

Capitolul XVI. IMUNOFARMACOLOGIA

Actualmente o importanță majoră se atribuie elaborării și studierii substanțelor medicamentoase care stimulează sau inhibă (modulează) reacțiile imune ale organismului. Este evident faptul că acțiunea benefică a diverselor medicamente este determinată de capacitatea lor de a mări rezistența nespecifică generală a organismului și, de asemenea, de a influența asupra reacțiilor imune specifice. Imunostimulatoarele se utilizează pe larg în maladiile infecțioase, septicoinflamatorii, în diverse procese cu evoluție trenantă și într-un șir de alte maladii.

O răspândire vastă au căpătat și preparatele imunodepresante (imunosupresive). În anumite condiții, mecanismele imune, care joacă un rol important în protecția organismului față de diverși factori nocivi, pot fi cauza reacțiilor indezirabile. Astfel, detașarea țesuturilor și organelor transplantate sunt condiționate de incompatibilitatea imunologică. În cazul incompatibilității tisulare, organismul elaborează anticorpi față de antigenii țesutului eterogen și, împreună cu țesutul limfoid provoacă alterarea și moartea lui. De asemenea, unele maladii (lupus eritematos, purpura trombocitopenică, periarteriita nodulară, glomerulonefrita autoimună, colita ulceroasă nespecifică ș.a.) sunt privite drept procese autoimune survenite în urma eliberării antigenilor specifici din organism. În condiții obișnuite antigenii nu generează reacții imunopatologice. Preparatele imunodepresante sunt eficiente în scopul îndepărtării incompatibilității tisulare și tratamentul maladiilor autoimune. Ele trebuie să fie administrate strict după prescripție medicală cu respectarea măsurilor necesare de precauție.

Imunomodulatoarele sunt prezentate prin două clase de preparate:

1. *Antialergice;*

2. *Imunotrope:*

a) imunostimulatoare; b) imunosupresoare.

16.1. Antialergicele

Preparatele antialergice sunt substanțe medicamentoase care preîntâmpină sau diminuează reacțiile alergice, inducând hiposensibilizarea. Creșterea incidenței afecțiunilor alergice (după datele OMS – 40% din populația globului pământesc) centrează atenția medicilor de toate specialitățile.

Maladiile alergice apar ca urmare a hipersensibilității față de diverse substanțe cu proprietăți antigenice, care induce în organism răspuns imun de tip umoral sau

celular. În majoritatea cazurilor, originea antigenului rămâne neelucidată. Din aceste considerente, tratamentul stărilor alergice se realizează prin metoda hiposensibilizării nespecifice, adică cu ajutorul substanțelor medicamentoase care exercită influență nespecifică (ce nu depinde de originea antigenului) asupra proceselor alergice.

În dezvoltarea reacțiilor alergice se disting trei stadii:

1. Etapa imunologică (formarea anticorpilor).
2. Eliberarea mediatorilor alergiei.
3. Reacția organelor și sistemelor la acești mediatori.

Obiectivul acțiunii farmacologice prezintă toate stadiile patogenetice ale reacției alergice. Substanțele medicamentoase se diferențiază după mecanismul acțiunii antialergice și, corespunzător, după principiile utilizării în diverse stări patologice.

Clasificarea preparatelor antialergice:

1. Inhibitorii reacțiilor alergice de tip imediat:

- 1.1. *Preparatele care împiedică eliminarea mediatorilor alergici:* glucocorticoizi, cromoglicat de sodiu (Intal[®]), ketotifen (Zaditen[®]).
- 1.2. *Blocanțele receptorilor histaminici-H₁:* difenhidramină (Dimedrol[®]), cloropiramină (Suprastină[®]), mebhidrolin (Diazolină[®]), clemastină (Taveghil[®]), cvifenadin (Fencarol[®]), loratidin (Claritină[®]), terfenadin (Trexil[®]), prometazină (Diprazină[®]), astemizol.
- 1.3. *Preparate care combat reacțiile alergice:* adrenomimetice, M-colinoblocante, bronhidilatatoare cu acțiune miotropă.

2. Inhibitorii reacțiilor alergice de tip întârziat:

- 2.1. *Imunodepresante:* glucocorticoizi, citostatice.
- 2.2. *Preparate care reduc alterarea țesuturilor:* glucocorticoizi, antiinflamatoare nesteroidiene.

Preparatele antihistaminice H₁ sunt substanțele medicamentoase care previn acțiunea histaminei asupra H₁ – histaminoreceptorilor.

Histamina este una din aminele biogene care participă în reglarea circulației musculare, organelor digestive, în mecanismul de percepție a senzațiilor algice. Histamina dilată capilarele periferice, mărește permeabilitatea peretelui vascular, contribuie la dezvoltarea edemelor, hemoconcentrației, scade tensiunea arterială, provoacă spasmul musculaturii netede, amplifică eliminarea adrenalinei, crește secreția glandelor gastrice.

Mecanismul acțiunii antihistaminicelor. Blocarea H₁-histaminoreceptorilor prin antagonism competitiv cu histamina, înlătură hipersensibilitatea membranelor celulare (îndeosebi a musculaturii netede) față de histamina liberă activă. Preparatele antihistaminice suprimă excitabilitatea receptorilor serotoninici.

Farmacodinamia.

1. Preparatele antihistaminice constrictă capilarele periferice, anihilând hipotensiunea histaminică;
2. Reduc permeabilitatea pereților capilarelor, previn dezvoltarea edemului histaminic al țesuturilor;
3. Înlătură spasmul musculaturii netede. Atenuază reacția organismului față de histamina activă endo- și exogenă;
4. Exerciță acțiune antiadrenergică (înlătură tahicardia);
5. Manifestă acțiune antiserotoninică (serotonina provoacă contracția musculaturii netede, constricția vaselor sanguine, mărește viteza agregăției plachetare).

Indicații. Stări patologice care necesită disensibilizarea organismului și tratamentul maladiilor alergice: astm bronșic, bronșită cu component asmatic, reumatism, poliartrită nespecifică, lupus eritematos sistemic, dermatită alergică, conjunctivită, edem Quincke, boala serului, șoc anafilactic, capilarotoxicoză, boala actinică.

Efecte adverse. Preparatele antihistaminice generează fotosensibilizare, dereglări dispeptice, uscăciunea gurii (xerostomie), tulburări ale hematopoiezei, icter. Prezența efectelor sedative și hipnotice la un șir de preparate (Dimedrol^R, Diprazină^R, Suprastină^R, Taveghil^R), fac imposibilă utilizarea lor în condiții de ambulator la bolnavii, profesia cărora necesită reacție psihică și fizică rapidă.

Difenhidramina (Dimedrol^R) provoacă efect sedativ, somnifer și antihistaminic exprimat, manifestă acțiune ganglioblocantă, anestezică locală și antiinflamatorie. Potențează efectele medicamentelor cu acțiune deprimantă asupra SNC. Durata acțiunii – 4-6 ore.

Prometaxina (Diprazină^R) exerciță preponderent efect sedativ, somnifer și vestibularoprotector (anticinetozic). Exerciță acțiune M–colinoblocantă, α -adrenoblocantă, potențează efectele preparatelor cu acțiune deprimantă. Durata acțiunii 4-8, uneori 12 ore.

Cloropiramina (Suprastină^R) manifestă acțiune antihistaminică și sedativă cu potență medie.

Clemastinul (Taveghil^R) exerciță acțiune antihistaminică marcată cu efect sedativ moderat. Durata acțiunii 8-12 ore. Potențează acțiunea alcoolului.

Mebhidrolinul (Diazolină^R) manifestă cel mai neînsemnat efect sedativ, comparativ cu antihistaminicele nominalizate (preparat antihistaminic „de zi”). Exerciță acțiune spasmolitică.

Cvifenadinul (Fencarol^R) posedă acțiune antihistaminică și antiserotoninică de intensitate medie în lipsa efectului sedativ. Crește activitatea histaminazei, este puțin toxic. Durata acțiunii 6-8 ore.

Astemizolul este un preparat antihistaminic cu potență mare și cu acțiune durabilă (10-14 zile). Nu exercită acțiune sedativă.

Ciproheptadina (*Peritol[®]*) blochează receptorii serotoninergici, însă manifestă concomitent și acțiune antihistaminică și anticolinergică. Exerciță efect sedativ pronunțat. Preparatul blochează hipersecreția somatotropinei în acromegalie și secreția hormonului adrenocorticotrop în sindromul Ițenco-Cushing. Preparatul poate fi utilizat și în tratamentul complex al pancreatitei cronice, întrucât histamina și serotonina intensifică secreția sucului pancreatic.

Preparate care împiedică eliberarea mediatorilor alergici

Glucocorticoizii influențează toate etapele dezvoltării reacțiilor alergice.

Mecanismul acțiunii antialergice a glucocorticoizilor

1. Inhibă multiplicarea celulelor imune;
2. Reduce producerea de anticorpi;
3. Previne degranularea mastocitelor și eliminarea din ele a mediatorilor alergici;
4. Manifestă antagonism față de histamină, vizând permeabilitatea și tonusul vascular, ceea ce contribuie la creșterea tensiunii arteriale.

Indicații. Glucocorticoizii sunt eficienți în diverse reacții alergice. Totodată, utilizarea lor este limitată din cauza efectelor adverse severe. Din aceste considerente, ei se administrează doar în reacțiile alergice grave (șoc anafilactic), de gravitate medie (boala serului, edem Quincke), și, de asemenea, în tratamentul maladiilor de etiologie alergică cu evoluție progresantă (colagenoze).

În tratamentul complex al stărilor alergice se folosesc preparatele terapiei simptomatice: adrenomimetice (epinefrină), bronhidilatatoare cu acțiune miotropă (aminofilină). Actualmente o atenție deosebită se acordă utilizării preparatelor, care stimulează sau inhibă (modulează) reacțiile imune ale organismului.

Cromologicatul de sodiu (*Cromolin sodic, Intal[®]*). **Mecanismul de acțiune.** Blochează penetrarea ionilor de calciu în mastocite și stabilizează membrana mastocitelor, împiedicând degranularea lor. Nu manifestă acțiune antihistaminică față de histamina liberă. Inhalarea sistematică a preparatului previne accesele de astm bronșic. Intalul nu este eficient pe fundalul accesului de astm bronșic, deoarece nu influențează evoluția proceselor alergice după eliminarea mediatorilor alergiei. Se utilizează în tratamentul astmului bronșic (preponderent la persoanele tinere) în lipsa pneumosclerozei.

Ketotifenul (*Zaditen[®]*) inhibă eliberarea histaminei și altor mediatorii din mastocite, blocând concomitent H₁-histaminoreceptorii. Se folosește în profilaxia crizelor de astm bronșic, bronșitelor alergice, rinitelor alergice, reacțiilor alergice cutanate.

16.2. Imunotropele

Preparatele imunotrope sunt substanțele medicamentoase capabile să stimuleze (imunostimulante), să inhibe (imunosupresoare) sau să moduleze funcțiile sistemului imun.

Clasificarea imunotropelor:

1. Imunostimulatorii

A) *Imunostimulatori specifici:*

1. **Preparate imunotrope cu reglare centrală a imunității:**

- a) *Preparatele timusului:* timalina, T-activina, vilozenul;
- b) *De origine medulospinală:* mielopidul;
- c) *Preparatele splinei:* splenina.

2. **Vaccinuri, preparate de origine bacteriană, imunoglobuline:**

- a) Vaccinul stafilococic, anatoxina stafilococică;
- b) *Preparatele imunoglobulinei:* gama-globulina;
- c) Pirogenalul, bronhomunalul, ribomunilul;

3. **Citokine – limfokine:** interferonul.

B) *Imunostimulatori nespecifici:*

1. **Inductori ai interferonului:** levamizolul;
2. **Preparate metabolice:** nucleinatul de sodiu, metiluracilul;
3. **Preparate vitaminice;**
4. **Preparate din diverse grupe:** bendazolul (Dibazolul^R), histaglobulina, dipiridolul.

2. Imunomodulatoare

- a) **De origine vegetală:** eleuterococul, ginsengul, rodiola, echinacea purpurea (Immunal^R).
- b) **Preparate care conțin microelemente:** picăturile Bereș plus^R.
- c) **Enterosorbenți:** cărbune activat, enterosgelul.

3. Imunosupresoare

- a. **Preparate care deprimă stadiile precoce ale procesului imun:** glucocorticoizi, busulfan (Mielosan^R).
- b. **Preparate care acționează asupra proliferării și diferențierii celulare:** antagoniști ai bazelor purinice (mercaptopurină), pirimidinice (citarabină, fluorouracil, gemcitabină) și acidului folic (metotrexat); alcaloizii din vinca (vincristină, vinblastină).
- c. **Preparate cu acțiune integrală asupra ciclului proliferativ:** ciclofosamidă.

Interferonul este un preparat antiviral cu influență benefică asupra evoluției proceselor imune. Se utilizează în tratamentul hepatitei virale, mielomului, limfomului.

Timalina induce maturizarea și diferențierea predecesorilor celulelor-T. Activează celulele mature. Stimulează fagocitoza și imunitatea celulară. Intensifică procesele de regenerare și de hematopoieză (dereglate). Se administrează în tratamentul bolii actinice, maladiilor oncologice, septicemie.

Levamisolul (*Decaris^R*). **Mecanismul acțiunii imunostimulatoare** este determinat de influența asupra T-limfocitelor, care asigură imunitatea celulară. Nu modifică producția de anticorpi. Manifestă efect antiinflamator. Este eficient în tratamentul lupusului eritematos sistemic, artritei reumatoide, tumorilor. În cazul utilizării îndelungate pot surveni reacții alergice, inhibiția hematopoiezei, insomnie, cefalee, grețuri, vomă, diaree.

Bronhomunalul este un lizat din bacterii care provoacă de cele mai dese ori infecții ale tractului respirator (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella*, *Streptococcus aureus* ș.a.). Stimulează rezistența nespecifică a organismului (răspunsul imun celular și umoral) la infecțiile căilor respiratorii optimizând, astfel, consumul de antibiotice.

Immunalul reprezintă suc purificat din flori de *Echinacea purpurea* care conține alcamide, polizaharide, glicoproteide ș.a. Unele alcamide inhibă ciclooxigenaza și lipooxigenaza și manifestă efect antiinflamator. Polizaharidele stimulează fagocitoza, induc sinteza interferonului în macrofagi. Glicoproteidele stimulează limfocitele B, iar macrofagii secretă interleuchina I, interferoni ș.a. În ansamblu manifestă acțiune imunostimulantă: crește numărul de leucocite și de celule ale splinei, stimulează fagocitoza granulocitară, mărește temperatura corporală.

Indicații. Stimularea imunității nespecifice în cazurile repetate de răceală, profilaxia gripei, profilaxia imunodeficienței în tratamentul de durată cu antibiotice.

Contraindicații. Hipersensibilitate la preparat, tuberculoză, leucemie, scleroză multiplă, colagenoze, vârsta sub 1 an.

Efecte adverse. Reacții alergice. Dozele mari pot provoca greață, vomă, diaree, insomnie, irascibilitate.

Glucocorticoizii

Mecanismul acțiunii imunosupresive a glucocorticoizilor

Glucocorticoizii inhibă diverse etape ale imunogenezei:

1. Migrația celulelor tronculare (spinomedulare);
2. Migrația β -limfocitelor;
3. Interacțiunea T- și β - limfocitelor, care împiedică formarea imunoglobulinelor (anticorpilor).

Indicații. Tratamentul maladiilor imunopatologice și alergice, transplantarea organelor și țesuturilor.

Mercaptopurina este un antineoplazic din grupul antimetaboliților. Este un analog purinic al adeninei, hipoxantinei. Modifică sinteza nucleotidelor, inhibând sinteza ADN în celulele proliferative ale ciclului celular.

Efecte adverse. Anorexie, greață, vomă, anemie, hepatotoxicitate sau stază biliară, ulcerații gastrointestinale, diaree, leucopenie, infecții, trombocitopenie, hiperuricemie, nefrotoxicitate, cefalee, astenie.

Contraindicații. Mielodepresie, infecții bacteriene și virale, afecțiuni hepatice și renale, gută, hipersensibilitate la mercaptopurină.

Citarabina este un antimetabolit, antagonist al pirimidinelor. Inhibă ADN – polimeraza. Se utilizează în tratamentul leucemiilor.

Vincristina este un preparat antineoplazic cu efect imunosupresiv. Se conjugă cu proteinele sau conduce la cristalizarea lor, inhibă formarea microtubulilor fusului mitotic și stopează diviziunea celulelor în metafază. În concentrații mari afectează sinteza acizilor nucleici și a proteinelor.

Ciclofosfamida este un citostatic cu acțiune alchilantă. Acționează în celulele tumorale, în care, sub influența fosfamidazelor, se transformă, în substanță activă. Blochează întregul ciclu profilactic al celulelor. Selectivitatea acțiunii îi favorizează un efect mai moderat asupra eritropoiezei. Posedă proprietăți citolitice, antineoplazice și imunosupresive (inhibă proliferarea T-limfocitelor).

Tabelul 54

Preparate antialergice și imunotrope

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
1.	Dimedrol Dimedrolum	Pulbere Comprimate a câte 0,005; 0,01; 0,02; 0,03; 0,05 g; supozitoare a câte 0,005; 0,01 g. Fiole de 1 % - 1 l	Peroral câte 1 comp. de 3 ori în zi; intramuscular, intravenos câte 1 ml; Picături oftalmice 0,2 – 0,5% soluție.
2.	Diprazină Diprazinum	Pulbere Comprimate a câte 0,025 g. Drajeuri a câte 0,025 și 0,05 g. Fiole de 2,5% – 2 ml.	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi; intramuscular, intravenos câte 2 ml.
3.	Diazolin Diazolinum	Pulbere Drajeuri a câte 0,05 – 0,1g.	Peroral câte 1 drajeu de 3 ori în zi.
4.	Suprastin Suprastinum	Comprimate a câte 0,025 g. Fiole de 2 % – 1 ml.	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi; intramuscular, intravenos.

Continuarea tabelului 54

Nr. d/o	Denumirea preparatului	Forma de prezentare	Mod de administrare
5.	Fencarol Phencarolum	Comprimate a câte 0,025 g. Fiole de 2 % – 1 ml.	Peroral câte 1 comprimat de 3 ori în zi; intramuscular.
6.	Taveghil Taveghilum	Comprimate a câte 0,01 g. Fiole de 0,1 % – 2 ml.	Peroral câte 1 comprimat de 2-3 ori în zi; subcutanat, intramuscular, câte 2 ml 1-2 ori în zi.
7.	Cromolin sodic Cromolyn sodium	Capsule a câte 0,02 g în ambalaj a câte 30 bucăți	Inhalator câte o capsulă de 3-8 ori în zi.
8.	Levamisol Levamisolum	Comprimate a câte 0,15 și 0,05 g.	Peroral câte 1 comprimat 1 dată în zi.
9.	T – activin T – activinum	Flacoane de 0,01 % – 1 ml.	Subcutanat câte 1 ml 1 dată în zi.
10.	Timalin Thymalinum	Flacoane a câte 0,01 g.	Conținutul flaconului se dizolvă în 1-2 ml de soluție de clorură de sodiu de 0,9% câte 0,01 – 0,03 g/zi 5-20 zile.