

**Министерство здравоохранения Республики Беларусь
Учреждение образования
«Гомельский государственный медицинский университет»**

Кафедра общей и клинической фармакологии

Авторы:

Н.В. Трофимова, доцент

Е.И. Михайлова, заведующий кафедрой, д.м.н., профессор

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

для проведения практического занятия п

о дисциплине «Фармакология» со студентами

3 курса лечебного факультета и факультета иностранных студентов,
обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»

ТЕМА 23: «СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СИСТЕМУ КРОВИ»

Время: 3 часа

Утверждено на заседании кафедры общей и клинической фармакологии
протокол № 18 от 30.06.2022г.

УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ

Болезни крови, как наследственные, так и приобретенные, считаются одними из наиболее опасных для жизни и составляют около 8% от общего количества заболеваний. В механизме возникновения тромбозов, острых и хронических кровотечений из внутренних органов важную роль играют изменение стенки сосуда, агрегационные свойства тромбоцитов, гемодинамические показатели, активность факторов свертывания крови, фибринолиза. Так как кровь является жидкой соединительной тканью, которая снабжает органы кислородом и необходимыми питательными веществами, то и нарушение процессов кроветворения неминуемо влечет за собой нарушения во всех системах организма. Знание фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов, влияющих на систему крови, даст возможность будущему врачу научиться ориентироваться в подборе адекватной терапии пациентов с данными заболеваниями.

Учебная цель:

– формирование научных знаний основных фармакологических эффектов, обеспечивающих терапевтическое и профилактическое действие лекарственных средств по теме занятия, показаний и противопоказаний к их применению, вопросов взаимодействия лекарственных средств, их комбинированного применения для использования в лечебно-профилактической деятельности.

Воспитательная цель:

– развить свой ценностно-личностный, духовный потенциал, сформировать качества патриота и гражданина, готового к активному участию в экономической, производственной, социально-культурной и общественной жизни страны; осознать социальную значимость своей будущей профессиональной деятельности, научиться соблюдать учебную и трудовую дисциплину, нормы медицинской этики и деонтологии.

Задачи:

В результате проведения учебного занятия студент должен

знать:

– классификацию и основные характеристики изучаемых средств, фармакодинамику и фармакокинетику, показания и противопоказания к их применению, побочные эффекты;

– особенности фармакокинетики и фармакодинамики, достоинства и недостатки различных лекарственных форм указанных препаратов;

– принципы изыскания и испытания новых лекарственных средств; информационно-справочные и поисковые системы.

уметь:

– анализировать действие изучаемых средств по совокупности их фармакологических свойств и возможность их использования в медицинской практике; выписывать их в рецептах;

– использовать различные лекарственные формы указанных препаратов, исходя из особенностей их фармакодинамики и фармакокинетики;

– работать с научной литературой, вести поиск информации о применении и действии изучаемых препаратов;

владеть:

- навыками выбора лекарственных средств по теме занятия;
- правилами назначения изучаемых препаратов при лечении различных заболеваний и патологических состояний с учетом показаний;
- навыками коррекции режима дозирования при патологическом изменении функций органов или систем, ответственных за биотрансформацию и элиминацию лекарственных средств или при совместном применении разных лекарственных средств;
- навыками поиска, анализа и обобщения информации о применении и действии изучаемых лекарственных средств

Мотивация для усвоения темы:

Специфика подготовки врачей по данной специальности определяет необходимость целенаправленного изучения студентами основных фармакологических эффектов, обеспечивающих терапевтическое и профилактическое действие лекарственных средств по теме занятия, показаний и противопоказаний к их применению, вопросов взаимодействия лекарственных средств, их комбинированного применения.

МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ

Справочная и информационная литература, схемы, таблицы, презентации, коллекция лекарственных препаратов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН

1. Кроветворение. Механизмы свертывания крови. Метаболизм железа в организме.
2. Классификация анемий. Этиология и патогенез железодефицитных анемий.
3. Этиология и патогенез лейкозов.

КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ

1. Средства, применяемые при анемиях. Фармакологическая характеристика группы.
2. Средства, стимулирующие лейкопоэз. Особенности фармакодинамики и фармакокинетики.
3. Антигеморрагические и гемостатические средства. Их место в современной фармакологии.
4. Антиагреганты и антикоагулянты. Тромболитики. Фармакологическая характеристика.

ХОД ЗАНЯТИЯ**Теоретическая часть**

Теоретические вопросы изложены в приложении к методическим рекомендациям.

Практическая часть

1. Законспектировать теоретический материал, демонстрируемый преподавателем;

2. Освоить методику решения задач и выписывания рецептов по теме занятия.

Контроль усвоения темы

Проводится в форме самостоятельной письменной работы (решение практических задач и выписывания рецептов по индивидуальному заданию).

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ СРС

Время, отведенное на самостоятельную работу, может использоваться студентами на:

- подготовку к практическим занятиям;
- выполнение заданий по теме занятия в рабочей тетради;
- подготовку тематических докладов, рефератов, презентаций;
- конспектирование учебной литературы.

Основные методы организации самостоятельной работы:

– выполнение тестовых заданий и практических задач ЭУМК для самоконтроля и самооценки.

Перечень заданий СРС:

- решение практических задач ЭУМК;
- выполнение тестовых заданий ЭУМК.

Контроль СРС осуществляется в виде:

- оценки устного ответа на вопрос, сообщения, доклада или решения задачи на практических занятиях;
- индивидуальной беседы.

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ УСРС

Рекомендуемые формы организации УСРС:

- выполнение заданий по теме занятия в рабочей тетради;
- написание реферата на заданную тему;
- подготовка доклада и мультимедийной презентации по заданной теме.

Перечень заданий УСРС:

Темы рефератов / мультимедийных презентаций:

1. Коагулянты растительного происхождения. Их роль в современной медицине (заполнение рабочих тетрадей).
2. Лечебное питание при анемиях.

Формы контроля выполнения УСРС:

- проверка и оценивание реферата по заданной теме;
- проверка и оценивание мультимедийной презентации по заданной теме.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник для использования в учеб. процессе образоват. организаций, реализующих программы высш. образования по специальностям 33.05.01 "Фармация", 31.05.01 "Лечеб. дело", 31.05.02 "Педиатрия", 32.05.02 "Мед.-профил. дело", 31.05.03 "Стоматология" / Д. А. Харкевич. - 12 изд.,

испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 754 с. : ил., табл., фот. - Рек. ФГАУ "ФИРО".

2. Конорев, М. Р. Курс лекций по фармакологии. В 2 т. Т. 2, ч. 1 : для студентов 3 и 4 курсов фармацевт. фак. учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1 - 79 01 08 "Фармация" / М. Р. Конорев, И. И. Крапивко, Д. А. Рождественский ; УО "ВГМУ", Каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПКипК. - Витебск: ВГМУ, 2019. - 294 с.: ил., табл. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

3. Конорев, М. Р. Курс лекций по фармакологии. В 2 т. Т. 2, ч. 2 : для студентов 3 и 4 курсов фармацевт. фак. учреждений высш. образования, обучающихся по специальности 1 - 79 01 08 "Фармация" / М. Р. Конорев, И. И. Крапивко, Д. А. Рождественский ; УО "ВГМУ", Каф. общей и клинической фармакологии с курсом ФПКипК. - Витебск: ВГМУ, 2019. - 165 с.: ил. - Рек. УМО по высш. мед., фармацевт. образованию.

4. Кратко о лекарственных средствах: учебно – методическое пособие для студентов 3 курса лечебного., мед.-диагност., фак. подг. спец. для зарубеж. стран, 6 курса лечебного факультета и фак. подг. спец. для зарубеж. стран, аспирантов, магистрантов, учреждений мед. образования: в 2 ч. / Е. И. Михайлова [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2019. – Ч. 1. – 56 с.

5. Кратко о лекарственных средствах: учебно – методическое пособие для студентов 3 курса лечебного., мед.-диагност., фак. подг. спец. для зарубеж. стран, 6 курса лечебного факультета и фак. подг. спец. для зарубеж. стран, аспирантов, магистрантов, учреждений мед. образования: в 2 ч. / Е. И. Михайлова [и др.]. – Гомель: ГомГМУ, 2019. – Ч. 2. – 84 с.

Средства, повышающие свертываемость крови [1-5]

Классификация	Гемостатические средства		Ингибиторы фибринолиза
	Местного действия	Резорбтивного действия	
Препараты	1. Тромбин 2. Губка гемостатическая	3. Фибриноген 4. Витамин К ₁ (фитоменадион), К ₃ (викасол) 5. Этамзилат (дицинон) 6. Антигемофильный фактор VIII, фактор VIIa, IX	7. Аминокапроновая кислота 8. Транексамовая кислота 9. Аминометилбензойная кислота (амбен) <i>Ингибиторы протеолитических ферментов:</i> 10. Аprotинин (контрикал, гордокс)
Механизм действия	Естественные компоненты свертывающей системы – обеспечивают образование кровяного сгустка (1-4, 6). ↑ образование тромбопластина (5).		Оказывают тормозное влияние на активацию плазминогена → угнетают образование плазмина. Тормозят кининовые системы и активность фибринолиза (7-9). Ингибируют фибринолизин (плазмин), гепарин → угнетают фибринолиз и ↑активность свертывающей системы
Фармакологические эффекты	1. Гемостатический 2. Антиаллергический эффект, ↑ дезинтоксикационную функцию печени (7) 3. Ингибирование протеолитических ферментов (трипсин, химотрипсин, калликреин, плазмин) (10)		
Показания	1. Кровотечения: капиллярные (1,2,5) и паренхиматозные (1,2,5). 2. Гипофибриногенемия: послеродовые кровотечения. ДВС-синдром (3) 3. Кровоточивость на фоне заболеваний печени и нарушениях всасывания в ЖКТ витамина К (4) 4. Дефицит факторов свертывания крови врожденный и приобретенный (6)	1. Местные (носовые кровотечения, тонзилэктомия, экстракция зубов и др.) и генерализованные (при операциях на органах грудной и брюшной полости) 2. Острый панкреатит (контрикал), ↑ риск кровотечений (гордокс) 3. Кровотечения при передозировке фибринолитиков	
Побочные эффекты	1. Аллергические реакции, тошнота, головная боль (5)	1. Внутрисосудистые тромбозы 2. Гипотензия, аритмии 3. Нарушение цветового зрения (8) 4. Аллергические реакции (8,10)	
Противопоказания	1. Повышенная свертываемость крови 2. Тромбозэмболия	1. ДВС-синдром 2. Кровотечения из почек и мочеточников 3. Склонность к тромбозу и эмболии 4. Беременность	
NB!	Вводить в/в и в/м нельзя → тромбоз	Гемофилия А (VIII фактор), гемофилия В (IX)	Апротинин полезен при экстракорпоральной циркуляции крови во время операций на сердце и пересадке печени.
	Коагулянты растительного происхождения: листья крапивы, трава тысячелистника, кора калины, цветки арники		

Средства, снижающие свертываемость крови [1-5]

Антиагреганты – средства, уменьшающие агрегацию тромбоцитов

Классификация	Ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ)	Ингибиторы фосфодиэстеразы	Блокаторы рецепторов АДФ	Блокаторы рецепторов гликопротеинов IIb/IIIa
Препараты	1. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) <i>в малых дозах</i>	2. Динипидамол (курантил)	3. Тиклопидин 4. Клопидогрел (плавикс)	5. Абциксимаб 6. Тирофибан
Механизм действия	Необратимая блокада ЦОГ тромбоцитов (фермента, участвующего в образовании тромбоксана A ₂ и простагличлина из арахидоновой кислоты).	Блокирует фосфодиэстеразу и захват аденозина → ↑ уровень цАМФ ↓ внутриклеточное содержание Ca ²⁺ → ↓ агрегацию тромбоцитов и обладают сосудорасширяющим эффектом.	Блокируют рецепторы АДФ на мембране тромбоцитов → препятствуют взаимодействию рецепторов тромбоцитов с фибриногеном.	Устраняют активацию гликопротеиновых рецепторов GP IIb/IIIa → нарушают агрегацию тромбоцитов.
Фармакологические эффекты	1. Антиагрегантный 2. Улучшают микроциркуляцию мозга, миокарда 3. Коронарорасширяющий (2)			
Показания	1. Стенокардия 2. Профилактика ИМ (при наличии факторов риска) 3. Профилактика тромбозов и эмболий после операций на сердце и сосудах	1. Профилактика ишемического инсульта при хронической цереброваскулярной недостаточности 2. Предупреждение тромбоэмболических осложнений после операций на периферических сосудах	1. Профилактика тромбообразования у пациентов с ИБС (после ИМ) 2. Атеросклероз мозговых и периферических сосудов 3. Непереносимость ацетилсалициловой кислоты	1. Острый коронарный синдром 2. Атерэктомия и ангиопластические операции (вместе с аспирином и гепарином).
Побочные эффекты	1. Диспепсические расстройства 2. Риск кровотечений 3. Аллергические реакции	1. Синдром «обкрадывания» при ИБС 2. Диспепсические расстройства 3. ↓ АД, головная боль	1. Диспепсические расстройства 2. Тромбоцитопеническая пурпура 3. Нейтропения, агранулоцитоз (3)	1. Кровоточивость, тромбоцитопения 2. Аллергические реакции
Противопоказания	1. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ в стадии обострения 2. Беременность 3. Как жаропонижающее при вирусной инфекции у детей	1. Острый ИМ, нестабильная стенокардия	1. Повышенный риск кровотечений 2. Гастродуоденальная язва 3. Заболевания печени	1. Тромбоцитопения 2. Геморрагический диатез 3. Аневризма
NB!	ЦОГ стенки сосудов восстанавливает свою активность в течение нескольких часов в отличие от ЦОГ тромбоцитов → антитромбоксановый эффект > простагличлинового. Для ↓ раздражающего влияния на желудок → кишечнорастворимые формы (Аспирин Кардио, Полокард)	Эффективен только в сочетании с аспирином или непрямыми антикоагулянтами	Антиагрегационный эффект → через 24-48 ч. Пик действия → через 3-10 дней, а у ацетилсалициловой кислоты через 1 ч.	При врожденном отсутствии этого рецепторного комплекса развивается кровоточивость – тромбоастения Гланцмана

Антикоагулянты – средства, понижающие свертывание крови

Классификация	Прямые антикоагулянты		Непрямые антикоагулянты	Прямые пероральные ингибиторы фактора Ха
	Непрямые ингибиторы тромбина	Прямые ингибиторы тромбина		
Препараты	1. Гепарин <i>Препараты низкомолекулярного гепарина (НМГ):</i> 2. Надропарин (фраксипарин) 3. Эноксапарин (клексан) 4. Дальтепарин (фрагмин) <i>Синтетический препарат, идентичный НМГ:</i> 5. Фондапаринукс	6. Лепирудин, 7. Бивалирудин 8. Аргатробан	9. Варфарин 10. Фениндион, 11. Аценокумарол (синкумар) 12. Этилдикумарол (неодикумарин)	13. Ривароксабан 14. Апиксабан
Механизм действия	1. <i>Гепарин</i> + Антитромбин III → блокирование активного центра тромбина → <i>инактивация тромбина</i> (фактор IIa); <i>ингибирование</i> ряда активированных факторов свертывания крови (XIIa, XIa, IXa и, особенно, Ха (протромбиназа)). 2. <i>НМГ</i> практически не действуют на тромбин, преимущественно <i>влияют на X фактор</i> свертывания крови (усиливают действие антитромбина III на фактор Ха).	Самостоятельно присоединяются к активному центру тромбина и не требуют связывания с антитромбином III.	Являясь антагонистами витамина К, блокируют синтез в печени витамин К-зависимых факторов свертывания крови (II - протромбин, VII, IX, X).	Избирательно ингибируют протромбиназу (фактор Ха) → не происходит переход из протромбина в тромбин.
Фармакологические эффекты	1. Противосвертывающий 2. Антиагрегантный 3. ↓ уровень липидов в крови (1,6-8) 4. Сахароснижающий, диуретический, противовоспалительный, противоаллергический, вазодилатирующий (1) 5. Желчегонный, расслабляют гладкую мускулатуру сосудов, анальгетическое и седативное действие (9-12)			
Показания	Профилактика и терапия тромбоэмболических заболеваний и их осложнений (предотвращение тромбообразования при оперативных вмешательствах, нестабильной стенокардии, остром инфаркте миокарда, тромбозах и эмболиях периферических артерий и глубоких вен)			
Побочные эффекты	1. Кровотечения различной локализации, тромбоцитопения 2. Парадоксальный тромбоз (антитела к гепарину) 3. Аллергические реакции	1. Кровоточивость	1. Кровотечения 2. Алоpecia 3. ↑ уровня ферментов печени	1. Кровоточивость 2. ↑ уровня печеночных ферментов 3. Тошнота
Противопоказания	1. Гемофилия, тромбоцитопении, геморрагические диатезы, кровотечения 2. Злокачественные новообразования и язвенные поражения ЖКТ 3. Нарушения функции печени и почек			
NB!	Доза гепарина оптимальна при ↑ АЧТВ (активированное частичное тромбопластиновое время) в 1,5-2 раза (30-35 с), время свертывания крови в 2 раза. Антидот при передозировке – протамин сульфат.	Для лечения или профилактики тромбозов, связанных с гепарин-индуцированной тромбоцитопенией.	Эффективность и риск кровотечений отражает МНО (=2-3), протромбиновое время. Антидот – витамин К (фитоменадион).	Не требуют регулярного исследования свертываемости крови.

Фибринолитики – средства, способные растворять тромбы [1-5]

Классификация	I поколение	II поколение
Препараты	1. Стрептокиназа 2. Урокиназа 3. Антистреплаза	1. Тканевой активатор плазминогена (альтеплаза) 2. Рекомбинантный активатор плазминогена (ретеплаза) 3. Тенектеплаза
Механизм действия	Одинаково активируют и плазминоген (профибринолизин) на поверхности тромба и плазминоген плазмы крови → плазмин (фибринолизин)	Активируют преимущественно плазминоген на поверхности тромба
Фармакологические эффекты	1. Фибринолитический (растворяют нити фибрин, разрушают свежие тромбы в артериях, венах и полостях)	
Показания	1. Тромбоз вен и артерий 2. Острый инфаркт миокарда (1-2-е сутки) 3. Тромбоэмболия легочной артерии	
Побочные эффекты	1. Кровотечения 2. Аллергические реакции (1-3)	
Противопоказания	1. Острые кровотечения 2. Недавние (до 10 дней) операции и травмы 3. Нарушения свертывающей системы крови 4. Геморрагический инсульт в анамнезе 5. Расслаивающая аневризма аорты	
NB!	1. При прогнозируемом времени от первичного медицинского контакта до раздутия баллона в инфаркт-связанной артерии более 90 минут всем пациентам с ОКС с подъемом сегмента ST показан тромболизис. 2. Пациентам с ОКС без подъема сегмента ST проведение ТЛТ не показано.	

Средства, применяемые при анемиях (стимуляторы эритропоэза) [1-5]

– клинико-гематологический синдром (заболевание), характеризующийся уменьшением содержания гемоглобина в единице объема крови, чаще с одновременным уменьшением количества эритроцитов, что ведет к развитию гипоксии тканей.

Патология	Препарат
Железодефицитная анемия (гипохромная) NB! Усваивается лучше двухвалентное железо и в комбинации с витамином С. Исключение составляет препарат железа (III) полимальтозного комплекса Феррум Лек.	Препараты железа: 1. Железа фумарат (Ферронат) 2. Железа глюконат (Ферронал) 3. Железа сульфат (Ферроградумет, Тардиферон , Ферроплекс , Сорбифер , Фенюльс) 4. Феррум Лек 6. Мальтофер Препарат кобальта: 7. Коамид Человеческий рекомбинантный эритропоэтин: 8. Эпоэтин альфа бета – в/в, п/к
Мегалобластные анемии	Цианокобаламин (В ₁₂), фолиевая кислота (В ₉)

Правила назначения железосодержащих средств:

1. Лечение начинать с перорального применения препаратов;
2. Препараты железа назначаются за 1 час до еды или через 2 часа после еды;
3. Контролировать эффективность терапии (через неделю наблюдается увеличение числа ретикулоцитов, через месяц – гемоглобина);
4. При отсутствии эффекта от применения препаратов внутрь необходимо вводить их парентерально;
5. Лечение начинать с парентерального приема препаратов (сначала проба на переносимость) при нарушении всасывания (заболевания желудка и кишечника) и с целью достижения быстрого эффекта при тяжелых анемиях;
6. Исключить одновременный прием препаратов железа внутрь и путем инъекций;
7. Длительность курса не менее 2 месяцев.
8. Чтобы избежать потемнения зубов, следует тщательно полоскать рот после приема железосодержащих препаратов.

Побочные эффекты: металлический привкус во рту, тошнота, рвота, снижение аппетита, запоры, окрашивание стула в черный цвет.

Отравление препаратами железа: некротизирующий гастроэнтерит, рвота, боль в животе, кровавый понос, шок, метаболический ацидоз, кома и смерть.

Помощь при отравлении: промывание желудка, **антидот – дефероксамин**, симптоматическое лечение (коррекция ацидоза, противошоковые мероприятия, устранение желудочно-кишечного кровотечения).

Средства, влияющие на эритропоэз и лейкопоэз (продолжение) – средства, стимулирующие/угнетающие эритропоэз и лейкопоэз [1-5].

Классификация	Стимуляторы лейкопоэза	Ингибиторы эритропоэза	Ингибиторы лейкопоэза
Препараты	1. Метилурацил 2. Пентоксил 3. Лейкоген <i>Человеческие колониестимулирующие факторы:</i> 4. Филграстим (нейпоген) 5. Ленограстим (граноцит) 6. Молграмостим (лейкомакс)	7. Раствор натрия фосфата, меченного фосфором-32	8. Метотрексат 9. Меркаптопурин 10. Бусульфан (миелосан) 11. Циклофосфан
Механизм действия	1. ↑ синтез нуклеиновых кислот, белков, деление клеток, лейкопоэз, регенерацию тканей (1,2) 2. ↑ лейкопоэз при тяжелых его нарушениях (3) 3. Связываются с рецепторами миелоидных клеток и ↑ пролиферацию и дифференциацию клеток-предшественников нейтрофилов (4,5) и моноцитов/макрофагов (6)	↓ красный кровяной росток костного мозга	1. Нарушают образование пуринов и тимидина → ↓ синтез ДНК (8). 2. Нарушает биосинтез пуриновых нуклеотидов (9). 3. Угнетает миелоидную ткань и гранулоцитопоэз (10). 4. В печени образуются активные метаболиты (фосфамид и акролеин) → обеспечивают противоопухолевый эффект (11).
Фармакологические эффекты	1. ↑ лейкопоэз, ускоряют процессы регенерации (1-3) 2. Регулируют продукцию нейтрофилов и их поступление из костного мозга в кровь (4,5) 3. Регулирует продукцию гранулоцитов и моноцитов/макрофагов (6)	↓ образование эритроцитов	↓ образование лейкоцитов
Показания	1. Лейкопения 2. Пациенты с ожогами, длительно не заживающими ранами (1,2) 3. Апластическая анемия (6) 4. Пересадка костного мозга (4,6)	1. Полицитемия (эритремия)	1. Острый лейкоз (8,9,11) 2. Лимфогранулематоз (8) 3. Хронический миелолейкоз (10)
Побочные эффекты	1. Аллергические реакции (1-3) 2. Кожные васкулиты, мышечно-суставные боли, отеки, выпот в перикард и плевру (6) 3. Лейкоцитоз, тромбоцитопения (4,5)	1. Тромбоцитопения 2. Анемия	1. Лейкопения, анемия 2. Тошнота, рвота, язвенный стоматит 3. Головная боль
Противопоказания	1. Лимфогранулематоз (1-3) 2. Миелоидный лейкоз (1-6)	1. Анемия, лейкопения, тромбоцитопения, 2. Сердечная недостаточность, 3. Нарушения функции печени и почек	1. Гиперчувствительность 2. Лейкопения, тромбоцитопения 3. Беременность (8,10,11) 4. Заболевания печени и почек