увеличить объем потребляемой жидкости, применять средства, ощелачивающие мочу, а при необходимости — назначить аллопуринол (в этом случае дозу меркаптопурина снижают на 30–40 % от исходной) [1, 7].

Новым словом в создании препаратов, воздействующих на пуриновый обмен в лимфоцитах, стало создание **мофетила микофенолата** (селлсепта) — 2-морфолиноэтилового эфира микофеноловой кислоты, являющейся сильнодействующим, селективным и обратимым ингибитором инозинмонофосфатдегидрогеназы типа II. После приема внутрь препарат метаболизируется в печени с образованием активного метаболита — микофеноловой кислоты (МФК), которая и блокирует ключевой фермент синтеза гуаниновых нуклеотидов. МФК оказывает более выраженное цитостатическое действие на лимфоциты, чем на другие клетки, поскольку пролиферация Т- и В-лимфоцитов очень сильно зависит от синтеза пуринов *de novo*, в то время как клетки других типов могут переходить на обходные пути метаболизма. Таким образом, препарат проявляет цитостатическую, но не цитолитическую активность [18].

В наномолярных концентрациях МФК подавляет пролиферацию стимулированных Т- и В-лимфоцитов периферической крови человека *in vitro*, обладает антипролиферативным действием в отношении мезангиальных клеток почек человека и животных, подавляет образование антител в культурах лимфоцитов и клеток селезенки человека. Кроме того, ис-

■ Таблица 2. Клиническое применение мофетила микофенолата

| № п/п | Нозологическая форма | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма        | Путь введения | Кратность введения | Длительность приема препарата            | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-------|----------------------|-------------------|----------------------------|---------------|--------------------|------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Пересадка почки      | 1000              | Капс. по 0,25; таб. по 0,5 | П/о           | 2 раза в сут       | 1–2 нед (одновременно с циклоспорином А) | Первая доза принимается в пределах 72 часов после трансплантации. При рефрактерном отторжении разовая доза увеличивается до 1,5. У больных с ХПН (скорость клубочковой фильтрации < 25 мл/мин/1,73 м <sup>2</sup> ) следует избегать назначения доз более 2 г/сут. |
| 2     | Люпус-нефрит         | 500–1000          | Капс. по 0,25; таб. по 0,5 | П/о           | 2 раза в сут       | 6 мес                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                    |

тощение запасов гаунозиновых нуклеотидов под воздействием микофенольной кислоты тормозит не только синтез ДНК, но также и процесс гликозилирования молекул, осуществляющих адгезию. Такая супрессия гуморального ответа иногда полезна при лечении заболеваний, опосредованных антителами.

В качестве иммунодепрессанта антиметаболического типа мофетила микофенолат был вначале изучен как средство для лечения и профилактики острого отторжения аллогенных трансплантатов различных солидных органов (в первую очередь почки). Как правило, мофетила микофенолат применяют в рамках комбинированной терапии после трансплантации, назначая его вместо азатиоприна, в сочетании с глюкокортикоидами и циклоспорином [21,42]. В крупных рандомизированных контролируемых исследованиях у больных, перенесших пересадку почки или сердца, мофетила микофенолат, снижая частоту отторжения, продемонстрировал достоверно более высокую эффективность, чем азатиоприн (табл. 2).

Позднее появились данные об эффективности препарата в лечении люпус-нефрита. Терапия препаратом в дозах 1,5–2 г/сут приводила к снижению протеинурии, стабилизации уровня сывороточного креатинина, нормализации уровней С3-компонента комплемента и антител к ДНК, снижению показателей активности СКВ. Возможно, что у больных с поражением почек препарат может оказаться достойной терапевтической альтернативой циклофосфамиду и азатиоприну при лучшей переносимости [20].

Данные о фармакокинетике препарата, побочных эффектах и противопоказаниях суммированы в табл. 14–15.

**Антиметаболиты фолиевой кислоты: метотрексат (трексан).** К антиметаболитам фолатов относится метотрексат (трексан). Он блокирует редуктазу дигидрофолиевой кислоты, которая превращает дигидрофолевую кислоту в тетрагидрофолиевую (ТГФК). ТГФК в качестве кофермента участвует в превращении урацилдезоксирибозила в тимидин; кроме того, она активно участвует в синтезе пуринов, пиримидинов и белка. Метотрексат практически не блокирует синтеза ДНК (при назначении низких доз), но заметно нарушает синтез РНК и белка, а также ингибирует глюкозо-6-фосфатдегидрогена-

зу, АТФазу и щелочную фосфатазу. Предполагается, что эти эффекты могут быть вызваны метотрексатом как хелатирующим агентом, способным к связыванию цинка, который необходим для функционирования ряда ферментов, включая дегидрогеназы. Кроме того, под влиянием метотрексата происходит накопление аденозина в клетках, который проявляет противовоспалительное действие [7, 48].

Метотрексат подавляет образование антител, иммуноглобулинов М и А, клеточно-опосредованного иммунитета. Отмечается тенденция к увеличению количества CD4+лимфоцитов и естественных киллерных клеток. Предполагается, что поскольку естественные киллерные клетки обладают способностью ингибировать дифференцировку В-лимфоцитов, это является одним из механизмов, определяющих ингибирующее значение метотрексата на синтез аутоантител, в первую очередь ревматоидного фактора. Под влиянием препарата увеличивается экспрессия генов, кодирующих синтез «противовоспалительных» цитокинов — ИЛ-4 и ИЛ-10 [4, 31]. Особенности фармакокинетики препарата представлены в табл. 3.

В клинике внутренних болезней наиболее часто используется метотрексат в качестве иммунодепрессивного средства при лечении ревматических заболеваний. Обычно в этом случае метотрексат назначается 1 раз в неделю (перорально или парентерально), поскольку более частый прием препарата приводит, как правило, к развитию острых и хронических токсических реакций. В связи с возможной непереносимостью одномоментного приема больших доз препарата рекомендуется назначать его дробно, с 12-часовым интервалом, в утренние и вечерние часы. Начальная доза метотрексата в большинстве случаев составляет 7,5 мг/нед, а у лиц пожилого возраста — 5 мг/нед. Эффект оценивается через 4–8 недель и при его отсутствии (при условии нормальной переносимости препарата) дозу можно увеличивать по 2,5 мг/нед, поскольку клиническая эффективность метотрексата имеет четкую дозозависимость. При этом суммарная недельная доза (при пероральном приеме) не должна превышать 25 мг. Это связано как с возможностью развития токсических реакций, так и с ухудшением всасывания более высоких доз препарата в ЖКТ. При повышении дозы оценка токсич-

■ Таблица 3. Клиническое применение метотрексата

| № п/п | Нозологическая форма      | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма                 | Путь введения | Кратность введения | Длительность приема препарата | Примечания                                              |
|-------|---------------------------|-------------------|-------------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------|
| 1     | Ревматические заболевания | 7,5               | Таб. по 0,0025–0,01; 1%-ный раствор | П/о, в/м      | 1 раз в неделю     | 4–8 нед и более               | Через 4–8 недель доза может увеличиваться по 2,5 мг/нед |

**Примечание.** Побочные эффекты приведены в табл. 14.

ности проводится через 6 дней после начала приема препарата (табл. 3).

Парентеральное введение метотрексата используется в случае отсутствия эффекта от перорального приема или при развитии токсических реакций со стороны ЖКТ. При этом необходимо учесть, что отсутствие эффекта при пероральном приеме метотрексата в ряде случаев связано не столько с неэффективностью самого препарата, сколько с низкой абсорбцией в ЖКТ, не позволяющей достичь оптимальной концентрации вещества в крови [4].

Побочные эффекты препарата представлены в табл. 13.

### 1.2. Алкилирующие соединения: хлорамбуцил (лейкеран), циклофосфамид (циклофосфан)

Одним из наиболее изученных препаратов в этой группе является **циклофосфамид** (циклофосфан) — ЦФ, являющийся диамидным эфиром фосфорной кислоты. По своему строению он имеет очень большое сходство с азотистым ипритом. Действие алкилирующих агентов заключается в замещении химических групп в биологически активных молекулах, особенно в нуклеиновых кислотах и ферментах. При замещении алкильными группами в молекуле ДНК действие алкилирующих агентов проявляется как антимиотическое. При этом они нарушают порядок расположения оснований в молекуле ДНК, образуя мостики вдоль различных участков ее спирали или разрушая молекулу. В этом случае повреждается матрица для репликации ДНК и формирования информационной РНК. Сам ЦФ не обладает цитотоксическим действием, но его метаболиты, образующиеся в печени и опухолевых клетках (альдофосфамид и карбоксифосфамид) принадлежат к главным алкилирующим и цитотоксическим веществам [31].

Иммунодепрессивное действие ЦФ обусловлено сильной антипролиферативной активностью препарата. Это подтверждается мощным подавлением продукции антител плазматическими клетками и нарушением функции Т-лимфоцитов при введении препарата в пролиферативную фазу иммунного ответа. Предшественники В-лимфоцитов, продуцирующих антитела, особенно высокочувствительны к ЦФ, поскольку они являются быстропролиферирующей клеточной популяцией. Функции регуляторных Т-клеток (хелперов/индукторов), которые являются CD4+, более чувствительны к ингибиторным эффектам, чем функции цитотоксических эффекторных предшественников [24].

В качестве иммунодепрессанта ЦФ применяют при гломерулонефритах, системной красной волчанке, ревматоидном артрите, неспецифическом аортоартериите, идиопатической тромбоцитопенической пурпуре, пересадке костного мозга. Дозы препарата в этом случае составляют обычно 1–1,5 мг/кг (50–100 мг/сут), а при хорошей переносимости — до 3–4 мг/кг. Противопоказания и побочные эффекты представлены в табл. 13. При ревматоид-

ном артрите возможно внутрисуставное введение ЦФ. В этом случае он вводится вместе с ГК (по 0,1–0,2 г 3–5 раз с интервалом 5–7 дней) до ликвидации экссудативных процессов. Эффект сохраняется в этом случае несколько месяцев после окончания лечения ЦФ.

**Хлорамбуцил** (лейкеран) также является алкилирующим цитостатическим агентом, производным ароматического азотистого иприта, оказывающим более избирательное влияние на лимфоидную ткань по сравнению с нейтрофильными гранулоцитами. Алкилирование клеток происходит посредством образования высокореактивного радикала этилэнимониума между двумя нитями спирали ДНК, с последующим вмешательством в репликацию [7, 31].

В качестве иммунодепрессанта используется при гломерулонефритах с нефротическим синдромом (100–200 мкг/кг/сут в течение 5–15 нед), аутоиммунной гемолитической анемии (10–15 мг/сут). Количество побочных эффектов достаточно большое, основные из них представлены в табл. 13.

### 1.3. Антибиотики: циклоспорин А (сандимун), сиролимус (рапамун)

**Циклоспорин А** — липофильный антибиотик, выделенный в 1970 г. из культуры морских грибов. Он является прототипом нового поколения иммунодепрессантов. После введения циклоспорин А достигает клеток-мишеней и связывается с пролактиновым рецептором, после чего комплекс интернализируется. Далее происходит его связывание с циклофиллином, а затем с кальцинейрином ( $\text{Ca}^{2+}$ -зависимая серин/треониновая фосфатаза) с подавлением каталитической активности последнего. Субстратами кальцинейрина являются такие факторы, как NFAT (*nuclear factor of activated T cells*) и OAP (*octamer activating protein*), проникающие из цитозоля в ядро после дефосфорилирования и вместе с другими ядерными факторами участвующие в регуляции транскрипции многих генов (ИЛ-2, ГМ-КСФ, ФНО- $\alpha$ ,  $\gamma$ -ИФН и др.). Введение циклоспорина А приводит таким образом к подавлению синтеза различных факторов, продуцируемых антигенстимулированными лимфоцитами, но не блокирует влияние лимфокинов на Т-лимфоциты и взаимодействие с антигеном. Кроме того, он повышает экспрессию гена трансформирующего фактора роста-бета [7, 14].

Циклоспорин А сильно угнетает клеточный иммунитет, который играет главную роль в отторжении трансплантата и ГЗТ. В отличие от других иммуносупрессивных препаратов, циклоспорин А угнетает активность преимущественно Т-лимфоцитов, хотя в более высоких концентрациях может подавлять активность и В-лимфоцитов. Блокирует выделение лимфокинов, включая  $\gamma$ -ИФН, ИЛ-2 и фактор активации макрофагов. Препарат не влияет на созревание стволовых клеток до состояния антигенчувствительных клеток-предшественников и только когда зрелые иммунокомпетентные клетки получают активирующий их сигнал от антигена на антигенпредставляющей

клетке, циклоспорин А блокирует последующие этапы активации, такие как транскрипция иРНК, кодирующей лимфокины, секреция лимфокинов, пролиферация и созревание. В результате этого эффекторные клетки не образуются. Ингибирующий эффект препарата обратим [31, 47].

Основное показание к применению препарата — профилактика и лечение реакций отторжения трансплантата при пересадке почки, печени, поджелудочной железы, сердца. Благодаря циклоспориноу степень приживания сердечных и печеночных трансплантатов в течение года достигает 80 и 70 % соответственно. Дозы вводимого препарата при этом составляют 5 мг/кг/сут (внутривенно) или 15 мг/кг внутрь (табл. 4) [19]. Особенности фармакокинетики препарата представлены в табл. 14.

Основные побочные эффекты препарата — гепато- и нефротоксичность. Механизм вызываемой

ствия циклоспорина А и отличается лишь связывающимся с препаратом рецептором (если для циклоспорина А это циклофиллин, то для такролимуса это белок FKBP12 (*FK-binding protein 12*). Кроме того, такролимус (как и другие макролактамовые иммунодепрессанты) способен блокировать высвобождение провоспалительных цитокинов и медиаторов воспаления из анти-IgE-активированных мастоцитов и базофилов [18, 42]. Особенности фармакокинетики препарата представлены в табл. 13.

Применяется такролимус в основном при пересадке печени, почки, сердца, легких. Средние дозы для взрослых при внутривенном введении составляют 10–50 мг/кг/сут (для детей 50–100 мг/кг/сут). При пероральном приеме доза для взрослых — 150–200 мг/кг/сут (для детей — 200–300 мг/кг/сут) [49]. Побочные эффекты и противопоказания к применению препарата представлены в табл. 13.

■ Таблица 4. Клиническое применение циклоспорина А

| № п/п | Нозологическая форма       | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма | Путь введения | Кратность введения | Длительность приема препарата | Примечания                                                                                                            |
|-------|----------------------------|-------------------|---------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Пересадка костного мозга   | 3–5 мг/кг/сут     | 5%-ный р-р          | В/в кап       | 1 раз в день       | До 2 нед                      | Вводят за день до операции, в дальнейшем ежедневно до 2 недель с переходом на поддерживающие дозы (1 мг/кг/сут)       |
| 2     | Пересадка солидных органов | 3–5 мг/кг/сут     | 5%-ный р-р          | В/в кап       | 1 раз в день       | 1–2 нед                       | Вводят за день до операции, в дальнейшем ежедневно до 1–2 недель с переходом на поддерживающие дозы (0,7–2 мг/кг/сут) |

циклоспорином А нефротоксичности складывается из двух компонентов — прямого повреждения ткани почек и почечными гемодинамическими нарушениями. Собственная нефротоксичность препарата может быть уменьшена за счет снижения доз при длительной терапии (с начальной концентрации в плазме 200 нг/мл до 50–75 нг/мл через 2 мес терапии). Сосудистый компонент, в основе которого, как предполагают, лежит нарушение синтеза простагландинов, можно предупредить назначением альфа-адреноблокаторов [15, 31]. Другие побочные эффекты препарата и противопоказания представлены в табл. 13.

Близким по эффектам к циклоспориноу А является антибиотик **такролимус** (програф). Он принадлежит к группе макролидных антибиотиков и продуцируется *Streptomyces tsukubaensis*. Его механизм действия практически аналогичен механизму дей-

Новым иммунодепрессантом из группы антибиотиков является препарат **сиролимус** (рапамун), также относящийся к группе макролидов и продуцируемый *Streptomyces hydropiscus*. Помимо иммунодепрессивного действия он обладает также противоопухолевой и противогрибковой активностью [27, 29].

Сиролимус угнетает активацию и пролиферацию Т-лимфоцитов. В отличие от циклоспорина А и такролимуса, ингибирующих I фазу активации, действие препарата направлено на II фазу. Подобно такролимусу и циклоспориноу А сиролимус также связывается с циклофиллином, образовавшийся комплекс угнетает активность фактора mTOR (*mammalian target of rapamycin*), не влияя на кальцинейрин. Ингибирование mTOR предупреждает активацию фосфатаз и киназ клеток, что влечет за собой нарушение пролиферации Т-клеток, индуцируемой интерлейкинами (ИЛ-2, -4, -7,

■ Таблица 5. Клиническое применение сиролимуса

| № п/п | Нозологическая форма | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма              | Путь введения | Кратность введения | Длительность приема препарата | Примечания                                                                                                                                                                                                        |
|-------|----------------------|-------------------|----------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Пересадка почки      | 6                 | Флаконы по 60 и 150 мл (1 мг/мл) | П/о           | Однократно         | Однократно                    | В первые 48 часов после операции; с последующим переходом ↓                                                                                                                                                       |
|       |                      | 2                 | Флаконы по 60 и 150 мл (1 мг/мл) | П/о           | 1 раз в день       | 2–3 мес                       | Минимальная концентрация препарата в крови должна быть 4–12 нг/мл, а одновременно применяемого циклоспорина А 150–400 нг/мл. После отмены циклоспорина А концентрация сиролимуса в крови должна быть 12–20 нг/мл. |

-15, -17). Сиролимус угнетает также дифференцировку В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки, тем самым снижая продукцию иммуноглобулинов М, G, A [5, 18].

Применяют сиролимус для предупреждения отторжения трансплантата при пересадке почки. Рекомендуется применять препарат изначально в комбинации с глюкокортикоидами и циклоспорином А в течение 2–3 мес. Дальнейшее продолжение лечение сиролимусом в комбинации с глюкокортикоидами может продолжаться только при условии отмены циклоспорина А (табл. 5).

**1.4. Антилимфоцитарные и моноклональные антитела: иммуноглобулины антилимфоцитарные (тимоглобулин, атгам, антилимфолин-Кр), муромонаб (ортоклон), базилксимаб (симулект), инфликсимаб (ремикейд)**

**Антилимфоцитарные антитела: иммуноглобулины антилимфоцитарные (тимоглобулин, атгам, антилимфолин-Кр)** являются очищенным иммуноглобулинами, приготовленным из гипериммунной сыворотки лошадей, кроликов или овец, иммунизированных человеческими тимоцитами. После введения препараты связываются с поверхностными рецепторами циркулирующих лимфоцитов, вызывая лимфопению и нарушая иммунный ответ [40, 46]. Препараты вводят внутривенно капельно для профилактики и лечения реакции отторжения трансплантата, суммарную дозу препарата и частоту введения устанавливают индивидуально в зависимости от эффекта, переносимости, выраженности процесса и т. д. Обычно оптимальным считается уменьшение количества лимфоцитов на 30–50 % от исходного. При этом достаточно избирательно угнетается клеточный иммунный ответ (ГЗТ), а продукция антител сохраняется [40, 44]:

Введение препаратов может сопровождаться пиретическими реакциями, ознобом, недомоганием

(проходящими самостоятельно через 6–15 ч), возможны инфекционные осложнения. Они противопоказаны при повышенной чувствительности к препарату, выраженной иммунологической несостоятельности, инфекционных заболеваниях, сепсисе [25, 33].

Новым шагом в создании клеточно-селективных иммунодепрессантов стало создание препаратов **моноклональных антител** — муромонаба (ортоклона), базилксимаба (симулекта) и дакликсимаба (зенапакса).

**Муромонаб** (ортоклон) представляет собой мышиные моноклональные антитела класса ОКТ-3. При введении в организм они связываются с гликопротеиновыми рецепторами CD3 на поверхности Т-лимфоцитов, блокируя участие этих клеток в иммунном ответе. Эффект развивается очень быстро, в течение нескольких минут. Препарат применяется преимущественно при пересадке почки, печени, сердца и костного мозга [22, 39].

Побочные эффекты (табл. 1) включают анафилактические реакции, нейротоксичность, иммуносупрессию (обострение оппортунистических вирусных инфекций), повышение риска неопластических процессов. Для снижения риска побочных эффектов перед первым введением препарата (за 1–4 часа) вводят метилпреднизолон сукцинат (1 мг/кг в/в), а через 30 мин после введения — гидрокортизона сукцинат (50–100 мг в/в).

**Базилксимаб** (симулект) — специфический иммунодепрессант. Он представляет собой химерные моноклональные антитела, действие которых направлено против рецептора ИЛ-2 (антиген CD25), экспрессируемого на поверхности Т-лимфоцитов в ответ на стимуляцию антигенами. Базилксимаб специфически связывается с антигеном CD25 на активированных Т-лимфоцитах, экспрессирующих высокоаффинный рецептор ИЛ-2, и таким образом предотвращает связывание ИЛ-2, служащее сигналом для пролиферации Т-клеток. Полная и непрерыв-

ная блокада рецептора ИЛ-2 поддерживается до тех пор, пока концентрация базиликсимаба в сыворотке превышает 0,2 мкг/мл. По мере ее снижения уровень экспрессии антигена CD25 возвращается к исходным величинам в течение 1–2 недель. При этом базиликсимаб не вызывает высвобождения цитокинов или миелосупрессии (табл. 6) [39]. Особенности фармакокинетики препарата представлены в таблице 14.

Применение базиликсимаба показано для профилактики острого отторжения трансплантата у больных с впервые пересаженной почкой. Препарат применяют на фоне проведения базисной иммуносупрессивной терапии циклоспорином А и глюкокортикоидами. Количество побочных эффектов превышает 20 %, основные из которых представлены в табл. 13. Сходными свойствами и показаниями к применению

■ Таблица 6. Клиническое применение антилимфоцитарных и моноклональных антител

| № п/п | Нозологическая форма                                                                  | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма          | Путь введения                      | Кратность введения | Количество инъекций | Примечания                                                                                                                                                                     |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|------------------------------|------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Пересадка органов, профилактика и лечение реакции отторжения трансплантата            | 15 мг/кг/сут      | Тимоглобулин; флак. по 25 мг | В/в кап                            | 1 раз в день       | 14                  | С последующим переходом ↓                                                                                                                                                      |
|       |                                                                                       | 15 мг/кг/сут      | Тимоглобулин; флак. по 25 мг | В/в кап                            | 1 раз в 2 дня      | 7                   | Первую дозу вводят за 24 ч до трансплантации или в течение 24 ч после операции                                                                                                 |
|       |                                                                                       | 15 мг/кг/сут      | Атгам; флак. по 50 мг/мл     | В/в кап                            | 1 раз в день       | 14                  | С последующим переходом ↓                                                                                                                                                      |
|       |                                                                                       | 15 мг/кг/сут      | Атгам; флак. по 50 мг/мл     | В/в кап                            | 1 раз в 2 дня      | 7                   | Первую дозу вводят за 24 ч до трансплантации или в течение 24 ч после операции                                                                                                 |
|       |                                                                                       | 5 мг/кг/сут       | Муромонаб; флак. по 0,005    | В/в                                | 1 раз в день       | 10–14               | У детей с массой тела меньше 30 кг доза препарата уменьшается вдвое                                                                                                            |
| 2     | Профилактика острого отторжения трансплантата у больных с впервые пересаженной почкой | 20                | Базиликсимаб; флак. по 20 мг | В/в кап или струйно за 20–30 минут | 1 раз в 4 дня      | 2                   | Первые 20 мг вводят за 2 часа до трансплантации. Вторую дозу (20 мг) вводят через 4 дня после операции. В случае отторжения пересаженного органа вторую дозу не вводят         |
|       |                                                                                       | 1 мг/кг           | Дакликсимаб; флак. по 25 мг  | В/в за 15 минут                    | 1 раз 14 дней      | 5                   | Первое введение за 24 часа до трансплантации. Время введения второй и последующих доз не должно отклоняться от запланированного более чем на один день в ту или другую сторону |

обладает препарат **дакликсимаб** (зенапакс) [23, 35]. **Инфликсимаб** (ремикейд) представляет собой химерные моноклональные мышиные антитела к ФНО- $\alpha$ . Препарат специфически связывает человеческий ФНО- $\alpha$ , причем обладает очень высокой аффинностью к растворимому и мембрансвязанному цитокину. Это приводит к активации комплемента и цитолизу клеток, формирующих воспалительный инфильтрат через механизм антителозависимой цитотоксичности. Кроме того, инфликсимаб усиливает апоптоз активированных Т-лимфоцитов путем увеличения синтеза гена-регулятора апоптоза (Bcl-2). Предполагается также влияние препарата на продукцию  $T_H$  цитокинов (ИЛ-2,  $\gamma$ -ИФН) [34, 41].

Основная область применения препарата — ревматоидный артрит (РА) и болезнь Крона (БК), сходные по механизмам развития воспаления (табл. 7). При БК инфликсимаб используется в случаях ре-

парата в сыворотке снижается, поэтому у больных с наиболее упорной формой БК рекомендуются повторные инфузии каждые 8 нед для поддержания клинического ответа и выхода в ремиссию. Не рекомендуется увеличение интервала между введениями более 15 нед, так как при этом возможно развитие РГЗТ. При ревматоидном артрите (РА) инфликсимаб может быть использован в комбинации с метотрексатом. В этом случае тормозится прогрессирование РА вне зависимости от наличия клинического ответа. Кроме того, комбинированное лечение инфликсимабом и метотрексатом предотвращает прогрессирование функциональной недостаточности и улучшает качество жизни больных РА, в частности их физические возможности и некоторые психические параметры [32, 45].

Примерно у 13 % пациентов, получающих инфликсимаб, отмечается появление антител к нему

■ Таблица 7. Клиническое применение инфликсимаба

| № п/п | Нозологическая форма | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма | Путь введения | Кратность введения                 | Количество инъекций | Примечания                                                         |
|-------|----------------------|-------------------|---------------------|---------------|------------------------------------|---------------------|--------------------------------------------------------------------|
| 1     | Болезнь Крона        | 5 мг/кг           | Флак. по 0,1        | В/в           | 1 раз в 2 мес до выхода в ремиссию | Индивидуально       | В дальнейшем поддерживающая терапия по 1 инъекции 1 раз в 8 недель |
| 2     | Ревматоидный артрит  | 3 мг/кг           | Флак. по 0,1        | В/в           | 0, 2, 6 нед                        | 3                   | С последующим переходом ↓                                          |
|       |                      |                   |                     |               | 1 раз в 8 нед                      | До 6                | Общая длительность курса до 54 недель                              |

зистентности к действию стероидных гормонов и иммуносупрессорной терапии, причем он активен как при среднетяжелых, так и тяжелых формах заболевания. Препарат обладает пролонгированным действием и при неосложненном течении БК эффективен в виде однократного внутривенного введения. Частота ответа на инфликсимаб при стероидорезистентных формах БК колеблется в интервале 50–81 %, частота достижения клинической ремиссии составляет 25–48 %. Частота поддержания ремиссии в течение 30 недель после однократного введения составляет 39–44 % и не зависит от начальной дозы препарата — 5 или 10 мг/кг [2, 34]. Особенности фармакокинетики препарата представлены в табл. 14.

Действие инфликсимаба развивается быстро, уже через 2 нед можно наблюдать начало клинического эффекта. Оптимальная доза по данным контролируемых исследований, составляет 5 мг/кг (для лечения ревматоидного артрита 3 мг/кг). Продолжительность действия — до 30 недель после однократной инфузии, однако через 8–12 нед концентрация пре-

(НАСА — *human antihimeric antibodies*), что может иногда сопровождаться снижением эффективности препарата. В этом случае добавление к инфликсимабу метотрексата, являющегося стандартным лечением, но не всегда хорошо эффективного и переносимого, вероятно, может уменьшать образование антител к инфликсимабу [37].

Побочные эффекты и противопоказания к применению инфликсимаба представлены в табл. 13.

### 1.5. Глюкокортикоиды (ГК): преднизолон (кортизон), метилпреднизолон (урбазон, метипред)

Препараты этой группы являются полусинтетическими производными гормонов, синтезирующихся в коре надпочечников и обладающих разнообразным действием на организм. Основная физиологическая роль ГК — метаболическое обеспечение устойчивости организма к различным экстремальным воздействиям. Это достигается ценой усиления преимущественно катаболических процессов и ряда фармакодинамических эффектов. Выделяют следующие ос-

новые фармакологические эффекты ГК: противовоспалительный, иммунодепрессивный, противоаллергический, противошоковый и антиоксидантный. Дополнительно иногда выделяется антинеопластический эффект. Такое уникальное сочетание свойств позволяет использовать данные препараты в качестве иммунодепрессивных средств, оказывающими разносторонний эффект на иммунопатологический процесс при аутоиммунных и некоторых других заболеваниях.

Молекулярный механизм иммунодепрессивного действия ГК многогранен и включает в себя следующие этапы. Свободная форма ГК легко диффундирует через цитоплазматическую мембрану и, обладая высоким сродством к присутствующим в цитоплазме рецепторам ГК, связывается с ними. Клетки иммунной системы в организме имеют специфические рецепторы для ГК, число которых зависит от фазы развития клетки и ее типа (подтипа). После формирования комплекса лиганд-рецептор следует его активация, перемещение в ядро и связывание с акцепторными местами. Этот комплекс влияет на транскрипцию специфических генов, которые кодируют белки (липокортины), обуславливающие действие ГК. Благодаря своему интрацеллюлярному действию ГК могут влиять на процессы апоптоза в иммунных клетках; изменять их пролиферацию и дифференцировку, воздействовать на продукцию и выделение цитокинов и других регуляторных факторов. Кроме того, одним из механизмов иммунодепрессивного действия глюкокортикоидов является активация пуринаргической системы и запуск аденозин-индуцированного пути подавления пролиферации лимфоцитов. При этом происходит снижение активности  $A_1$  рецепторов со смещением функционального соотношения в пользу  $A_2$  пуриновых рецепторов на мембранах лимфоцитов. Влияние ГК распространяется на многие клетки иммунной системы организма [7, 10, 13].

**1. Т-лимфоциты.** При использовании ГК возникает преходящая лимфопения, в которую вовлечены все субпопуляции Т-лимфоцитов. Эта лимфопения вызывается миграцией циркулирующих лимфоцитов в очаги лимфопоеза, такие как костный мозг, а также подавлением экспрессии некоторых адгезивных молекул (CD2), что затрудняет связывание лимфоцитов с эндотелием. Кроме того, ГК могут смещать соотношение  $T_H1$  (продуцирующих главным образом ИЛ-2 и  $\gamma$ -ИФН) и  $T_H2$  (вырабатывающих ИЛ-4, -5, -10) в сторону увеличения последних. Кроме того, ГК могут тормозить активацию Т-клеток, снижая продукцию провоспалительных цитокинов (ИЛ-3, -4, -6,  $\gamma$ -ИФН) за счет снижения экспрессии соответствующих генов. ГК способны подавлять транскрипцию или усиливать деградацию генов ИЛ-2 и рецепторов ИЛ-2, которые занимают центральное место в механизмах иммунного ответа.

**2. В-лимфоциты.** В противоположность Т-лимфоцитам, В-лимфоциты относительно мало чувствительны к иммуносупрессивному эффекту ГК. Так, доза преднизолона в 20 мг/сут не оказывает влияния на

концентрацию иммуноглобулинов в сыворотке или продукцию антител. Интересным исключением является то, что у пациентов с системной красной волчанкой продукция анти-ДНК антител подавляется ГК очень сильно и резко. Только в высоких дозах ГК способны подавлять продукцию иммуноглобулинов и синтез антител.

**3. Макрофаги.** ГК тормозят дифференцировку и многие функции макрофагов, такие как экспрессия молекул I и II классов главного комплекса гистосовместимости, продукция и высвобождение простагландинов, лейкотриенов и цитокинов (например, ИЛ-1). Важное свойство активности ГК — блокада экспрессии и функциональной активности Fc и C3 рецепторов мононуклеарных фагоцитирующих клеток ретикулоэндотелиальной системы. ГК могут также тормозить противоопухолевую и антибактериальную активность макрофагов.

**4. Нейтрофильные гранулоциты.** Под влиянием ГК тормозится адгезия нейтрофильных клеток к эндотелию. Это происходит в результате снижения экспрессии молекул адгезии (Е-селектин и ассоциированный с лейкоцитарной функцией антиген-1) на мембранах эндотелиальных клеток, стимулированных ИЛ-1, таким образом подавляя миграцию лейкоцитов в очаг воспаления. Этот эффект ГК позволяет объяснить снижение резистентности больных к инфекции и развитие нейтрофильного лейкоцитоза на фоне глюкокортикоидной терапии. В низких дозах (20 мг/сут преднизолона) ГК не влияют на функции нейтрофилов, в более высоких — лишь в умеренной степени.

**5. Другие иммунные клетки.** ГК уменьшают число циркулирующих в крови эозинофильных и базофильных гранулоцитов. В результате происходит уменьшение высвобождения ряда биологически активных веществ (гистамин, лейкотриены).

Среди современных ГК наиболее часто используемыми в качестве иммунодепрессантов являются преднизолон и метилпреднизолон, имеющие ряд преимуществ перед другими ГК по стойкости и выраженности лечебного эффекта, а также по переносимости. Реже используется гидрокортизон и другие ГК. Триамцинолон, хотя он в несколько меньшей степени задерживает в организме натрий и воду, вызывает у ряда больных похудение, слабость, мышечные атонии и атрофии, обладает более выраженным ulcerогенным действием. Поэтому для длительного применения в качестве иммунодепрессанта препарат непригоден. Дексаметазон может приводить к значительной задержке жидкости в организме с развитием недостаточности кровообращения. Кортизон в настоящее время практически не применяется в связи с меньшей эффективностью и худшей переносимостью препарата больными [15].

Для достижения иммунодепрессивного эффекта препараты назначаются (в основном) внутрь. При внутримышечном и внутривенном введении ГК их действие оказывается гораздо более кратковременным и в большинстве случаев недостаточным для проведения длительного лечения [10, 25].

Основным методом назначений ГК с иммунодепрессивной и противовоспалительной целью в ревматологии является применение в начале курса лечения достаточно высоких доз препаратов (адекватно активности данной болезни) или быстрое их увеличение с последующим постепенным снижением. Дозы и темпы их снижения при разных заболеваниях совершенно различны; однако снижать концентрацию ГК следует сначала быстро, а затем медленнее. Кривая снижения должна быть в этом случае скорее «логарифмической» (например, 60, 40, 20, 15, 10, 7,5, 5, 2,5, 0 мг), чем линейной (например, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 0 мг). Во многих случаях ГК можно назначать в комбинации с другими антиревматическими препаратами, а при необходимости — с любыми другими лекарственными средствами [8, 10].

Определенное распространение в ревматологии получила так называемая «пульс-терапия» сверхвысокими дозами ГК, первоначально использованная для купирования кризов отторжения трансплантата. С этой целью обычно применяют метилпреднизолон (солю-медрол), который вводят внутривенно капельно по 1–2 г/сут за 30–60 мин, на протяжении 3 дней подряд с повторениями 1 раз в месяц. Максимальная концентрация препарата в крови создается через 1 час с последующим снижением в течение 6–7 часов. Такое введение препарата позволяет быстро подавить проявления заболевания с небольшими побочными эффектами. В настоящее время «пульс-терапия» играет важную роль при таких быстро прогрессирующих заболеваниях, как тяжелые формы нефрита, системной красной волчанки, ревматоидного артрита. «Пульс-терапия» не заменяет пероральный прием ГК, но позволяет назначать их в меньших дозах и быстрее довести дозу до поддерживающей, а соответственно предупредить развитие осложнений. «Пульс-терапия» метилпреднизолоном переносится достаточно хорошо. Основными ее побочными эффектами являются аваскулярный некроз (чаще у пациентов с ревматоидным артритом и системной красной волчанкой), тахикардия, повышение АД, артралгии, миалгии [1, 10].

У больных, которым планируется длительный курс глюкокортикоидной терапии, может быть использована «альтернирующая терапия», заключающаяся в назначении препарата через день в виде одной дозы. Эта доза должна быть в 2 раза больше той, которая использовалась до перевода на альтернирующую терапию. Среди преимуществ «альтернирующей терапии» можно выделить меньшее подавление гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС); снижение риска развития надпочечниковой недостаточности и инфекционных осложнений; уменьшение задержки роста у детей. В то же время риск развития остеопороза не уменьшается [1, 8].

Переход с ежедневного приема на «альтернирующую терапию» должен быть постепенным, после стабилизации состояния больного. Для данного вида терапии используются только препараты средней длительности действия (преднизолон, метилпреднизолон), после приема одной дозы которых ГГНС по-

давляется на 12–36 часов, но не природные ГК (выраженное минералокортикоидное действие) и не ГК длительного действия (высокий риск длительного угнетения ГГНС). «Альтернирующая терапия» недостаточно эффективна при лечении гематологических заболеваний, язвенного колита, злокачественных опухолей, при тяжелых состояниях. Нередко пациенты с такими заболеваниями как системная красная волчанка и ревматоидный артрит плохо переносят назначение препаратов через день, поскольку симптомы становятся очень тяжелыми к концу второго дня. Основные показания к применению ГК в качестве иммунодепрессантов представлены ниже (табл. 8).

Основные побочные эффекты при длительной глюкокортикоидной терапии представлены в табл. 13. Эти явления обычно обратимы и исчезают после снижения доз или отмены препарата, но в большинстве случаев побочные явления кортикостероидной терапии поддаются коррекции и не требуют отмены препарата. По показаниям назначают гипотензивные или седативные средства, препараты калия, мочегонные; обострение хронической инфекции предупреждают назначением адекватных доз антибиотиков. Катаболическое действие стероидов можно уменьшить анаболическими средствами и препаратами кальция.

При длительной кортикостероидной терапии, особенно многолетней, развивается стойкая, но обратимая недостаточность коры надпочечников, приводящая в ряде случаев к смерти в связи с неожиданными стрессовыми ситуациями (травмы, операции и т. д.). Поэтому даже при умеренной дополнительной нагрузке на надпочечники целесообразно повысить суточную дозу ГК на одну таблетку, начиная за день до повышения нагрузки и кончая через день после ее прекращения.

## II. «МАЛЫЕ» ИММУНОДЕПРЕССАНТЫ

### II.1. Производные 4-аминохинолина: хлорохин (хингамин, делагил), гидроксихлорохин (плаквенил)

Одним из производных 4-аминохинолина является хлорохин (хингамин, делагил). Механизм иммунодепрессивного действия этого препарата складывается из нескольких компонентов.

1. Основу иммунодепрессивного действия хлорохина составляет его влияние на такие функции органелл, как рециклинг рецепторов в эндосомах и протеолиз в лизосомах. Рецепторы клеточной поверхности ряда лигандов интернализируются после взаимодействия лиганд-рецептор. Комплексы лиганд-рецептор сначала образуют углубление в области кларитин-окаймленных ямок, а затем погружаются внутрь в закрытых везикулах, из которых исключена значительная часть мембранного белка. Это приводит к 1000–10000-кратному повышению концентрации рецепторных белков по отношению к плазматической мембране. При слиянии нескольких везикул образуются эндосомы с pH;

■ Таблица 8. Клиническое применение глюкокортикоидов

| № п/п | Нозологическая форма       | Разовая доза (мг)        | Лекарственная форма             | Путь введения | Кратность введения | Длительность приема препарата       | Примечания                                                                                              |
|-------|----------------------------|--------------------------|---------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Ревматизм                  | 4-6                      | Метилпреднизолон; таб. по 0,004 | П/о           | 4 раза в день      | 2 недели                            | С дальнейшим снижением дозы на 2,5 мг каждые 5-7 дней. Курс лечения 1,5-2 мес                           |
| 2     | Системная красная волчанка | 8-10 (МП) или 10-12 (П)  |                                 | П/о           | 4 раза в день      | 1,5-3 мес (до 6 мес и более)        | Острое и подострое течение (III степень активности). При нефротическом синдроме — до 1 мг/кг массы тела |
|       |                            | 6-8                      | Метилпреднизолон; таб. по 0,004 | П/о           | 4 раза в день      | 1,5-3 мес (до 6 мес и более)        | Подострое течение II степени активности; хроническое течение II-III степени активности                  |
|       |                            | 4-5                      | Метилпреднизолон; таб. по 0,004 | П/о           | 4 раза в день      | 1,5-3 мес (до 6 мес и более)        | I степень активности                                                                                    |
|       |                            | 4-8 (МП) или 5-10 (П)    |                                 | П/о           | 1 раз в день       | Очень длительно                     | Поддерживающая терапия                                                                                  |
| 3     | Системная склеродермия     | 6 (МП) или 7,5 (П)       |                                 | П/о           | 4 раза в день      | 1-2 мес                             | Острое и подострое течение III степени активности                                                       |
|       |                            | 4 (МП) или 5 (П)         |                                 | П/о           | 4 раза в день      | До достижения эффекта               | Острое и подострое течение II степени активности                                                        |
|       |                            | 4-8                      | Метилпреднизолон; таб. по 0,004 | П/о           | 1 раз в день       | Годы                                | Поддерживающая терапия                                                                                  |
| 4     | Ревматоидный артрит        | 6-24 (МП) или 7,5-30 (П) |                                 | П/о           | 1-4 раза в день    | До достижения эффекта               | В дальнейшем дозу препаратов уменьшают на 1/4-1/8 таблетки до поддерживающей                            |
|       |                            | 2-6 (МП) или 2,5-7,5 (П) |                                 | П/о           | 1 раз в день       | До стойкого улучшения или постоянно | Поддерживающая терапия                                                                                  |

Окончание табл. 8

| № п/п | Нозологическая форма                                         | Разовая доза (мг)       | Лекарственная форма             | Путь введения | Кратность введения          | Длительность приема препарата | Примечания                                                                                                                                     |
|-------|--------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------------------------|---------------|-----------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 5     | Хронический аутоиммунный гепатит                             | 6-8                     | Метилпреднизолон; таб. по 0,004 | П/о           | 4 раза в день               | 1 мес                         | Далее ежемесячно дозу уменьшают на 4 мг до поддерживающей                                                                                      |
|       |                                                              | 4-8                     | Метилпреднизолон; таб. по 0,004 | П/о           | 1 раза в день               | До 2 лет и более              | Поддерживающая доза                                                                                                                            |
| 6     | Гломерулонефрит с нефротическим синдромом                    | 0,8 мг/кг/сут           | Метилпреднизолон; таб. по 0,004 | П/о           | В 2-3 приема или однократно | 1-2 мес                       |                                                                                                                                                |
|       |                                                              | Или                     |                                 |               |                             |                               |                                                                                                                                                |
|       |                                                              | 1,6 мг/кг               | Метилпреднизолон; таб. по 0,004 | П/о           | 1 раз в 2 дня               | 2 мес                         | Альтернирующая схема                                                                                                                           |
| 7     | Реакция отторжения трансплантата                             | 2 мг/кг/сут             | Преднизолон; таб. по 0,005      | П/о           | 1 раз в день                | 7 дней                        | В первую неделю после пересадки; в комбинации с азатиоприном, метотрексатом, циклоспорином А; с последующим переходом ↓                        |
|       |                                                              | 40 мг/сут               | Преднизолон; таб. по 0,005      | П/о           | 1 раз в день                | 1 мес                         | В комбинации с другими препаратами; с последующим переходом ↓                                                                                  |
|       |                                                              | 25 мг/сут               | Преднизолон; таб. по 0,005      | П/о           | 1 раз в день                | 1-2 мес                       |                                                                                                                                                |
| 8     | Гемобласты (острые и хронические лейкозы), лимфогранулематоз | 40-60 мг/м <sup>2</sup> | Преднизолон; таб. по 0,005      | П/о           | 1 раз в день                | 4-14 дней и более             | В комбинации с противоопухолевыми препаратами; дозы и длительность лечения варьируют в зависимости от вида патологии и ее клинического течения |
| 9     | Аутоиммунная гемолитическая анемия                           | 1 мг/кг                 | Преднизолон; таб. по 0,005      | П/о           | 1 раз в день                | До наступления ремиссии       | В комбинации с другими препаратами; с последующим переходом ↓                                                                                  |
|       |                                                              | 5-10                    | Преднизолон; таб. по 0,005      | П/о           | 1 раз в день                | 2-3 мес                       |                                                                                                                                                |

**Примечание.** МП — метилпреднизолон, таблетки по 0,004; П — преднизолон, таблетки по 0,005.

равным 5. Большинство рецепторов связывает лиганды при pH-7 и легко диссоциирует при pH-5. Некоторые типы рецепторов возвращаются в плазматическую мембрану, а их лиганды проходят в лизосомы для деградации.

Недиссоциированный хлорохин способен проникать через клеточные мембраны в такие органеллы с низкими значениями pH, как эндосомы (pH около 5) и лизосомы (pH-4), в которых закисление достигается посредством электронных протонных насосов. После проникновения в эти органеллы препарат протонируется, становясь менее липофильным, и начинает накапливаться в них, что приводит к повышению pH до 6. Следствием этого является нарушение рециклинга рецепторов через эндосомы: рецепторы остаются в органеллах, их число на клеточной поверхности уменьшается. Препарат влияет и на функцию лизосом, в результате чего снижается внутрилизосомальный протеолиз [30]. Кроме того, хлорохин подавляет слияние внутриклеточных везикул, вследствие чего их число и объем возрастают, а плотность уменьшается. Таким образом, подавляется рециклинг рецепторов, а также внутриклеточный процессинг антигенов макрофагами и их последующее представление Т-лимфоцитам. Уменьшается образование перекисей макрофагами [31, 50].

2. Блокада фосфолипазы A<sub>2</sub>, сопровождающаяся снижением образования и высвобождения простагландинов. При этом препарат проявляет противовоспалительное действие [7].

3. Подавление индуцированной активации Т-лимфоцитов. Кроме того, происходит уменьшение образования антителообразующих клеток, что влияет, в основном, на ранние события клональной экспансии В-лимфоцитов и, вероятно, связано с подавлением секреции ИЛ-1 макрофагами [25].

Таким образом, на основании современных данных можно полагать, что основной мишенью препарата является макрофаг, хотя не исключается действие на нейтрофилы, фибробласты и лимфоциты [50].

Клиническое применение препарата показывает, что хлорохин (как и гидроксихлорохин) проявляют свой клинический эффект в процессе длительного лечения. Хорошо комбинируется с салицилатами, кортикостероидами, иногда пиразолонами. Переносимость препаратов даже при длительной терапии довольно хорошая.

Основным показанием к применению хлорохина являются ревматоидный артрит, системная красная волчанка, склеродермия (табл. 9). Однако считается, что при ревматоидном артрите эффективность хинолинов несколько ниже, чем у препаратов золота

■ Таблица 9. Клиническое применение производных 4-аминохинолина

| № п/п | Нозологическая форма       | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма | Путь введения | Кратность введения                         | Длительность приема препарата | Примечания                                                                                                    |
|-------|----------------------------|-------------------|---------------------|---------------|--------------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Ревматоидный артрит        | 250               | Таб. по 0,25        | П/о           | 1 раз в день (вечером после еды)           | От 1 года и более             | Эффект более выражен при заболеваниях легкой и средней степени тяжести с преобладанием экссудативных явлений. |
| 3     | Системная красная волчанка | 250               | Таб. по 0,25        | П/о           | 2 раза в день (в обед и вечером после еды) | 10 дней                       | При подостром течении; с последующим переходом ↓                                                              |
|       |                            | 250               | Таб. по 0,25        | П/о           | 1 раз в день                               | 50-80 дней                    |                                                                                                               |
|       |                            | Или               |                     |               |                                            |                               |                                                                                                               |
|       |                            | 250               | Таб. по 0,25        | П/о           | 1 раз в день (вечером после еды)           | 2-3 дня                       | При остром течении; с последующим переходом ↓                                                                 |
|       |                            | 250               | Таб. по 0,25        | П/о           | 2 раза в день (в обед и вечером после еды) | 50-60 дней                    |                                                                                                               |

Окончание табл. 9

| № п/п | Нозологическая форма     | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма | Путь введения | Кратность введения | Длительность приема препарата | Примечания                                |
|-------|--------------------------|-------------------|---------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|
| 3     | Псориаз, келоидные рубцы | 50–150 (13 мл)    | 5%-ный раствор      | Внутри-кожно  | 1 раз в 3–4 дня    | 4–20 инъекций                 | Необходимо 2–3 курса с перерывами 1–2 мес |

и пеницилламина. Имеются данные о лечении хингамином келоидных рубцов, псориаза.

Основные побочные эффекты препаратов представлены в табл. 14. Переносимость гидроксихлорохина (плаквенила) несколько лучше, чем хлорохина.

## II.2. Пеницилламин (купренил)

**Пеницилламин** (купренил) впервые был выделен из продуктов кислотного гидролиза пенициллина в 1943 г. Многие биохимические эффекты пеницилламина определяются его способностью образовывать комплексы с ионами меди и разрушать дисульфидные связи.

В основе иммунодепрессивного действия пеницилламина лежит его способность в присутствии ионов меди подавлять пролиферацию CD4+ и CD8+ лимфоцитов, индуцированную митогенами, угнетать метаболизм полиморфноядерных лимфоцитов. Кроме того, пеницилламин может образовывать комплекс с пиридоксальфосфатом, необходимым для поддержания иммунного ответа, так что иммунодепрессивная активность может в определенной степени объясняться и этим механизмом. На функцию В-клеток и моноцитов он не действует.

Также препарат может расщеплять дисульфидные связи макроглобулинов, в частности, ревматоидного фактора. При систематическом лечении в течение нескольких месяцев наблюдается снижение титра ревматоидного фактора, которое предшествует некоторому клиническому улучшению [7].

Образуя хелатные соединения с медью, пеницилламин может подавлять лизил-оксидазу (медьсодержащая оксидаза), которая катализирует окислительное дезаминирование ε-аминогрупп некоторых лизильных и оксизильных остатков. В норме реакция приводит к образованию реактивных альдегидов, необходимых для образования меж- и внутривперекрестных связей в молекуле коллагена. Кроме того, препарат может образовывать умеренно стабильные комплексы с предшественниками реактивных альдегидов, что приводит к повреждению внутримолекулярных связей и сопутствующему увеличению растворимого коллагена [1, 7].

Комплексы пеницилламин-медь обладают перекисной дисмутазной активностью, т. е. они способны инактивировать свободные кислородные радикалы, образующиеся при дыхательном взрыве фагоцитирующих клеток и принимающие учас-

тие в поддержании хронического воспаления, а также иницирующие и поддерживающие аутоиммунные реакции при ревматоидном артрите. Перекисная дисмутаза, осуществляющая защиту от перекисных радикалов, в синовиальной жидкости не определяется. Поскольку стимулированные полиморфно-ядерные лейкоциты генерируют перекисные радикалы в огромном количестве и типично обнаруживаются в синовиальной жидкости, они представляют собой потенциально большой источник повреждающих радикалов кислорода. Также препарат увеличивает уровень тиолов и восстановленного глутатиона, являющегося одним из компонентов системы антиоксидантной защиты [31, 28].

Наряду с препаратами золота пеницилламин является одним из наиболее перспективных средств для лечения ревматоидного артрита (табл. 10). Кроме того, эффективность препарата отмечена в терапии склеродермии. Используется для лечения цистинурии, поскольку способен разрушать сульфгидрильные связи и обмениваться с цистеином с образованием более водорастворимого дисульфида пеницилламин-цистеина. Эффективен при болезни Вильсона-Коновалова (за счет образования хелатных соединений с медью и выведения ее с мочой).

Побочные эффекты встречаются довольно часто, в связи с чем в 35–50 % случаев препарат приходится отменять. Медленное, постепенное повышение дозы позволяет уменьшить частоту некоторых побочных реакций, тем более, что, например, при ревматоидном артрите эффективность терапии небольшими дозами (250–500 мг/сут) и большими (750 мг/сут и более) одинакова. Протеинурия отмечается более чем у 30 % больных ревматоидным артритом, леченных пеницилламином. При биопсии почек в этом случае обнаруживается типичный нефрит с иммунными комплексами [1, 25].

Кожная сыпь является одним из наиболее частых осложнений терапии пеницилламином. При болезни Вильсона-Коновалова сыпь встречается чаще, что связано с более высокой начальной дозой препарата. Ранняя кожная сыпь появляется через 2 недели после начала лечения, а поздняя может появиться через несколько месяцев (или даже лет), не поддается терапии антигистаминными препаратами и требует отмены препарата [27, 28]. Другие побочные эффекты представлены в таблице 13.

■ Таблица 10. Клиническое применение пеницилламина

| № п/п | Нозологическая форма        | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма | Путь введения | Кратность введения                    | Длительность приема препарата | Примечания                                                                                                                                                             |
|-------|-----------------------------|-------------------|---------------------|---------------|---------------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Ревматоидный артрит         | 150               | Капс. по 0,15       | П/о           | 1–2 раза в день (через 2 ч после еды) | 2–4 нед                       | Каждые 2–4 нед дозу увеличивают на 150 мг до достижения 600 мг/сут. По достижении клинического эффекта (через 3–6 мес переходят на поддерживающую дозу 150–300 мг/сут) |
| 2     | Системная склеродермия      | 150               | Капс. по 0,15       | П/о           | 1–2 раза в день (через 2 ч после еды) | 7–10 дней                     | Каждую неделю дозу увеличивают на 150 мг до достижения 1–2 г/сут с последующим переходом ↓                                                                             |
|       |                             | 450               | Капс. по 0,15       | П/о           | 2–4 раза в день (через 2 ч после еды) | 3–6 мес                       | По достижении клинического эффекта переходят на поддерживающую дозу 150–300 мг/сут                                                                                     |
| 3     | Болезнь Вильсона-Коновалова | 300–450           | Капс. по 0,15       | П/о           | 3–4 раза в день (через 2 ч после еды) | 7 дней                        | Доза считается эффективной если суточная экскреция меди с мочой > 2 мг. В дальнейшем лечение длительное, контроль по уровню свободной меди в крови (< 10 мкг/мл)       |

### II.3. Препараты золота: кризанол (олеохризин), ауранофин (ридаур)

Препараты золота впервые были использованы для лечения ревматоидного артрита около 60 лет назад. В настоящее время наиболее широко используются кризанол (внутримышечно) и ауранофин (перорально). Предполагают, что препараты золота блокируют созревание и функцию мононуклеарных фагоцитов и Т-лимфоцитов. Показано, что препараты золота в значительных количествах аккумулируются в лизосомах типа А в синовиальных клетках и других макрофагах у больных с воспалением суставов. Угнетается миграция и фагоцитарная активность макрофагов в воспалительном экссудате. Кроме того, вероятно, подавляется синтез простагландинов, активация системы комплемента, процессинг коллагена, блокируются лизосомальные и другие ферменты, включая протеинкиназу С Т-лимфоцитов. Также значительно снижается уровень и продукция IgM. При одновременном введении препаратов золота больным ревматоидным артритом

в синовиальных клетках обнаруживаются нитеобразные отложения золота, которые персистируют в течение нескольких лет. Иногда одновременно с иммунодепрессивным действием может отмечаться некоторая стимуляция клеточных иммунных реакций [17,38]. Основные показания к применению препаратов представлены в табл. 11.

При лечении ревматоидного артрита рекомендуется вводить кризанол в минимальной еженедельной дозе, эквивалентной 17 мг золота (1 мл 5 % взвеси). Оптимальной является концентрация золота в сыворотке 250–300 мкг/100 мл. Лечение может проводиться длительно (1,5–2 года). На курс вводится не более 1 г золота (табл. 12). Одновременно с кризанолом можно назначать нестероидные противовоспалительные препараты.

Побочные эффекты при применении препаратов золота (табл. 13) встречаются довольно часто, в связи с чем 50 % больных прекращают лечение. Наиболее частыми симптомами являются пруритическая сыпь, протеинурия, иногда диарея (ауранофин). Меньшее значение имеют такие эффекты как нейтропения и интоксикация ЦНС [7, 31].

■ Таблица 11. Клиническое применение кризанола

| № п/п | Нозологическая форма  | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма        | Путь введения | Кратность введения | Длительность приема препарата | Примечания                                                                            |
|-------|-----------------------|-------------------|----------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Ревматоидный артрит   | 100 (34 мг Au)    | Кризанол; 5%-ная суспензия | В/м           | 1 раз в 2–5 дней   | 10–12 инъекций                | С последующим переходом ↓                                                             |
|       |                       | 200 (68 мг Au)    |                            |               |                    | 10–12 инъекций                | С последующим переходом ↓                                                             |
|       |                       | 50 (17 мг Au)     |                            |               | 1 раз в неделю     | До 1,5–2 лет                  | При улучшении состояния интервалы между введениями могут быть увеличены до 2–3 недель |
| 2     | Псориатический артрит |                   | Кризанол; 5%-ная суспензия | В/м           |                    |                               |                                                                                       |

■ Таблица 12. Клиническое применение ауранофина

| № п/п | Нозологическая форма | Разовая доза (мг) | Лекарственная форма          | Путь введения | Кратность введения | Длительность приема препарата | Примечания                                                                            |
|-------|----------------------|-------------------|------------------------------|---------------|--------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Ревматоидный артрит  | 6 (1,74 мг Au)    | Ауранофин; таблетки по 0,003 | П/о           | 1 раз в день       | 4–6 мес                       | Если через 4–6 месяцев эффект выражени недостаточно, то переходят к следующей схеме ↓ |
|       |                      | Или               |                              |               |                    |                               |                                                                                       |
|       |                      | 3 (0,87 мг Au)    |                              |               | 2 раза в день      | 4–6 мес                       |                                                                                       |
|       |                      | 3 (0,87 мг Au)    | Ауранофин; таблетки по 0,003 | П/о           | 3 раза в день      | До 1,5–2 лет                  | Если в течение 3-х месяцев эффекта нет, лечение следует прекратить                    |

■ Таблица 13. Противопоказания, побочные эффекты и особенности действия некоторых иммунодепрессантов [1, 6, 7, 9, 10, 31]

| Препарат                  | Противопоказания                                                                                                                                               | Побочные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Лекарственные взаимодействия                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Меркаптопурин, азатиоприн | Повышенная чувствительность к препарату; беременность (препарат назначают только по жизненным показаниям); лактация                                            | Со стороны ЖКТ (анорексия, тошнота, рвота, диарея, холестаза, гепатиты, язвообразование в полости рта и кишечнике); со стороны системы крови (лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения); аллергические реакции; пигментация кожи; нефропатия; гиперурикемия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Варфарин (уменьшение антикоагулянтного действия); котримоксазол (усиление миелодепрессии); глюкокортикоиды, азатиоприн, хлорамбуцил, циклофосфамид, циклоспорин А (увеличение риска развития вторичных опухолей); противоподагрические препараты (увеличение риска развития нефропатии и токсичности меркаптопурина) | Отмечается полная перекрестная резистентность с тиогуанином; женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время использования препарата                                                                                                                                                                                                    |
| Микофенолата мофетил      | Повышенная чувствительность к препарату или к микофеноловой кислоте; беременность; лактация; осторожно назначают больным с заболеваниями ЖКТ в фазе обострения | Различные инфекционные заболевания вплоть до сепсиса; со стороны ЦНС (головокружение, нарушения сна, тремор; реже — депрессия, беспокойство, парестезии, гипертонус мышц); со стороны ССС (артериальная гипертония; реже — тахикардия, мерцание предсердий, гипотензия); со стороны системы крови (лейкопения, тромбоцитопения, анемия); со стороны ЖКТ (диспепсия, гингивит, язвенный стоматит, эзофагит, гастроэнтерит, гепатит); гриппоподобный синдром; со стороны мочевыделительной системы (некроз почечных канальцев, гематурия); гормональные нарушения, импотенция; дерматологические реакции (акне, алопеция, реже — злокачественные новообразования кожи); артралгии, миалгии, судороги мышц нижних конечностей, миастения; со стороны дыхательной системы (кашель, фарингит; редко — плевральный выпот, отек легких) | Ацикловир, ганцикловир (повышение концентрации в крови обоих препаратов); пробенесид (повышение в крови концентрации неактивного метаболита); пероральные контрацептивы (при длительном совместном использовании возможно снижение эффекта контрацептивов)                                                           | Контроль картины периферической крови 1 раз/нед (в 1-й мес после операции), 1 раз/2 нед (во 2-3 мес), 1 раз/мес (в течение 1-го года после операции); безопасность и эффективность у детей и пожилых мало изучена; женщины детородного возраста должны использовать надежные методы контрацепции до начала, во время лечения и в течение 6-ти недель после отмены препарата |

Продолжение табл. 13

| Препарат      | Противопоказания                                                                                                                                                                                                      | Побочные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Лекарственные взаимодействия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Метотрексат   | Выраженные нарушения функции печени и/или почек;<br>лейкопения, тромбоцитопения;<br>беременность;<br>лактация;<br>асцит;<br>язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки;<br>острые инфекционные заболевания   | Со стороны ЖКТ (стоматиты, гингивиты, анорексия, тошнота, диарея, энтерит, нарушения функции печени);<br>со стороны системы крови (лейкопения, анемия, тромбоцитопения);<br>со стороны ЦНС (головная боль, сонливость, вялость, судороги — редко);<br>со стороны репродуктивной системы (нарушения оогенеза и сперматогенеза, дисменорея, импотенция);<br>со стороны мочевыделительной системы (цистит, гематурия);<br>аллергические реакции;<br>дерматологические нарушения                                                               | Пенициллин (усиление токсического действия метотрексата);<br>ко-тримоксазол (усиление миелодепрессии);<br>фолаты (снижение эффекта метотрексата);<br>нестероидные противовоспалительные средства (увеличение токсичности метотрексата);<br>тетрациклин, хлорамфеникол (уменьшение всасывания метотрексата);<br>непрямые антикоагулянты (опасность геморрагий) | Женщины детородного возраста должны применять надежные методы контрацепции во время использования препарата                                                                                                                                                                                                |
| Циклофосфамид | Выраженные нарушения функции печени и/или почек;<br>анемия, лейкопения, тромбоцитопения;<br>беременность;<br>лактация;<br>кахексия;<br>сердечная недостаточность                                                      | Со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, боли в желудке, гепатит — редко);<br>со стороны системы крови (лейкопения, анемия, тромбоцитопения);<br>со стороны дыхательной системы (при применении высоких доз — пневмонит, легочный фиброз);<br>со стороны сердечно-сосудистой системы (тахикардия, одышка, миокардит, сердечная недостаточность);<br>со стороны ЦНС (головная боль);<br>со стороны репродуктивной системы (дисменорея, аменорея, азооспермия);<br>со стороны мочевыделительной системы (цистит, гематурия);<br>аллергические реакции | Гипогликемизирующие препараты (усиление эффекта);<br>аллопуринол (усиление миелодепрессии);<br>непрямые антикоагулянты (увеличение эффекта);<br>цитарабин, даунорубин, доксорубин (увеличение кардиотоксичности);<br>ловастатин (увеличение риска мионекроза и почечной недостаточности)                                                                      | С осторожностью применяют у больных с подагрой и нефритическим синдромом. В процессе лечения контроль за картиной периферической крови (во время основного курса 2 раза в неделю, при поддерживающем лечении — 1 раз в неделю). Контроль за функцией печени и почек                                        |
| Хлорамбуцил   | Повышенная чувствительность к препарату;<br>выраженные нарушения функции печени и/или почек;<br>желудочно-кишечные заболевания — гипоплазия костного мозга;<br>предшествующая радиотерапия или терапия цитостатиками; | Лейкопения (обратима, если при-ем препарата прекращен своевре-менно), анемия, тромбоцитопения, лимфопения, нейтропения, сниже-ние содержания гемоглобина; тошнота, рвота, диарея, изъязвление слизистой рта; лихорадка; аллергические реакции; периферическая нейропатия;                                                                                                                                                                                                                                                                  | Повышение токсичности при сочетании с препаратами, интенсивно связывающимися с белками плазмы (конкуренция на уровне связи с белком)                                                                                                                                                                                                                          | Во время лечения необходимо систематически (не менее 2-3 раз в нед) производить общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов. После цитостати-ческой или лучевой терапии препарат назначают не ранее чем через 1,5-2 мес после окончания предыдущего лече-ния (при условии отсутствия выраженной лейкопении, |

Продолжение табл. 13

| Препарат      | Противопоказания                                                                                                                         | Побочные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Лекарственные взаимодействия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Примечания                                                                                                                                                                        |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хлорамбуцил   | лейкопения;<br>беременность;<br>лактация;<br>кахеция;<br>анемия, лейкопения,<br>тромбоцитопения;<br>сердечная недостаточность            | интерстициальная пневмония, интерстициальный легочный фиброз;<br>асептический цистит;<br>вторичная аменорея,<br>азооспермия;<br>гепатотоксическое действие<br>токсико-аллергического генеза<br>(гепатонекроз, холестаз);<br>передозировка: панцитопения,<br>повышенная возбудимость, атаксия, повторные эпилептики                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | тромбоцитопении и анемии).<br>При тяжелых нарушениях функции печени следует назначать меньшие дозы. Женщинам детородного периода рекомендуется использовать надежную контрацепцию |
| Циклоспорин А | Выраженные нарушения функции печени и/или почек;<br>повышенная чувствительность к препарату и компонентам лекарственной формы — лактация | Со стороны почек (нарушение концентраторной функции, интерстициальный фиброз);<br>со стороны ЖКТ (гипертрофия дуги, тошнота, рвота, диарея, панкреатит, нарушение функции печени);<br>со стороны системы крови (незначительная анемия, редко тромбоцитопения);<br>со стороны сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертензия);<br>со стороны ЦНС (головная боль, парестезии, судороги, редко миопатия, мышечная слабость);<br>со стороны репродуктивной системы (дисменорея, аменорея);<br>гипертрихоз, отеки;<br>аллергические реакции | Эритромицин, глюкокортикоиды, верапамил, дилтиазем, доксициклин, кетоконазол (повышение концентрации циклоспорина А в крови);<br>оральные контрацептивы (усиление гепатотоксичности);<br>метоклопрамид (увеличение всасывания циклоспорина А);<br>барбитураты, карбамазепин, нафциллин, рифампицин, сульфаниламиды, сульфанипразол (уменьшение концентрации циклоспорина А) | Опыт применения у беременных женщин ограничен                                                                                                                                     |
| Такролимус    | Повышенная чувствительность к препарату                                                                                                  | Со стороны ЦНС (головные боли, тремор, нарушения сна);<br>со стороны ЖКТ (тошнота, диарея);<br>со стороны ССС (гипертензия);<br>гиперкалиемия, гипомагниемия, гипергликемия                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Макролидные антибиотики, флуконазол (повышение в крови концентрации такролимуса);<br>рифампицин (снижение эффекта такролимуса)                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                   |
| Сиролимус     | Повышенная чувствительность к препарату                                                                                                  | 1. Очень часто (1–10%) боли в животе, диарея; анемия, тромбоцитопения; тахикардия, гипокалиемия, гиперхолестеринемия;<br>артралгии, периферические отеки; инфекции мочевых путей; акне                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Циклоспорин А ингибирует метаболизм сиролимуса. Концентрацию препарата в крови следует тщательно контролировать при одновременном назначении с рифампицином, рифабутином                                                                                                                                                                                                    | Не требуется изменение дозировки у больных с нарушением функции почек                                                                                                             |

| Препарат                        | Противопоказания                                                                                                                                                          | Побочные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                       | Лекарственные взаимодействия                                                          | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Антитимоти-<br>тарные глобулины | Повышенная чувстви-<br>тельность к препарату;<br>беременность;<br>лактация;<br>инфекционные заболевания,<br>сепсис;<br>выраженная иммуноло-<br>гическая несостоятельность | 2. Часто (1–10 %)<br>стоматиты; лейкопения; гепа-<br>тотоксичность; некроз костной тка-<br>ни; носовые кровотечения, пнев-<br>монии, пневмониты; кожные сыпи;<br>нарушение заживления ран,<br>оппортунистические инфекции<br>3. Редко (0,1–1 %)<br>панкреатит; лимфомы | (индукторы системы цито-<br>хромов), кетоназолом<br>(ингибитор системы<br>цитохромов) | Поскольку препараты обычно<br>применяют в сочетании с<br>глюкокортикоидами и<br>антиметаболитами,<br>необходимо тщательное<br>обследование больных с целью<br>выявления лейкопении,<br>тромбоцитопении или<br>сопутствующих инфекционных<br>заболеваний. Поскольку с<br>назначением препаратов<br>может быть связана<br>тромбоцитопения, больным,<br>получающим этот препарат по<br>поводу апластической анемии,<br>может потребоваться<br>переливание тромбоцитарной<br>массы |

Продолжение табл. 13

| Препарат    | Противопоказания                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Побочные эффекты                                                                                                                                                                                     | Лекарственные взаимодействия                                                                                                                                                                                           | Примечания                                                                                                                                                   |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Муромонаб   | Повышенная чувствительность к препарату;<br>гипертермия выше 37,8 °C;<br>хроническая сердечная недостаточность;<br>отеочный синдром                                                                                                                                                                         | Ригидность мышц, усиление потоотделения, обморок, парестезии (до 5 %);<br>со стороны свертывающей системы крови (тромбофлебит, тромбоз глубоких вен, тромбоз почечной артерии, носовое кровотечение) | Поскольку нет данных о совместимости препарата с другими веществами для внутривенного введения, его не следует смешивать с другими препаратами                                                                         | Пациенты, получающие препарат, должны находиться в отделении кардиопульмонологической реанимации                                                             |
| Базилксимаб | Повышенная чувствительность к препарату;<br>беременность (за исключением тех случаев, когда возможная польза для матери превосходит вероятный риск для плода);<br>лактация (кормящие матери, получавшие препарат, должны воздержаться от грудного вскармливания в течение 8 нед после введения второй дозы) | Запоры;<br>инфекции мочевыводящих путей;<br>тошнота;<br>периферические отеки;<br>гипертензия;<br>анемия;<br>головная боль;<br>гиперкалиемия                                                          | Поскольку нет данных о совместимости препарата с другими веществами для внутривенного введения, его не следует смешивать с другими препаратами и всегда следует вводить при помощи отдельной системы                   | Имеются ограниченные сведения о применении препарата при лечении лиц пожилого возраста, однако нет данных о необходимости изменения у них режима дозирования |
| Дакликсимаб | Повышенная чувствительность к препарату;<br>беременность и лактация (за исключением тех случаев, когда возможная польза для матери превосходит вероятный риск для плода)                                                                                                                                    | Расстройства ЖКТ                                                                                                                                                                                     | Несовместим в одном шприце с другими препаратами; совместим в терапии с циклоспорином, ганцикловиром, ацикловиром, такролимусом, азатиоприном, антигипертензивными, иммуноглобулинами, муромонабом и кортикостероидами | С осторожностью применять у больных пожилого и старческого возраста                                                                                          |
| Инфликсимаб | Повышенная чувствительность к препарату;<br>туберкулез                                                                                                                                                                                                                                                      | В первые 2 часа после инъекции (17 %): лихорадка, головная боль, уртикарная сыпь, одышка, гипотензия, слабость, боли в груди;                                                                        |                                                                                                                                                                                                                        | Препарат не изучался у детей младше 18 лет;<br>Ограничен опыт применения препарата у беременных.                                                             |

Продолжение табл. 13

| Препарат                | Противопоказания                                                                                                                   | Побочные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Лекарственные взаимодействия                                                                                                                                                                                                                       | Примечания                                                                                                                                                                                                                  |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Хлорохин, гидрохлорохин | Повышенная чувствительность к препарату;<br>ретинопатия, кератопатия, нарушения функции зрения; лактация                           | Со стороны ЖКТ (тошнота, рвота, диарея);<br>со стороны системы крови (анемия, нейтропения, тромбоцитопения, агранулоцитоз);<br>со стороны ЦНС (головная боль, нарушения сна, судороги, психозы);<br>аллергические реакции, дерматиты;<br>фотосенсибилизация                                                                                                                                                    | Дигоксин (увеличивается концентрация в плазме);<br>циметидин (снижение метаболизма и выведения хлорохина);<br>ампициллин (уменьшается всасывание);<br>аминогликозиды (потенцируют блокирующее действие гидрохлорохина на нервно-мышечную передачу) | Применение при беременности — по жизненным показаниям. С осторожностью назначают при дефиците глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, нарушениях функции печени и почек                                                              |
| Пенициллин              | Лактация;<br>беременность (кроме больных с болезнью Вильсона-Коновалова и цистинурией);<br>повышенная чувствительность к препарату | Со стороны почек (нефрит — редко);<br>со стороны ЖКТ (афтозный стоматит, тошнота, рвота, диарея);<br>со стороны системы крови (редко) (анемия, тромбоцитопения, лейкопения, эозинофилия);<br>со стороны ЦНС (потеря или искажение вкусовых ощущений, полиневрит — редко);<br>со стороны дыхательной системы (редко) (пневмонит, альвеолит);<br>аллергические реакции (кожная сыпь, волчаночноподобные реакции) | Железа препараты (уменьшают абсорбцию);<br>изониазид (усиливается токсическое действие);<br>дигоксин (снижение концентрации в крови)                                                                                                               | При болезни Вильсона-Коновалова и цистинурии одновременно назначают пиридоксин. Во время лечения контролируют кровь и мочу (1 раз в 2 недели в первые полгода, в дальнейшем — ежемесячно), 1 раз в полгода — функцию печени |

Окончание табл. 13

| Препарат         | Противопоказания                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Побочные эффекты                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Лекарственные взаимодействия                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Препараты золота | Лактация;<br>беременность;<br>детский возраст;<br>повышенная чувстви-<br>тельность к препарату;<br>заболевания почек;<br>сахарный диабет;<br>декомпенсированные<br>пороки сердца;<br>кахеция;<br>миокарный и фиброзно-<br>кавернозный туберкулез;<br>активная стадия гепатита;<br>нарушения кроветворения | Со стороны почек (нефропатия, протеинурия (редко));<br>со стороны ЖКТ (стоматит, диарея, нарушение функции печени);<br>со стороны системы крови (редко) (анемия, лейкопения, тромбоцитопения);<br>аллергические реакции (кожная сыпь, конъюнктивиты)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Нестероидные противовоспалительные препараты (увеличение эффекта);<br>иммунодепрессанты (увеличение токсичности)                                                                                                                                                                                                     | В течение 1-го года лечения ежемесячный контроль за картиной периферической крови и количеством белка в моче, в течение 2-го года лечения эти исследования проводятся каждые 2-3 месяца.<br>При протеинурии свыше 1 г/сут лечение прекращают                                                                                                                                                                                                      |
| Глюкокортикоиды  | Относительные:<br>сахарный диабет;<br>психические заболевания, эпилепсия;<br>язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки;<br>выраженный остеопороз;<br>тяжелая артериальная гипертония;<br>тяжелая сердечная недостаточность                                                                             | Со стороны костно-мышечной системы (миопатия, остеопороз);<br>со стороны ЦНС (неустойчивое настроение, психоз);<br>со стороны ЖКТ (ульцерогенное действие, кровотечения, эзофагиты, диспепсии);<br>со стороны эндокринной системы (задержка полового созревания, дисменорея, стероидный диабет, замедление роста у детей);<br>со стороны сердечно-сосудистой системы (гипертензия);<br>со стороны водно-электролитного обмена (задержка натрия и воды, отеки, гипокалиемия);<br>со стороны иммунитета (активизация оппортунистических и latentных инфекций);<br>со стороны глаза (глаукома, задняя субкапсулярная катаракта);<br>метаболические (гипергликемия, гиперлипидемия, повышение аппетита, кушингоидный синдром, отрицательный азотистый баланс) | Азатиоприн (увеличение риска побочных эффектов);<br>амфотерицин В (гипокалиемия);<br>антациды (уменьшение всасывания Г);<br>барбитураты (снижение эффекта Г);<br>димедрол (ускорение инактивации Г);<br>НСПВС (увеличение повреждения ЖКТ);<br>гексаамедин, дифенин, карбамазепин (ускорение инактивации Г в печени) | Хорошо проникают через плаценту. Природные и нефторированные препараты в целом безопасны для плода и не ведут к внутриутробному развитию кушингоидоподобного синдрома и угнетению ГГНС. При кормлении грудью низкие дозы Г, эквивалентные 5 мг преднизолона, не представляют опасности для ребенка, так как Г плохо проникают в грудное молоко. Более высокие дозы препаратов и их длительный прием могут вызвать задержку роста и угнетение ГГНС |

■ Таблица 14. Фармакокинетика некоторых иммунодепрессантов [2, 5, 7, 10, 31, 42, 49]

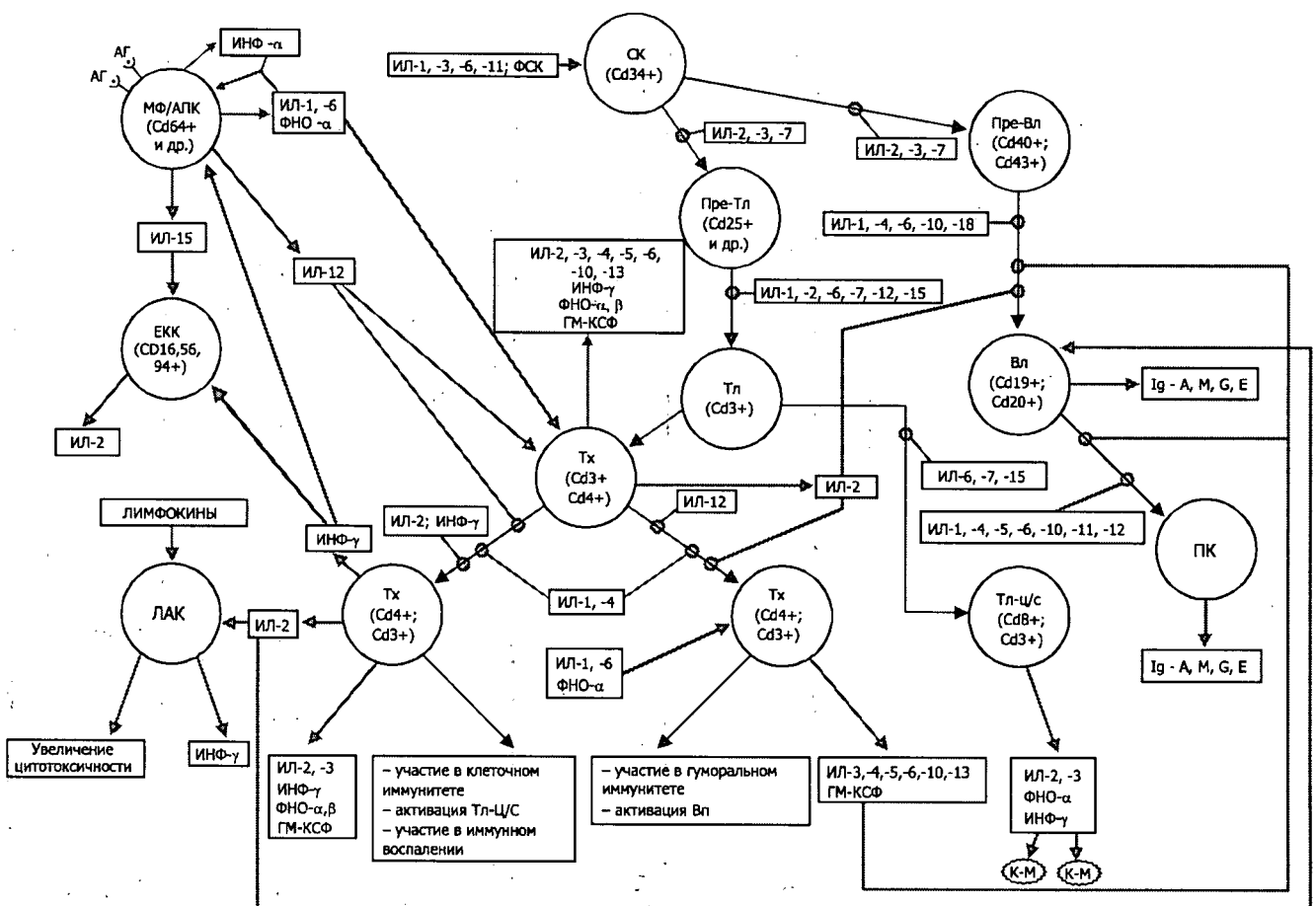
| № п/п | Препарат             | Абсорбция из ЖКТ                                              | Пик концентрации в плазме | Т <sub>1/2</sub>                              | V <sub>d</sub> , л/кг | Путь элиминации                                                                               | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|-------|----------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1     | Азатиоприн           | 60 %                                                          | 1–2 ч                     | 5 ч                                           | 0,81                  | Почки                                                                                         | Низкая связываемость с белками плазмы. Высокие концентрации в ткани печени, кишечника; в почках, легких, селезенке, мышцах — концентрация равна плазменной                                                                                                                                                                                                                                                  |
| 2     | Меркаптопурин        | 5–37 %                                                        | –                         | ~ 50' (при в/в введении)                      | 0,56                  | Почки, частично в активном виде (7–39 %)                                                      | Незначительно проникает через ГЭБ; низкая связываемость с белками плазмы (19 %); есть эффект первого прохождения                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|       | Микофенолата мофетил | Биодоступность, рассчитанная для активного метаболита — 94 %. | –                         | –                                             | –                     | Почки (в активном виде >1 %); около 6% — с калом                                              | Метаболизируется при первом прохождении через печень с образованием активного метаболита — микофеноловой кислоты. Концентрация микофеноловой кислоты в плазме крови снижается на 40 % при приеме препарата вместе с пищей. Связывание с белками плазмы (альбумином) — 97 %. Микофеноловая кислота метаболизируется преимущественно глюкуронилтрансферазой с образованием неактивного фенольного глюкуронида |
| 3     | Метотрексат          | 70%                                                           | 1–10 мкМ                  | 2–3 ч (до 8 ч)                                | 0,55                  | Почки (в неизмененном виде, желчь (менее 10 %)                                                | Связывается с альбуминами на 50%; незначительно проникает через ГЭБ (~3%); при повторном введении накапливается в тканях в виде метаболитов                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| 4     | Циклофосфамид        | 74%                                                           | 1 ч                       | 7 ч                                           | 0,78                  | Почки, печень                                                                                 | Связывание с белками плазмы — 13 %. Через 3–5 дней T <sub>1/2</sub> снижается в среднем на 30 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 5     | Хлорамбуцил          | 87%                                                           | 1,5 ч                     | 1,5 ч (у фекального иприта в 1,6 раза больше) | 0,29                  | Метаболизируется до фармакологически активного фенольного иприта. Выведение — почки (15–60 %) | Связывание с белками плазмы — 99 %. Не проникает через ГЭБ (в СМЖ не обнаруживается), проходит через плацентарный барьер                                                                                                                                                                                                                                                                                    |

Продолжение табл. 14

| № п/п | Препарат                | Абсорбция из ЖКТ                                | Пик концентрации в плазме                                                                | Максимальная концентрация в плазме                                                | T <sub>1/2</sub>                                               | V <sub>d</sub> , л/кг | Путь элиминации              | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|-------|-------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 6     | Циклоспорин А           | 25–50 %                                         | 1,3–4 ч                                                                                  | 100–1000 нг/мл                                                                    | 5,6–10,7 (до 19 ч)                                             | 1,3                   | Печень (свыше 90 %),         | От 50 до 60 % циклоспорина в крови связывается с эритроцитами, 10–20 % с лейкоцитами и лимфоцитами, 32 % находится в несвязанном виде. Концентрация в печени, легких, почках, поджелудочной железе, селезенке, жировой клетчатке, лимфоузлах превышает плазменную. Плохо проникает через ГЭБ и в молоко матери. У детей отмечено ускорение элиминации препарата                                                                                                     |
| 7     | Сиролимус               | 14 % (при однократном приеме с циклоспорином А) | 1 ч после приема здоровыми; 2 ч после повторного приема больными с трансплантацией почки | Средние концентрации 9 нг/мл (при приеме 2 мг/день; 17 нг/мл при приеме 5 мг/день | ~ 62 ч                                                         |                       | Печень (91 %), почки (2,2 %) | Средние равновесные концентрации устанавливаются через 5–7 дней. Коэффициент крови/плазма — 36 (накапливается в форменных элементах крови). Метаболизируется посредством О-деметилирования и/или гидроксилирования. Жирная пища уменьшает C <sub>max</sub> в крови на 34 %, t <sub>max</sub> увеличивается в 3,5 раза, AUC повышается на 35 %. При легких и умеренных нарушениях функции печени средние значения AUC возрастают на 61 %, а T <sub>1/2</sub> на 43 % |
| 8     | Такролимус              | ~ 16 % (от 6 до 56 %)                           |                                                                                          | Эффективная концентрация 15–25 нг/мл                                              | 11,7 ч (у пациентов с пересаженной печенью); 21,2 ч у здоровых | 0,88                  | Почки < 1 %                  | Связывание с белками плазмы — 75–99 %. Метаболизируется в печени                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| 9     | Базилксимаб (в/в 20 мг) |                                                 |                                                                                          | 7,1±5,1 мкг/л                                                                     | 7,2 ± 3,2 сут                                                  | 8,6±4,1               |                              | Общий клиренс составляет 41±19 мл/ч. У взрослых больных не выявлено клинически значимого влияния массы тела или пола на такие фармакокинетические параметры, как объем распределения и клиренс. Также было показано, что период полувыведения не зависит от возраста (в диапазоне 20–69 лет), пола и расовой принадлежности                                                                                                                                         |

Окончание табл. 14

| № п/п | Препарат                                                                                                                                                              | Абсорбция из ЖКТ | Пик концентрации в плазме | Максимальная концентрация в плазме                                                                           | T <sub>1/2</sub>                                      | V <sub>d</sub> , л/кг | Путь элиминации                               | Примечания                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 10    | Дакликсимаб (1 мг/кг через каждые 14 дней (всего 5 инфузий), при последнем (пятом по счету) введении препарата). Инфликсимаб (однократное введение 3, 5 или 10 мг/кг) |                  |                           | 22±14 мкг/мл (после первого введения) 32±22 мкг/мл (последнего введения). Соответственно 77, 118 и 277 мг/мл | 270-919 ч (средний — 480 ч) Соответственно 8-9,5 дней | Очевидно < 1,0        | Неизменный препарат в моче не обнаруживается  | Эффективная концентрация (5-10 мкг/мл) при использовании рекомендованного режима введения сохраняется до 3-х месяцев. На системный клиренс дакликсимаба влияет масса тела, возраст, пол, раса и наличие протеинурии. При повторном назначении препарата (3 или 10 мг/кг каждые 4 или 8 недель при РА) возможна незначительная кумуляция в сыворотке после введения второй дозы. |
| 11    | Преднизолон                                                                                                                                                           | 82 %             | 30-90'                    |                                                                                                              | 200'                                                  | 1,2                   | Почки (20 %)                                  | Связывание с белками плазмы — 90-95 %; биологический период полувыведения — 12-36 ч                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| 12    | Метилпреднизолон                                                                                                                                                      |                  |                           | 0,5-0,7 мкг/мл (эффективная концентрация)                                                                    | > 200'                                                | 1,5                   | Почки (4,9 %)                                 | Связывание с белками плазмы — 8,3 %; биологический период полувыведения — 12-36 ч                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| 13    | Хлорохин, гидроксихлорохин                                                                                                                                            | 89 %             | 3-5 ч                     | 0,6-0,9 мкМ                                                                                                  | 6 дней (до 41 дня)                                    | 115                   | Почки (61 %)                                  | Связывание с белками плазмы 60-70%. Накапливаются в высоких концентрациях в почках, печени, легких, селезенке, меланинсодержащих клетках глаз и кожи. Проникает через плаценту, выделяется с грудным молоком.                                                                                                                                                                   |
| 14    | Пеницилламин                                                                                                                                                          | 40-70 %          | 1-3 ч                     |                                                                                                              | 24-75 ч                                               |                       | Печень, почки (в течение 24 ч выводится 60 %) | Максимальная абсорбция через 1,5 ч после еды.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| 15    | Ауранофин                                                                                                                                                             | 15-25 %          |                           | 0,5-0,7 мкг/мл (эффективная концентрация)                                                                    | 17-25 дней (плато); до 80 дней (организм в целом)     | 0,045                 | Почки (15 %)                                  | Связывание с белками плазмы — 60 %                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |



**Схема 1. Клетки и цитокины в иммунном ответе**



*Схема 2. Некоторые механизмы иммунодепрессивного и противовоспалительного действия глюкокортикоидов (Н. В. Шабашова, 1998)*

# ЛИТЕРАТУРА

1. Белоусов Ю. Б., Моисеев В. С., Лепахин В. К. Клиническая фармакология и фармакотерапия.— изд. 2-е испр. и дополн.— М.: Универсум паблишинг, 2000.— 539 с.
2. Белоусова Е. А. Инфликсимаб — новый этап в лечении болезни Крона // Фарматека.— 2002.— № 9.— С. 17–25.
3. Кетлинский С. А., Калинина Н. М. Иммунология для врача.— СПб.: Гиппократ, 1998.— 156 с.
4. Насонов Е. Л., Соловьев С. К. Применение метотрексата в ревматологии.— М.: Б. И., 2000.— 128 с.
5. Новый иммунодепрессант рапамун // Эксперим. и клин. фармакол.— 2002.— Т. 62, № 2.— С. 67–69.
6. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Руководство для практикующих врачей.— М.: Бионика, 2002.— 368 с.
7. Руководство по иммунофармакологии / Под ред. Дейла М. М., Формена Дж. К.: Пер. с англ.— М.: Медицина, 1998.— 332 с.
8. Сорока Н. Ф. Глюкокортикоидные гормоны в клинике внутренних болезней.— Минск: Беларусь, 2000.— 126 с.
9. Справочник по иммунотерапии: Для практического врача.— СПб.: Диалог, 2002.— 479 с.
10. Страчунский Л. С., Козлов С. Н. Глюкокортикоидные препараты.— Смоленск: Б. И., 1997.— 64 с.
11. Тотолян А. А., Фрейдлин И. С. Клетки иммунной системы.— СПб.: Наука, 2000.— 231 с.
12. Фрейдлин И. С. Структура, функции и регуляция иммунной системы. Иммунодефицитные состояния.— СПб.: Фолиант, 2000.— С. 17–90.
13. Шабашова Н. В. Лекции по клинической иммунологии (для врачей различных специальностей).— СПб.: Б. И., 1998.— 112 с.
14. Awumey E. M., Moonga B. S., Sodam B. R. et al. Molecular and functional evidence for calcineurin-A alpha and beta isoforms in the osteoclast: novel insights into cyclosporin A action on bone resorption // Biochem. Biophys. Res. Commun.— 1999.— Vol. 254, N 1.— P. 248–252.
15. Bach J. F. Immunosuppressive therapy of autoimmune diseases // Trends Pharmacol. Sci.— 1993.— Vol. 14.— P. 213–216.
16. Berney T., Delis S., Kato T. et al. Successful treatment of posttransplant lymphoproliferative disease with prolonged rituximab treatment in intestinal transplant recipients // Transplantation.— 2002.— Vol. 74, N 7.— P. 1000–1006.
17. Blodgett R. C., Hever M. A., Pietrusco R. G. Auranofin: a unique oral chrysotherapeutic agent // Semin. Arthritis. Rheum.— 1984.— Vol. 13.— P. 255–271.
18. Brazelton T., Morris R. Molecular mechanisms of action of new xenobiotic immunosuppressive drugs: tacrolimus (FK506), sirolimus (rapamycin), mycophenolate mofetil, and leflunomide // Curr. Opin. Immunol.— 1996.— Vol. 8.— P. 710–715.
19. Caccavo D., Lagana B., Mitterhofer A. et al. Long-term treatment of systemic lupus erythematosus with cyclosporine A // Arthritis and Rheumatism.— 1997.— Vol. 40, N 1.— P. 27–35.
20. Chan T. M., Li F. K., Tang C. S. O. et al. Efficacy of mycophenolate mofetil in patients with diffuse proliferative lupus nephritis // The New England Journal of Medicine.— 2000.— Vol. 343, N 16.— P. 1156–1162.
21. Chirigos M. A. Immunomodulators: current and future development and application // Thymus.— 1992.— Vol. 19.— P. S7–S20.
22. Choi I., Schmitt W. E., Bahre A. et al. Recombinant chimeric OKT3/IgM antibodies for immune suppression: evaluation in a human CD3 transgenic mouse model // Immunol. Lett.— 2002.— Vol. 80.— N 2.— P. 125–128.
23. Ciancio G., Burke G. W., Suzart K. et al. Daclizumab induction, tacrolimus, mycophenolate mofetil and steroids as an immunosuppression regimen for primary kidney transplant recipients // Transplantation.— 2002.— Vol. 73.— N 7.— P. 1100–1106.
24. Colvin O. An overview of cyclophosphamide development and clinical application // Curr. Pharm. Des.— 1999.— Vol. 5.— P. 555–562.
25. Dale M., Foreman J., Fan T. Textbook of immunopharmacology.— Oxford: Blackwell Scientific Publication.— 1994.— 380 p.
26. Dambrin C., Klupp J., Morris R. Pharmacodynamics of immunosuppressive drugs // Current Opinion in Immunol.— 2000.— Vol. 12.— P. 557–562.
27. First M. Immunosuppressive agents and their actions // Transplant. Proc.— 2002.— Vol. 34.— N 5.— P. 1369.
28. Freedman M. Chemical basis for pharmacological and therapeutic actions of penicillamine // Proc. Roy. Soc. Med.— 1977.— Vol. 70, Suppl. 3.— P. 50–60.
29. Gerber D., Bonham C., Thomson A. Immunosuppressive agents: recent developments in molecular action and clinical application // Transplant. Proc.— 1998.— Vol. 30.— P. 1573–1581.
30. Gonzales-Noriega A., Gribb J. H., Talkad V., Sly W. S. Chloroquine inhibits lysosomal enzyme pinocytosis and enhanced lysosomal enzyme secretion by impairing receptor recycling // J. Cell. Biol.— 1980.— Vol. 85.— P. 839.
31. Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics / Ed. J. G. Hardman et al. Ninth edition. New York et al.: McGraw-Hill.— 1998.— 1905 p.
32. Gummert J., Ikonen T., Morris R. Newer immunosuppressive drugs: a review // J. Am. Soc. Nephrol.— 1999.— Vol. 10.— P. 1366–1372.
33. Jordan S. et al. Immunomodulatory actions of intravenous immunoglobulin (IGIV): potential applications in solid organ transplant recipients // Pediatr. Transplant.— 1998.— Vol. 2.— P. 92–98.
34. Kavanaugh A., Maini R., Breedveld F. et al. Subgroup analysis shows consistent clinical benefit in the ATTRACT trial: anti-TNFa monoclonal antibody, REMICADE, in RA patients on MTX // Arthritis Rheum.— 1999.— Vol. 42, Suppl. 9.— P. S78.
35. Lacha J., Simova M., Noskova L. et al. Zenapax versus OKT-3 prophylaxis in immunologically high-risk kidney transplant recipients // Transplant. Proc.— 2001.— Vol. 33, N 3.— P. 2273–2274.
36. Lamers C. et al. Azathioprine: an update on clinical efficacy and safety in inflammatory bowel disease // Scand. J. Gastroenterol.— 1999.— Vol. 230.— Suppl. 1.— P. 111–115.
37. Lampson L. Beyond inflammation: site-directed immunotherapy // Immunol. Today.— 1998.— Vol. 19.— P. 17–22.
38. Leibfarth J. H., Persellin R. H. Review: mechanisms of action of gold // Agents Action.— 1981.— Vol. 11.— P. 458–472.
39. Loertscher R. The utility of monoclonal antibody therapy in renal transplantation // Transplant. Proc.— 2002.— Vol. 34, N 3.— P. 797–800.
40. Merion R. Current use of polyclonal antilymphocyte antibody preparations // Transplant. Proc.— 1999.— Vol. 31.— P. 2208–2217.
41. Milosavljevic T., Jankovic G. Medical management of inflammatory bowel diseases—therapeutic options // Acta Chir. Iugosl.— 2000.— Vol. 47, N 4.— Suppl 1.— P. 43–47.

42. Nanni G., Pisanti F., Navarra P. et al. Lack of correlation between serum levels of mycophenolate mofetil and kidney transplant outcome in tacrolimus-based immunosuppression // *Transplant. Proc.*— 2002.— Vol. 34, N 6.— P. 2085.
43. Nestle F., Burg G., Dummer R. New perspectives on immunobiology and immunotherapy of melanoma // *Immunol. Today.*— 1999.— Vol. 20.— P. 5–7.
44. Rowinski W., Korczak-Kowalska G., Samsel R. et al. Can the immunosuppressive effect of perioperative single high-dose antithymocyte globulin administration in kidney allograft recipients be due to apoptosis of activated lymphocytes? // *Transplant. Proc.*— 2002.— Vol. 34, N 5.— P. 1622–1624.
45. Singer N., McCune W. Update on immunosuppressive therapy // *Curr. Opin. Rheumatol.*— 1998.— Vol. 10.— P. 169–178.
46. Stegall M. D., Kim D. Y., Prieto M. et al. Thymoglobulin induction decreases rejection in solitary pancreas transplantation // *Transplantation.*— 2001.— Vol. 72, N 10.— P. 1671–1675.
47. Thomson A. W., Starzl T. E. New immunosuppressive drugs: mechanistic and potential therapeutic advances // *Immunol. Rev.*— 1993.— Vol. 136.— P. 71–98.
48. Wernick R., Campbell S.M. Update in rheumatology // *Ann. Intern. Med.*— 2000.— Vol. 132.— P. 125–133.
49. Yura H. Synthesis and pharmacokinetics of a novel macromolecular prodrug of Tacrolimus (FK506), FK506-dextran conjugate // *Journal of Controlled Release.*— 1999.— Vol. 57, N 1.— P. 87–99.
50. Ziegler H. K., Unanue E. R. Decrease in macrophage antigen catabolism caused by ammonia and chloroquine is associated with inhibition of antigen presentation to T cells // *Proc. Natl. Acad. Sci.*— 1982.— Vol. 79.— P. 175.