

3.27. PREPARATELE ANTIALERGICE ȘI CU INFLUENȚĂ ASUPRA PROCESELOR IMUNE

În apariția reacțiilor alergice participă ambele sisteme ale imunogenezei - imunitatea umorală, condiționată de producerea anticorpilor și imunitatea celulară, în care sunt implicate multiple celule imunocompetente.

Reacțiile alergice pot fi de tip imediat (apar peste câteva minute sau ore după contactul repetat cu antigenul). Are loc eliberarea din mastocite și bazofile a astfel de substanțe biologice active ca histamina, bradikinină, serotonina, prostaglandinele, factorul de activare a plachetelor etc.

Ex. urticaria, conjunctivita alergică, rinitele alergice, spasmul bronșic, boala serului, șocul anafilactic, fenomenul Artius etc. În *reacțiile de tip întârziat*, care apar peste 2-3 zile și mai mult, participă imunitatea celulară. Aceste reacții sunt dependente de persistența T-limfocitelor sensibilizate. Printre reacțiile alergice de tip întârziat se pot menționa:

- dermatita de contact,
- reacția la tuberculină,
- reacția de detașare a transplantului
- unele afecțiuni autoimune etc.

Histamina Unul dintre cei mai importanți mediatori ai alergiei și inflamației, având și funcție de neuromediator. Este o amină biogenă prezentă într-o varietate de țesuturi animale și vegetale ("histos"=țesut). Această moleculă hidrofila este larg răspândită în regnul animal, virusuri, bacterii, plante (urzica).

Sinteza, depozitare, metabolizare. Histamina se sintetizează prin decarboxilarea aminoacidului histidina, sub influența enzimei histidindecaboxilaza (enzima dependentă de piridoxal fosfat). Cea mai mare cantitate de histamina se află sub formă legată, biologic inactivă, preformată și depozitată în granulele citoplasmice ale mastocitelor în țesuturi și ale bazofilelor în sânge.

H1-localizare	H2-localizare	H3-localizare
<ul style="list-style-type: none"> •SNC •Endoteliu vascular •Creier •Retina •Ficat •Limfocite •Muschi netezi •mastocite 	<ul style="list-style-type: none"> •Mucoasa gastrică •Miocard •Creier •Adipocite •Bazofile •Musculatura netedă vasculară 	<ul style="list-style-type: none"> •SNC •Tract gastrointestinal •Sistemul respirator •Sistemul cardiovascular
H1 (activități mediate)	H2 (activități mediate)	H3 (activități mediate)
<ul style="list-style-type: none"> • Efect sedativ •Contractia musculaturii netede •creșterea permeabilității vasculare •prurit •generarea de PG 	<ul style="list-style-type: none"> •creșterea secreției gastrice acide •creșterea secreției de mucus în căile aeriene •inhibarea eliberării de histamina din bazofile 	<ul style="list-style-type: none"> •inhibarea sintezei de histamina •inhibarea neurotransmisiei sinaptice (modularea NA, DA)

Eliberarea conținutului granulelor din mastocit poate fi indusă de o varietate mare de stimuli, prin creșterea Ca^{2+} intracelular:

histamina intervine și în răspunsul inflamator acut, unde în țesutul inflamator produce vasodilatație locală și extravazarea de plasmă ce conține mediatori ai inflamației acute (complementul, proteina C-reactivă), anticorpi și celule inflamatorii (neutrofile, eozinofile, bazofile, monocite și limfocite)

- Efectele complexe ale histaminei sunt

Localizarea H₁ receptorilor și efectele la stimularea lor

Localizarea receptorilor	Efectul ce apare la acțiunea histaminei
Cord	Efect inotrop pozitiv, tahicardie, (incetinirea) diminuarea conducerii AV, creșterea fluxului coronarian.
SNC	Efect sedativ, vomă de origine centrală.
Hipofiza	Creșterea secreției vasopresinei, hormonului adrenocorticotrop, hormonului luteinizant.
Arterele mari	creșterea TA, Creșterea tonusului.
Arterele mici	Diminuarea tonusului.
Bronhii	Diminuarea lumenului (bronhospasm).
Stomacul	Contractia musculaturii netede.
Vezița urinară	Contractia.
Ileonul	Contractia.
Pancreasul	Creșterea secreției polipeptidului pancreatic.

Caracteristica preparatelor H1 antihistaminice

Clasificarea antihistaminicelor (după structura chimică)

etilendiamine:

- Cloropiramină
- Histapiridină
- Mepiramină
- Tripelenamină

imidazoline:

- Antazolină

fenotiazine:

- Alimemazină
- Prometazină

piperidine:

- Astemizol (gen II)
- Azatadină
- Bamipină
- Ciproheptadină (gen II)
- Loratadină (gen II)

etanolamine:

- Carbinoxamină
- Clorfenaxamină
- Difenhidramină
- Clemastină
- Setasină

hinuclidine:

- Quifenamidă

- Mequitazină (gen II)

- Terfenadină (gen II)
- Ebastină (gen II)
- Dezloratadină (gen III)
- Fexofenadină (gen III)

Mecanismul de acțiune al H1 antihistaminicelor

Blochează competitiv receptorii H1-histaminergici de pe membrana postsinaptică la periferie și SNC. Efectul competitiv se manifestă mai marcat dacă H1-antihistaminicele se indică înainte de acțiunea alergenului și eliberarea histaminei. H1-receptorii sunt cuplați prin proteinele G (Gq) cu fosfolipaza C, la activarea căreia din fosfolipidele membranare se formează inozitoltrifosfatul (IP3) și diacilglicerolul (DAG). IP3 contribuie la eliberarea Ca⁺⁺ din reticulul endoplasmatic cu creșterea Ca⁺⁺ ionizat în celule. DAG și Ca⁺⁺ activează proteinkinaza C- calmodulin dependentă cu activarea fosfolipazei A2 și inițierea metabolismului acidului arahidonic cu formarea prostaglandinelor (Pg) și leucotrienelor (LT). În musculatura netedă a bronhiilor, intestinului, vaselor de calibru mare, stimularea H1- receptorilor va contribui la formarea IP3, creșterea Ca⁺⁺ cu activarea miozinkinazei, fosforilarea miozinei și contracția musculaturii netede. Efectul vasodilatator la nivelul microcirculației a histaminei se realizează prin H1 și H2- receptorii (H1 – în celule endoteliale, H2 – musculatura netedă). Stimularea H1 duce la creșterea Ca⁺⁺, care activează fosfolipaza A2 cu majorarea locală a factorului endotelial relaxant endogen (FER) sau oxidului de azot (NO).

NO – difuzează în musculatura netedă cu activarea guanilatciclazei și creșterea GMPc, care prin intermediul unei proteinkinaze GMPc-dependente micșorează nivelul Ca⁺⁺ cu relaxare. La stimularea fosfolipazei A2 are loc formarea PgI2 cu efect de vasodilatație. Efectul de vasodilatație prin receptorii H2-histaminergici din musculatura netedă este cauzat de activarea adenilatciclazei cu creșterea AMPc și micșorarea Ca⁺⁺. Un șir de efecte AMPc-

dependente asupra miocardului, mastocitelor, bazofilelor și altor țesuturi, posibil, sunt mediate prin H₂-receptori, iar ulterior prin β-receptori sau alți receptori ce activează adenilatciclaza

Mecanisme secundare:

- 1) creșterea cuplării histaminei în mastocite și plasmă cu proteinele (histaminopexia);
- 2) amplificarea inactivării histaminei prin stimularea diaminoxidazei (histaminazei) – quifenadina;
- 3) inhibarea degranulării mastocitelor și micșorarea eliberării histaminei și altor mediatori ai alergiei și inflamației – ketotifen, mequitazina, loratadina, terfenadina;
- 4) acțiune antiserotonergică – ciproheptadina, setastina, dimebon.

Efectele Antihistaminicele H₁ au doua tipuri de efecte:

- ❖ Efecte corelate cu blocarea receptorilor H₁.
- ❖ Efecte necorelate cu blocarea receptorilor H₁ (efecte proprii).

a. Efecte corelate cu blocarea receptorilor H₁

Efect antialergic apare numai în condițiile existenței în organism a unei cantități de histamina libera care produce efectele ei evidente. Antihistaminicele H₁ inhiba intens acțiunea histaminei asupra muschilor netezi viscerali impiedicand spasmul bronic, intestinal, uterin.

Efectul antihistaminic are drept consecinta protectia partiala sau totala fata de unele simptome ale reactiilor alergice de tip anafilactic de tip I, care implica eliberarea de histamina

b. Efecte necorelate cu blocarea receptorilor H₁

- *Actiunea sedativa si hipnotica*
- *Actiune anticolinergica (colinoblocanta)*
- *Antivomitiv*
- *Anestezica locala*
- *Acțiunea antiparchinsoniană*
- *Efect antitusiv*
- *Acțiunea α- adrenoblocantă*
- *Antiserotoninică*
- *Hipotermic*
- *Orexigen*
- *Toleranta*

Acțiunea sedativă și hipnotică. Majoritatea preparatelor de generația I sunt liposolubile, bine penetrează bariera hematoencefalică și se leagă de receptorii H₁ din SNC.

Efectul sedativ posibil se datorează de asemenea blocării receptorilor M-colinergici și serotonergici centrali. Datorită efectului sedativ, face ca unele antihistaminice generația I (*difenhidramina, prometazina*) să fie utilizate pentru favorizarea apariției somnului, fiind numite si antihistaminice de noapte.

Sedarea: De asemenea ele potențiază efectul deprimant central al băuturilor alcoolice, tranchilizantelor. Uneori la administrarea preparatelor poate apărea o excitație psihomotorie (mai frecvent la administrarea dozelor medii terapeutice la copii și a dozelor toxice la maturi).

Atenție! Nu se recomanda utilizarea lor în timpul zilei, la șoferi sau care manevreaza masini, utilaje.

Efectele anticolinergice periferice. Pentru etanolamine și etilendiamine (difenhidramina, clorpomazina, clemastina etc) xerostomie, dereglări de micțiune, constipații, tahicardie, dereglări de vedere. Crește viscozitatea sputei, agravând obstrucția bronșică în astmul bronșic. Creșterea presiunii intraoculare cu agravarea glaucomului, în adenom de prostată – retenție urinară. *Acțiunea anticolinergică* ar explica eficacitatea unor antagoniști H_1 în suprimarea simptomelor parkinsoniene, datorate unor medicamente antipsihotice.

Efect antivomitiv . Se explică datorită acțiunii anticolinergice, centrale care este caracteristic pentru unele preparate din I- generație – (difenhidramina, prometazina, meclozina). Acest efect dă posibilitatea de a fi utilizat în combaterea „răului de mișcare”, în tratamentul maladiei Menier etc.

~ ● ~

~ ● ~

Efect anestezic local. Cauzat de blocarea participării histaminei în perceperea durerii și pruritului la nivelul terminațiilor nervoase. Unii antagoniști H_1 au efect anestezic local, stabilizând membranele excitabile neuronale prin blocarea canalelor de sodiu ca și procaina și lidocaina. *Difenhidramina și prometazina*, posedă acțiune anestezică locală mai marcată decât procaina. Sunt și cu efect analgezic, sugerând astfel implicarea cailor centrale histaminergice în nociceptie

Efect antiparchinsonian, se datorează de asemenea blocării M-colinoreceptorilor din SNC.

Efect antitusiv - pentru difenhidramină, cauzat de inhibarea directă a centrului tusei.

~ ● ~

~ ● ~

Efect α -adrenoblocant ce determină vasodilatația și scăderea tranzitorie a tensiunii arteriale. Caracteristic pentru derivații fenotiazinici prin blocarea α -adrenoreceptorilor, îndeosebi la administrarea i/v.

Efect ganglioblocant. Se manifestă prin blocada ganglionilor vegetativi, tipic pentru difenhidramină și manifestat prin diminuarea tonusului organelor cu musculatură netedă.

Efect antiserotoninic. Mai evident la *ciproheptadină*, fapt ce permite utilizarea acestui preparat în tratamentul migrenei.

Efect hipotermic- posibil de origine centrală

Efect orexigen- efect central antihistaminic

Toleranță, ce se manifestă prin diminuarea efectului în tratamentul de durată și impune trecerea la un alt preparat fiecare 2-3 săptămâni.

~ ● ~

~ ● ~

Farmacocinetica Particularitățile farmacocinetice ale antihistaminicelor de generația I se deosebesc esențial de cele a preparatelor de generația II. Majoritatea antihistaminicelor din generația I au o absorbție bună din tubul digestiv. Efectul începe în mediu peste 30 minute, efectul este maximal peste 1-2 ore, durata efectului – 4-12 ore. Preparatele penetrează bine bariera hematoencefalică și placentară, trec în laptele matern. Majoritatea antihistaminicelor se metabolizează în ficat (70-90% din doza administrată). Metaboliții se elimină pe parcursul a 24 ore.

Preparatele de generația II și a III

Afinitate și selectivitate înaltă față de receptorii H_1 – histaminici, fără a influența receptorii M – colinergici și serotoninergici. Practic lipsește efectul sedativ. Nu se dezvoltă toleranță la administrarea îndelungată a preparatelor. Proprietăți farmacocinetice favorabile: începutul efectului survine repede (peste 30-60 minute) acțiunea este de lungă durată (24-48 ore).

*Preparatele de generația II blochează canalele de potasiu din sistemul de conducere intracardiac cu alungirea intervalului QT și apariția dereglărilor de ritm (tahicardii ventriculare „piruetă”). Riscul acestui efect advers crește în cazurile de asociere a antihistaminicelor cu inhibitorii izoenzimelor citocromului P-450 **antifungicele** – **ketokonazol, itraconazol; macrolidele** – **eritromicină, claritromicină; antidepresivele** – **fluoxetina, paroxetina.***

~ ● ~

Indicații pentru administrare:

Ca antialergice în reacțiile alergice de tip imediat

-edem angioneurotic – formele ușoare și de gravitate medie, iar în cele grave ca adjuvante;
- urticarie, prurit cutanat;
- dermatite alergice, atopice și de contact; neurodermită;
- rinite și conjunctivite alergice;
- reacții alergice sistemice acute (șoc anafilactic,
- astm bronșic etc) – eficacitate redusă datorită rolului mic al histaminei în patogenia acestora;

- reacții alergice la medicamente:- pentru înlăturarea reacțiilor cutanate ca efecte adverse ale medicamentelor;
- pentru preîntâmpinarea efectelor histaminei eliberate la utilizarea unor preparate (morfină, tubocurarina etc);
- reacții alergice cutanate la înțepăturile insectelor sau la contactul cu unele plante (urzica etc);
- în afecțiunile pielii și țesuturilor moi (traume, combustii etc) pentru înlăturarea efectelor histaminei

~ ● ~

Indicații pentru administrare:

Cu alte scopuri

ca antivomitive:

- profilaxia cinetozelor;
- boala Menier;
- amețeli de origine vasculară;
- voma gravidelor;
- voma produsă de medicamente (analgicele opioide și anestezicele generale);
- în asociere cu dopaminoblocantele pentru micșorarea efectelor adverse.

~ ● ~

ca sedative și hipnotice:

-dereglările somnului, îndeosebi-a instalării somnului (adormirii);
- premedicație pre- și intraoperatorie;
-potențarea preparatelor cu efect inhibitor asupra SNC
- febră și hipertermie.

ca orexigene:

- pentru stimularea apetitului

~ ● ~

Contraindicații: persoanelor cu activitate profesională a cărora necesită reacții psihomotorii rapide și de precizie (conducerea vehiculelor, manevrarea mecanismelor, mașinilor etc.).

În afecțiunile hepatice și renale. Nu se recomandă administrarea îndelungată a preparatelor din generația I datorită posibilității hipersensibilizării și fotosensibilizării organismului.

~ ● ~

Reacții adverse:

I generație - **sedare și somnolență** cu diminuarea performanțelor, **senzația de oboseală, potențează efectul deprimant al băuturilor alcoolice.**

La unele persoane - **neliniște, nervozitate, insomnie, tremor.**

La administrarea dozelor mari generația I la copii - **convulsii, iritabilitate.**

În intoxicația acută cu antihistaminice - **excitație centrală, tulburări psihotice, convulsii.**

Relativ frecvent (mai ales la administrarea etilendiaminelor) pot fi tulburări digestive – **grețuri, constipații, dureri abdominale, uscăciunea gurii.**

Mai pot fi: creșterea **vâscozității secrețiilor traheobronșice, cefalee.**

La supradozarea **terfenadinei** și **astemizolului** - **aritmii ventriculare !!** Blochează canalele de potasiu din sistemul de conducere intracardiac cu alungirea intervalului QT și apariția dereglărilor de ritm (tahicardii ventriculare „piruetă”). *Riscul acestui efect advers crește în cazurile de asociere a antihistaminicelor cu inhibitorii izoenzimelor citocromului P-450 antifungicele – ketokonazol, itraconazol; macrolidele – eritromicină, claritromicină; antidepressivele – fluoxetina, paroxetina.*

Inhibitorii degranulării mastocitelor

Cromoglicatul sodic – sare a acidului cromoglicic.

Nedocromilul – derivat de acid cromoglicic.

Ketotifenul – derivat de benzocicloheptatiolen.

Mecanismul de acțiune Cromoglicatul sodic stabilizează mastocitele, împiedicând degranularea lor. Împiedică eliberarea de histamină din mastocite și formarea excesivă de leucotriene de către mastocite, leucocite și epiteliul traheal, declanșate de Ig E în astmul alergic și alte reacții alergice. Inhibă unele acțiuni ale factorului de agregare a plachetelor – cum ar fi acumularea eozinofilelor în plămâni, hiperreactivitatea căilor respiratorii și bronhospasmul.

Nedocromilul împiedică eliberarea histaminei, leucotrienei C4, PgD2 și a altor substanțe biologice active nu numai din mastocite ci și din eozinofile, neutrofile, macrofagi, trombocite, limfocite care participă în reacția inflamatoare din bronhii.

Ketotifenul, în plus, provoacă și o blocare prelungită a receptorilor histaminergici de tip H1.

Indicații pentru administrare: profilaxia crizelor de astm alergic. După diminuarea frecvenței crizelor astmatice se micșorează și numărul de inhalatii pe zi; diferite alergii alimentare, mastocitoza sistemică (administrare orală); rinitele și conjunctivitele alergice (topic).

Reacții adverse:

Efectele adverse ale preparatelor sunt minore. Incidența reacțiilor adverse este doar de 0,1%.

- Poate fi bronhospasm trecător,
- tuse, disfonie,
- infiltrație pulmonară cu eozinofile.
- grețuri, gust neplăcut,
- artralгии, urticarie,

Tusea se cupează prin administrarea unui pahar cu apă îndată după inhalare.

Nedocromilul de asemenea se suportă bine. Au fost semnalate cefalee, gust amar, grețuri, discomfort abdominal cu caracter trecător.

Ketotifenul poate provoca mai frecvent la începutul tratamentului unele efecte nedorite: sedare și somnolență, uscăciunea gurii, grețuri, anorexie, epigastralgie, constipații, diminuarea secreției bronșice.

Contraindicații: **Cromoglicatul sodic** și **nedocromilul** sunt contraindicate în starea de rău astmatic, **ketotifenul** se indică cu prudență persoanelor activitatea de muncă a căroră necesită concentrarea atenției. Toate preparatele sunt contraindicate în caz de hipersensibilitate, în I trimestru al sarcinii.

~ ● ~

~ ● ~

Antileucotrienele

Inhibitorii 5 –lipooxigenazei :

- Zileuton

Antagonistii receptorilor LTD4:

- Zafirlucast
- Montelukast
- Tomelukast

Farmacodinamie: Impiedica brinchoconstrictia in faza imediata cât si tardiva

Micsoreaza mecanismele inflamatorii la nivelul arborelui bronsic cu migrarea euzinofilelor inclusiv cu micsorarea acestora in sange

Micsoreaza hipertrofia glandelor bronsice cu micsorarea secretiei de mucus viscos

Indicatiile antileucotrienelor. Pacienti cu astm bronsic care na raspuns la Inhibitori ai degranularii mastocitelor si corticosteroizi inhalatori. Astmul indus de acid acetilsalicilic sau de AINS.

~ ● ~

~ ● ~

Preparatele steroidiene (glucocorticoizii)

Actiunea antialergică și imunodepresivă a glucocorticoizilor

1. Antagonism cu hormonii imunostimulatori ai timusului, STH, androgenii.

2. Influența asupra reacțiilor adverse de tip imediat, se manifestă prin:

- antagonism funcțional față de mediatorii alergiei;
- inhibarea degranulării mastocitelor și eliberarea mediatorilor alergiei și inflamației;
- stabilizarea membranelor celulare;
- diminuarea capacității B-limfocitelor de a produce imunoglobuline;

~ ● ~

e) influența asupra macrofagilor cu blocarea:

- activării sistemului complementului (C3);

-eliberării enzimelor lizozomale (hidrolazelor acide);

-formării radicalilor liberi, prostaglandinelor și leucotrienelor;

f) influența asupra interacțiunii: antigen – macrofagi – T-limfocite – B-limfocite;

g) micșorarea sintezei anticorpilor (în doze mari)

~ ● ~

Actiunea antialergică și imunodepresivă a glucocorticoizilor

3. Influența asupra reacțiilor adverse de tip întârziat (imunității celulare) se manifestă prin:

a) blocarea eliberării citokinelor, îndeosebi interleukinelor 1,2,3,6; factorului necrotizant al tumorilor, γ -interferonului limfocitar;
b) micșorarea eliberării din celulele endoteliale a factorilor adeziunii, complementului (C3), citokinelor;

c) inhibiția funcțiilor bazofilelor, limfocitelor, fibroblaștilor, celulelor endoteliale;
d) acțiune citotoxică selectivă prin oprirea sintezei ADN, ARN, proteinelor și multiplicării celulare;
e) inhibarea migrării T- și B-limfocitelor;
f) acțiune antiinflamatoare marcată.

Indicații ca antialergice

- se administrează în reacții alergice grave.
- șocul anafilactic;
- starea de rău astmatic și formele severe de astm bronșic;
- dermatozele alergice grave (necroliza epidermică, sindromul Stevens-Johnson);
- rinita alergică severă cu edem pronunțat al mucoasei;
- reacțiile alergice grave la medicamente, de tip anafilactic, boala serului și de tip întârziat;
- anemia hemolitică imună;
- boli oftalmologice cu componentă inflamatorie, alergică (aplicații locale);
- boli de piele – exeme de contact, exeme lichenificate, dermatită atopică, psoriazis etc.;
- după transplantele de organe (pentru profilaxia reacției de detașare).

Reacții adverse:

- ulcere gastrice sau duodenale;
- diminuarea capacității de apărare a organismului față de infecții;
- acțiunea inhibitoare asupra sistemului hipotalamohipofizar cu fenomene de hipocorticism endogen și corticodependență;
- diabet steroidic;
- retenție hidro-salină cu creșterea presiunii arteriale;
- stimularea SNC cu stări de excitație, insomnie, tulburări nevrotice sau psihotice;
- creșterea presiunii intraoculare.
- Glaucom cortizonic;
- osteoporoza;
- Cataracta steroidică;
- Sindrom Cușing iatrogen (redistribuirea țesutului adipos la trunchi și față- fata in luna plina);
- Sindrom rebound (hipocorticism acut);
- Atrofia pielii, striuri, echimoze, leziuni purpurice;
- Sindromul de lipsă.
- Hipokaliemia;
- Necroze aseptice a vaselor;
- Miopatii;
- Vasculite.
- CNC- psihoze, suicid
- Hidro-electrolitic – retine Na

- edem, HTA
- GI - iritare, ulceratii
- Skelet-Muschi – osteoporosa,
- atrofii musculare
- Hiperglicemia
- Sistem imun- infectii
- Cardiovascular-HTA

~ ● ~

~ ● ~

Imunomodulatoarele preparate de origine biologică și chimică cu activitate imunotropă (capabile să interacționeze cu celulele sistemului imun) care în doze terapeutice restabilesc sau modulează (inhibă sau stimulează) funcția sistemului imun dereglat (protecția imună efectivă). Ele vor influența asupra celulelor imunocompetente, proceselor de maturare, migrare, cooperare, precum și de interacțiune a acestora și produselor lor (citochine) cu țintele respective. Din imunomodulatoare trebuie să facă parte doar preparatele care în doze terapeutice restabilesc răspunsul imun dereglat și se folosesc doar cu acest scop.

~ ● ~

~ ● ~

Imunocorectoarele preparatele și metodele (inclusiv medicamentoase) cu acțiune imunotropă capabile să normalizeze o dereglare concretă a verigii sistemului imun (componentele sau subcomponentele imunității celulare, umorale, sistemului complementului, fagocitozei etc.).

Astfel de preparate sunt numite și imunomodulatoare cu acțiune țintită și se consideră că actualmente acestea în practica medicală nu există.

~ ● ~

~ ● ~

Imunostimulatoarele substanțele de diferită origine (medicamente, vitamine, suplimentele alimentare etc., influențe fizice), capabile să intensifice, să stimuleze sistemul imun.

Indicație pentru imunostimulatoare este prezența bolilor respective (parazitare, helmintice, digestive, metabolice etc.). Eficacitatea în cazul insuficienței imune secundare fie că lipsește, fie că este îndoielnică, deoarece au alte mecanisme de acțiune

Imunodepresivele substanțe biologice sau chimice, ce inhibă procesele imune.

Se utilizează preponderent în oncologie, reumatologie, hematologie etc.

~ ● ~

~ ● ~

Clasificarea imunomodulatoarelor

I. Preparate de origine endogenă:

1. Peptide imunoreglatoare:

a) **peptidele timusului** (hormonii naturali – timozine, timopoetine, timulina):

I generație (tactivin, timalin, timoptin, timactid, timurovac, vuilozen),

II generație (timogen, bestim)

III generație (timopentin, imunofan);

b) **peptidele hemopoietice**, obținute din măduva osoasă: naturale (mielopid) și sintetice (bivalen, seramil).

~ ● ~

~ ● ~

2. Citochine:

a) **interleukinele:**

- naturale (leichenferon, superlimf)

- recombinante (roncoleuchin, betaleuchin, leicomax, neipogen, molgramostin);

- naturali (interferon, interferon alfa, interferon alfa-n1, interferon-beta, interferon uman leucocitar)

- recombinanți (interferon beta-1b, interferon alfa-2, interferon alfa-2a,

b) **interferonii:**

- interferon alfa-2b, peginterferon alfa-2a, - semisintetici sau sintetici (amixin, arbidol, cicloferon, neovir, poludan, cagocel etc.).
 peginterferon alfa-2b);
 c) inductorii interferonilor: - de origine entomologică (imupurin, imuheptin etc.)
 - naturali (aloxin α , megosin, ridostin)

II. Preparate de origine exogenă:

1. microbiene:

a) *Naturale (lizate bacteriene):*

- I generație (vaccina BCJ, pirogenal, prodighiozan)

- II generație (ismigen, bronhovaxom, imudon, ribomunil, IRS-19, bronhomunal etc.);

b) *semisintetice: III generație* (licopid, romurtid).

2. analogii acizilor nucleici:

a) *naturali:* nucleinat de sodiu, zimozan;

b) *sintetici:* derinat, poludan, ridostin, isopronozin.

3. preparate de origine sintetică:

a) *cu greutate moleculară mică:* levamizol, galavit, glutoxim, aloferon, diucifon, isoprinozin, imunomax, ghepon, aloferon;

b) *cu greutate moleculară mare:* polioxidoniu.

Imunomodulatoare de origine bacteriană

Ribomunilul conține ribozomi bacterieni și proteoglicani din membrana celulară a klebsieler, bacilului hemolitic, pneumococilor și streptococului piogen gr. A; ismigen reprezintă un lizat de bacterii (streptococi, pneumococi, bacilul hemolitic, stafilococi, branhamele, clebsiele); prodighiozanul este un complex lipopolizaharidic din Bac. prodigiosum: pirogenanul – lipopolizaharid din Ps. aeruginosae. muramil-dipeptidul – glicopeptide din membrana nocardioilor, corinebacteriilor, micobacteriilor, streptococilor.

Acțiunea imunomodulatoare:

Cresc rezistența nespecifică și specifică a organismului cu influențare asupra imunității umorale și celulare prin:

- creșterea activității fagocitare, conținutului lizocimului, titrului complementului;

- intensificarea formării interferonilor endogeni;

- creșterea activității B-limfocitelor și sintezei anticorpilor (IgA, IgG, IgM);

- stimularea T-limfocitelor;

- majorarea funcției corticosuprarenalelor.

Imunomodulatoarele de origine entomologică

Imupurin- Obținut dintr-o pupă de insecte din specia Lepidoptere: Este o lipoproteina cu conținut bogat de proteine, lipide, trigliceride, antioxidanți și aminoacizi esențiali și neesențiali. **FD:** Poseda acțiune imunomodulatoare, hepatoprotectoare, antiproliferativă și antivirală.

Acțiunea imunomodulatoare este determinată prin :

*creșterea rezistenței nespecifice a organismului

*stimularea fagocitozei neutrofilelor și macrofagelor

*normalizează raportul dintre celulele T-helperi T-supresor; T și B limfocite

*intensifică formarea interferonilor

*stimulează producerea anticorpilor

Indicații: stări imunodeficitare secundare; maladii infectioase cu imunitatea scăzută; stări de micșorare a rezistenței organismului. Complicații infectioase după intervenții chirurgicale, traume însoțite de procese inflamatorii.

Se indică 1 capsulă 150mg de 2 ori pe zi după masă timp de o lună.

~ ● ~

~ ● ~