

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

**Кафедра общей и клинической фармакологии**

Авторы:

Н.В. Трофимова, к.м.н., доцент

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

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

для проведения практического занятия  
по дисциплине «Клиническая фармакология» со студентами  
6 курса лечебного факультета и факультета иностранных студентов,  
обучающихся по специальности 1-79 01 01 «Лечебное дело»

**ТЕМА 2: «ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА И РЕЦЕПТОРЫ.  
КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИХ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. АНАФИЛАКСИЯ,  
ОКАЗАНИЕ ЭКСТРЕННОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ»**

Время: 7 часов

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

## **УЧЕБНЫЕ И ВОСПИТАТЕЛЬНЫЕ ЦЕЛИ, ЗАДАЧИ, МОТИВАЦИЯ ДЛЯ УСВОЕНИЯ ТЕМЫ**

Аллергические заболевания относятся к самым насущным проблемам современной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, по масштабам распространения в развитых странах мира они сопоставимы с пандемией. Однако, несмотря на актуальность, фармакологические разработки, международные руководства и рекомендации по противоаллергической терапии, проблема далека от решения и зачастую пациенты не получают адекватной помощи. По этой причине знание и умелое использование лекарственных средств, обладающих противоаллергическими эффектами, является одной из наиболее важных задач современной фармакологии.

### **Учебная цель:**

– формирование научных знаний о фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств и умения обосновывать и проводить рациональную дифференцированную фармакотерапию острых и хронических аллергических реакций, ангионевротического отека, первичного и вторичного иммунодефицитов.

### **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:**

– клинико-фармакологическую классификацию лекарственных средств, используемых при лечении заболеваний по теме занятия, их фармакокинетические и фармакодинамические особенности;

– показания и противопоказания к назначению лекарственных средств по теме занятия, особенности их применения в различных возрастных группах и при различных сопутствующих заболеваниях; режим дозирования лекарств и их взаимодействие с другими фармакологическими группами;

– принципы контроля за эффективностью и безопасностью соответствующих лекарственных средств, возможные побочные эффекты, способы их профилактики и коррекции;

#### **уметь:**

– выбирать наиболее эффективные и безопасные лекарственные препараты по теме занятия с учетом их основных фармакокинетических и фармакодинамических особенностей, возможных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий, с одной стороны, особенностей заболевания, возраста и пола пациента, наличия сопутствующей патологии и степени нарушения основных функций организма, с другой стороны;

– проводить объективный контроль над эффективностью и безопасностью лекарственных средств по теме занятия, анализировать их фармакокинетические параметры и на основании полученных данных рассчитывать разовые и курсовые дозы;

– определять оптимальный путь введения лекарственных средств по теме занятия, назначать их с учетом времени суток, приема и состава пищи, прогнозировать, предупреждать и выявлять побочные эффекты лекарственных средств, избегать полипрагмазии и нерационального сочетания различных лекарств;

– выписывать лекарственные средства по теме занятия в рецептах;

– информировать пациентов о характере действия лекарственных средств по теме занятия, правилах их приема и возможных побочных эффектах.

– оценивать научную информацию об эффективности лекарственных средств по теме занятия, работать со справочной и иной литературой по лекарственным средствам.

#### **владеть:**

– способностью и готовностью анализировать особенности всасывания, распределения, биотрансформации и выведения лекарственных средств по теме занятия;

– способностью и готовностью рационально дозировать лекарственное средство **по теме занятия**, включая выбор лекарственной формы, путей введения и режима дозирования;

– навыками применения лекарственных средств **по теме занятия** при лечении, реабилитации и профилактике различных заболеваний и патологических состояний с учетом основных фармакодинамических параметров;

– навыками поиска, анализа и обобщения информации о применении и действии различных лекарственных средств **по теме занятия**.

Мотивация для усвоения темы:

Специфика подготовки врачей по данной специальности определяет необходимость целенаправленного изучения студентами знаний о фармакокинетике и фармакодинамике лекарственных средств по теме занятия и умения обосновывать и проводить рациональную дифференцированную фармакотерапию острых и хронических аллергических реакций, ангионевротического отека, первичного и вторичного иммунодефицитов.

### **МАТЕРИАЛЬНОЕ ОСНАЩЕНИЕ**

Справочная и информационная литература, схемы, таблицы, презентации, истории болезни пациентов, пакет нормативных документов, коллекция лекарственных препаратов.

### **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ИЗ СМЕЖНЫХ ДИСЦИПЛИН**

– **из биохимии и физиологии:** физические свойства и строение клеточных мембран, транспорт веществ через биологические мембраны в норме и патологии;

– **из общей и биорганической химии:** основы химической кинетики и катализа, буферные растворы и системы, расчет pH;

– **из биохимии:** кинетика ферментативных реакций, уравнение кинетики Михаэлиса-Ментен, понятие об ингибиторах ферментов, виды ингибиторов ферментов;

– **из патологической физиологии:** основы патофизиологии аутоиммунных процессов, виды и краткая характеристика иммунодефицитных состояний;

– **из латинского языка:** основные правила согласования частей речи и оформления рецептурных прописей при прописывании лекарственных препаратов;

– **из фармакологии:** общие вопросы фармакологии, фармакокинетика и фармакодинамика лекарств, общая рецептура и правила выписывания лекарств;

– **из иммунологии:** органы, клетки, молекулы иммунной системы, аллергия, гиперчувствительность, особенности иммунной системы у пациентов разных возрастных категорий;

– **из аллергологии:** особенности сбора аллергологического анамнеза и порядок направления пациентов к аллергологу, клинические проявления, специфические методы диагностики и дифференцированная диагностика аллергических заболеваний, анафилактический шок, варианты видов его течения и лечение, врачебная тактика и медико-социальная экспертиза при аллергических заболеваниях.

## **КОНТРОЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПО ТЕМЕ ЗАНЯТИЯ**

1. Понятие о рецепторах. Типы рецепторов.
2. Виды взаимодействия лекарственных веществ с рецепторами.
3. Механизм развития реакций гиперчувствительности немедленного типа (крапивница, отек Квинке, анафилаксии и др.).
4. Клинико-фармакологическая характеристика основных групп противоаллергических лекарственных средств.
5. Анафилаксия, лекарственный анафилактический шок. Клиническое проявление, диагностика и профилактика лекарственного анафилактического шока.
6. Догоспитальный и госпитальный этапы оказания экстренной медицинской помощи при анафилактическом шоке.
7. Виды взаимодействия лекарственных веществ с рецепторами.
8. Аффинитет и селективность действия. Количественные вариации реакции на лекарственное средство.
9. Механизмы развития поллиноза, анафилаксии.
10. Клиническая фармакология противоаллергических лекарственных средств;
11. Лекарственный анафилактический шок. Клиника, диагностика, лечение, профилактика.
12. Иммунотропные лекарственные средства.

## **ХОД ЗАНЯТИЯ**

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.
- 5.

## **6.**

### **Теоретическая часть**

Ответы на теоретические вопросы по теме занятия представлены в приложении.

### **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;
- написание учебной истории болезни;
- подготовку тематических докладов, рефератов, презентаций;
- конспектирование учебной литературы;

### **Основные методы организации самостоятельной работы:**

- выполнение тестовых заданий и практических задач ЭУМК для самоконтроля и самооценки;
- написание учебной истории болезни;

### **Перечень заданий СРС:**

- решение практических задач ЭУМК;
- выполнение тестовых заданий ЭУМК;
- написание учебной истории болезни;

### **Контроль СРС осуществляется в виде:**

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

## **МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ОРГАНИЗАЦИИ И ВЫПОЛНЕНИЮ УСРС**

### **Рекомендуемые формы организации УСРС:**

- написание учебной истории болезни;
- написание реферата на заданную тему;
- подготовка доклада и мультимедийной презентации по заданной теме.

### **Перечень заданий УСРС:**

Темы рефератов / мультимедийных презентаций:

1. Механизмы развития поллиноза и анафилаксии.

2. Острые токсико-аллергические реакции (Синдром Стивена – Джонсона).  
Классификация. Диагностика. Лечение.

3. Синдром Лайелла. Тактика лечения.

4. Наследственный ангионевротический отек. Патогенез. Тактика лечения.

**Формы контроля выполнения УСРС:**

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

## **СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ**

1. Клиническая фармакология: учебник для студентов учреждений высш. проф. образования, обучающихся по специальностям "Лечеб. дело", "Педиатрия", "Фармация" / под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 1017 с.: ил., табл. - Рек. ГБОУ ВПО "Первый Моск. гос. мед. ун-т им. И. М. Сеченова". – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970458815.html> – Дата доступа: 03.05.2021.

2. Курс лекций по клинической фармакологии: пособие для студентов 6 курса лечеб. фак. / М. Р. Конорев [и др.]; М-во здравоохранения Республики Беларусь, УО "Витебский гос. ордена Дружбы народов мед. ун-т", Каф. общ. и клин. фармакологии с курсом ФПК и ПК; под ред. М. Р. Конорева. - Витебск: ВГМУ, 2020. - 381 с. – Режим доступа: <https://elib.vsmu.by/handle/123/22910> – Дата доступа: 03.05.2021.

3. Аляутдин, Р. Н. Фармакология. Ultra-light: учебное пособие / Р. Н. Аляутдин. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 592 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970457047.html> – Дата доступа: 03.05.2021.

4. Кукес, В. Г. Клиническая фармакология и фармакотерапия : учебник / под ред. В. Г. Кукеса, А. К. Стародубцева, Е. В. Ших. - 4-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 880 с. – Режим доступа: <http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970452790.html> – Дата доступа: 03.05.2021.

5. Инструкция о порядке выписки рецепта врача: постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.10.2007 №99 с изм. и доп. в постановлении Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 27.12.2006 г. № 120; 17.06.2019 г. №60 – Режим доступа: [https://pravo.by/upload/docs/op/W21934489\\_1566594000.pdf](https://pravo.by/upload/docs/op/W21934489_1566594000.pdf) – Дата доступа: 03.05.2021.

6. Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 17 июня 2019 г. № 60 "Об изменении постановления Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31 октября 2007 г. № 99 – Режим доступа: [https://pravo.by/upload/docs/op/W21934489\\_1566594000.pdf](https://pravo.by/upload/docs/op/W21934489_1566594000.pdf) – Дата доступа: 12.05.2022.

## Приложение

### **Стадии аллергической реакции. Псевдоаллергические реакции. Классификация аллергических реакций [1-4].**

В 1906 г. С.Р. Pirquet предложил использовать термин «аллергия» (от греч. *allos* - другой и *ergon* - действие) для обозначения измененной реактивности организма в виде толерантности или повышенной чувствительности. В настоящее время аллергию рассматривают как иммунопатологический процесс, характеризующийся гиперчувствительностью сенсibilизированного организма к повторному воздействию аллергена.

В патогенезе любого типа аллергической реакции условно выделяют три стадии: иммунологическую, патохимическую, патофизиологическую. В иммунологическую стадию аллергической реакции в ответ на поступление в организм антигена происходит выработка специфических антител. В патохимическую стадию при повторном поступлении антигена происходит его взаимодействие со специфическими антителами или рецепторами Т-лимфоцитов. В результате этого происходит дегрануляция тучных клеток и базофилов с освобождением медиаторов аллергии (далее БАВ): гистамина, серотонина, брадикинина, простагландинов, лейкотриенов и др.

В патофизиологическую стадию освободившиеся из гранул тучных клеток и базофилов биологически активные вещества оказывают неблагоприятное воздействие через клеточные рецепторы на окружающие ткани. Результатом этого является гиперергическое воспаление.

Клиническая картина псевдоаллергических реакций - напоминает аллергические заболевания, но имеет иные механизмы развития. Важнейшим отличием псевдоаллергии от аллергии является отсутствие специфической сенсibilизации организма и иммунологически опосредованной дегрануляции тучных клеток.

Для псевдоаллергической реакции характерны патохимическая и патофизиологическая стадии (отсутствует иммунологическая фаза). Дегрануляция базофилов и тучных клеток развивается в результате воздействия гистаминолибераторов (некоторых пищевых продуктов: рыба, бананы, земляника; а также лекарственных средств: некоторых противомикробных препаратов, неселективных НПВС, йодсодержащих рентгеноконтрастных веществ). Псевдоаллергические реакции, в отличие от истинной аллергии, могут развиваться при первом контакте с гистаминолибератором.

В 1968 г. G. Gell и K. Coombs предложили классификацию различных типов аллергических реакций, согласно которой выделяется **четыре основных типа иммунопатологических реакций**:

Для гиперчувствительности **I типа** (немедленного типа) характерна выработка специфических антител класса IgE в ответ на поступление в организм антигена (сенсibilизация). При повторном поступлении антигена происходит его взаимодействие с IgE, фиксированными на тучных клетках и базофилах, в результате этого происходит дегрануляция тучных клеток и освобождение БАВ. Клиническими формами данного типа реакций являются аллергический ринит, атопический дерматит, бронхиальная астма, анафилактический шок.

Развитие гиперчувствительности **II типа** связано с цитотоксичностью, обусловленной реакцией аллергена с антителами класса IgM и IgG на поверхности клетки-хозяина с последующей активацией комплемента, разрушением клетки и развитием аллергического воспаления с вовлечением цитотоксических лимфоцитов, фагоцитов и др. БАВ. Клиническими формами данного типа иммунопатологических реакций являются аутоиммунные заболевания, некоторые варианты лекарственной непереносимости.

Имунопатологические реакции **III типа** характеризуются формированием в циркулирующей крови иммунных комплексов (далее - ЦИК), образованных антигеном, антителами класса IgG с последующей активацией комплемента, с последующей фиксацией ЦИК на клеточных мембранах эндотелия сосудов и активизацией фагоцитоза. Реакции III типа встречаются при иммуно-комплексном гломерулонефрите, геморрагическом васкулите.

В основе **IV типа** аллергической реакции лежит клеточно-опосредованная гиперчувствительность замедленного типа (далее ГЗТ). Ее реализации способствует взаимодействие сенсibilизированных (цитотоксических) Т-лимфоцитов со специфическими антигенами, следствием которого является активация Th2-лимфоцитов и выделение каскада цитокинов, вызывающих клеточно-опосредованное аллергическое воспаление (без участия антител). Клиническими примерами ГЗТ являются туберкулиновая проба Манту, контактный дерматит, реакции отторжения трансплантата.

#### **Подтипы гистаминовых рецепторов [1-4]**

Гистамин является важнейшим медиатором аллергических реакций, образуется из аминокислоты гистидина, находится преимущественно в связанном состоянии, в гранулах тучных клеток, но может выделяться базофилами, гистаминэргическими нервными клетками. Свободный гистамин обладает высо-

кой физиологической активностью, стимулируя гистаминовые H1-рецепторы, участвует в возникновении практически всех основных симптомов ранней фазы аллергической реакции IgE опосредованные реакции немедленного типа. Некоторое количество гистамина содержится в ЦНС, где он играет роль нейромедиатора.

Выброс гистамина и др. БАВ происходит при взаимодействии аллергена с IgE, фиксированными на поверхности мембраны тучной клетки. Биологический эффект гистамина осуществляется посредством активации клеточных поверхностных специфических рецепторов, сопряженных с G-белками (G protein-coupled receptors — GPCRs). Известно 4 типа рецепторов гистамина (H1-, H2-, H3- и H4-рецепторы), сопряженных с соответствующими типами GPCRs -белков: Gq, Gs и др. Активация H1-рецептора сопровождается активацией **ядерного фактора - NF-kB, ответственного** за транскрипцию молекул **межклеточной адгезии и цитокинов**. Повышение уровня активированного NF-kB обнаруживается у больных аллергическими заболеваниями. Опосредованные эффекты гистамина с участием **H1 - рецепторов** сопровождаются повышением сосудистой проницаемости, бронхоспазмом, зудом, тахикардией, усилением активности Th1 клеток, усилением выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, активацией эпителия, вазоконстрикцией, сужением про-



света кишечника за счет сокращения гладкой мускулатуры. Подтипы гистаминовых рецепторов представлены в таблице 1.

**Таблица 1 – Подтипы гистаминовых рецепторов (H1-H4)**

Подтип рецепторов	G – белки и вторичные передатчики	Локализация рецепторов
H <sub>1</sub>	G <sub>4/11</sub> Иноз(1,4,5)P <sub>3</sub> * (↑); ДАГ ** (↑)	Гладкие мышцы бронхов, кишечника, артерий, вен, капилляры, сердце, нейроны ЦНС
H <sub>2</sub>	G <sub>3</sub> ц АМФ (↑)	Париетальные клетки слизистой оболочки желудка, сердце, гладкие мышцы артерий, миоэпителий, нейроны ЦНС, тучные клетки, базофильные и нейтрофильные лейкоциты, Т-лимфоциты, жировая ткань нейтрофильные
H <sub>3</sub> *** (H <sub>3a</sub> , H <sub>3b</sub> , H <sub>3c</sub> )	G <sub>i</sub> ц АМФ (↓)	Нейроны ЦНС, желудочно-кишечный тракт, сердечно-сосудистая система, верхние дыхательные пути
H <sub>4</sub>	G <sub>i</sub> ц АМФ (↓)	Кишечник, селезенка, тимус, иммуноактивные клетки (Т-клетки, нейтрофилы, эозинофилы)

\* - Инозитол (1,4,5) трифосфат, \*\* - 1,2 – Диглицерид, \*\*\* - Пресинаптические рецепторы (Харкевич. Фармакология 2006г).

С участием **H2-рецепторов** осуществляется экстравазкулярная регуляция тонуса гладкой мускулатуры матки, кишечника. Эффект гистамина при воздействии на этот тип рецепторов проявляется бронходилатацией, усилением желудочной секреции, ингибированием выделения лизосомальных ферментов из нейтрофилов, активацией Т–супрессоров, вазодилатацией и т.д.

**H3-гистаминовые** рецепторы в основном сосредоточены в ЦНС, на пресинаптических нервных окончаниях, на мембранах тучных клеток. На сегодняшний день существуют очень скудные и противоречивые сведения о локализации H4 гистаминовых рецепторов.

## Антигистаминные препараты – лекарственные средства, блокирующие H1-гистаминовые рецепторы [1-4]

Классификация	I поколение	II поколение	III поколение
Препараты	1. Дифенгидрамин (Димедрол) 2. Клемастин (Тавегил) 3. Хлоропирамин (Супрастин, Аллергозан) 4. Мепгидролин (Диазолин) 5. Хифенадин (Фенкарол) 6. Прометазин (Пипольфен)	7. Лоратадин (Кларитин) 8. Диметинден (Фенистил, Виброцил) 9. Эбастин (Кестин) 10. Азеластин (Аллергодил) 11. Астемизол (Гисталонг) 12. Цетиризин (Аллеркапс, Цетрин)	13. Левоцетиризин (Парлазин нео) 14. Фексофенадин (Телфаст, Динокс, Алтива) 15. Дезлоратадин (Эриус, Лордес)
Механизм действия	Блокируют H1-гистаминовые рецепторы, а также холинергические и серотониновые рецепторы	Блокируют H1-гистаминовые рецепторы	
Фармакологические эффекты	1. Антигистаминный 2. Седативный, снотворный (проходят ГЭБ) (1-3,6) 3. Холиноблокирующий (1-4,6) 4. Гипотензивный (1,6) 5. Вызывают привыкание 6. Противорвотное (1,6) 7. Кардиотоксическое действие	<b>В отличие от I поколения:</b> 1. НЕ оказывают седативного и снотворного эффекта (плохо проникают через ГЭБ) 2. НЕ обладают холиноблокирующими и б-адреноблокирующими свойствами 3. НЕ вызывают привыкания 4. Действуют длительно (около 24 ч) 5. Могут удлинять интервал QT	<b>В отличие от II поколения:</b> 1. Являются активными метаболитами антигистаминных препаратов предыдущего поколения 2. НЕ способны влиять на интервал QT
Показания	1. Крапивница, экзема, кожный зуд, дерматит 2. Аллергический ринит и конъюнктивит 3. Отек Квинке 4. Анафилактические реакции с кожными проявлениями 5. Морская и воздушная болезнь (1,6)		
Побочные эффекты	1. Сонливость 2. Сухость во рту 3. Гипотензия (1,6) 4. Диспепсические явления	1. Диспепсические явления 2. Сухость во рту 3. Кардиотоксичность: удлинение QT, нарушение ритма сердца (11,12)	1. Диспепсические явления 2. Головокружение, головная боль
Противопоказания	1. Закрытоугольная глаукома (1-4,6) 2. Гипертрофия предстательной железы (1-4,6) 3. Тяжелые заболевания печени, эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной зоны 4. Беременность, кормление грудью	1. Беременность, кормление грудью	
NB!	1. Препараты с седативным и снотворным действием нельзя назначать во время работы водителям транспорта и другим лицам, чья деятельность требует быстрой психической и двигательной реакции. 2. Группы лекарственных средств, обладающие антигистаминным действием: глюкокортикостероиды, стабилизаторы мембран тучных клеток, ингибиторы лейкотриеновых рецепторов, «универсальный» адреномиметик (адреналин).		

**Лекарственные  
взаимодействия**

1. Препараты 1 поколения потенцируют эффекты наркотических анальгетиков, этанола, снотворных средств, транквилизаторов, у детей могут усиливать действие стимуляторов ЦНС.
2. При длительном применении они могут снизить эффективность ЛС, метаболизируемых в печени, например глюкокортикоидов, антикоагулянтов, фенилбутазона.
3. При сочетании с антихолинергическими средствами могут резко усилить их эффекты.
4. Ингибиторы МАО усиливают эффект антигистаминных ЛС.
5. Некоторые препараты 1 поколения потенцируют действие эpineфрина и норэpineфрина на ССС.

1. Фенистил: усиливает действие анксиолитиков, снотворных средств. При одновременном употреблении этанола происходит замедление скорости психомоторных реакций. Трициклические антидепрессанты и М-холиноблокаторы увеличивают риск повышения ВГД. Ингибиторы МАО усиливают антихолинергическое и угнетающее действие на ЦНС.
2. Эбастин не рекомендуется применять одновременно с эритромицином и кетоконазолом (увеличение риска развития удлинения интервала QT).
3. При интраназальном применении азеластина не выявлено взаимодействия с другими лекарственными средствами.
4. При одновременном применении астемизола и итраконазола, кетоконазола и других противогрибковых средств - производных имидазола и триазола, макролидов кларитромицина, эритромицина, триацетоландомицина, терфенадина, ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов ВИЧ-протеазы (ритонавир, индинавир) повышается риск развития желудочковых аритмий.

Клинически значимых нежелательных взаимодействий не выявлено

ЛС – лекарственное средство ССС- сердечно- сосудистая система ВГД- внутриглазное давление

### Мероприятия при анафилактическом шоке [1-4]

Мероприятия I порядка	1. Оценить проходимость дыхательных путей, наличие и адекватность дыхания, уровень сознания, состояние кожных покровов.
	2. Эпинефрин (адреналин) 0,1% 0,3-0,5 мл внутримышечно в середину передне-латеральной поверхности бедра либо внутривенно
Мероприятия II порядка	3. При остановке дыхания/кровообращения – сердечно-легочная реанимация. Соотношение вдохов к компрессии – 2:30
	4. При гипотензии: уложить пациента с приподнятыми нижними конечностями, обеспечить подачу увлажненного кислорода (при наличии), введение раствора хлорида натрия 0,9% внутривенно (до 20 мл/кг)
	5. При бронхоспазме: сидячее положение пациента, обеспечить подачу увлажненного кислорода (при наличии), ингаляции $\beta_2$ -агонистов – сальбутамол 100 мкг через дозирующий аэрозольный ингалятор (1-2 дозы) или через небулайзер 2,5 мг/3 мл
	6. При отсутствии ответа в течение 5-10 минут повторно адреналин 0,1% 0,3-0,5 мл
Мероприятия III порядка	7. Введение кортикостероидов (преднизолон 90-120 мг в/в)
	8. Введение антигистаминных средств для терапии кожных симптомов - внутримышечно клемастин 2 мг или хлоропирамин 20 мг или дефингидрамин 25-50 мг внутримышечно или внутривенно, или внутрь
<b>NB!</b>	Наличие у пациента только ангиоотека или крапивницы не является анафилаксией и оказание помощи при этом включает: 1. Введение антигистаминных средств внутримышечно, внутривенно, внутрь клемастин 2 мг, хлоропирамин 20 мг, дефингидрамин 25-50 мг

**Иммуномодуляторы** - лекарственные средства, корригирующие нарушения иммунитета [1-4].

Классификация	Интерфероны	Индукторы интерферонов	Интерлейкины	Колониестимулирующие факторы
Препараты	<p><i>Природные:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Человеческий лейкоцитарный интерферон (б-ферон)</li> <li>2. Велферон (б-ферон)</li> <li>3. Торайферон (в-ферон)</li> </ol> <p><i>Рекомбинантные:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>4. Реаферон, Виферон (б2А-интерферон)</li> <li>5. Интрон-А, Лаферон (б2В-интерферон)</li> <li>6. Бетаферон, Фрон (в-ферон)</li> <li>7. Гаммаферон, Имукин (г-ферон)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>8. Амиксин</li> <li>9. Полудан</li> <li>10. Арбидол</li> <li>11. Ингавирин</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>12. Интерлейкин-2 (Ронколейкин)</li> <li>13. Интерлейкин 1 бета (Беталейкин)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>14. Филграстим (Миеластра)</li> <li>15. Молграмостим (Лейкомакс)</li> <li>16. Ленограстим (Граноцит)</li> </ol>
Механизм действия	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ↑ экспрессию антигенов гистосовместимости классов I и II; активируют цитотоксические эффекторные клетки</li> <li>2. ↓ действие опухолевых факторов роста, ↓ образование новых сосудов в опухоли, ингибируют метастазирование</li> <li>3. Активируют латентную эндорибонуклеазу, разрушающую вирусную РНК; ↓ синтез вирусной матричной РНК, ↓ синтез белков вирусной оболочки</li> <li>4. Нарушают метаболизм бактериальной клетки и ее гибель</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Стимулируют синтез эндогенного интерферона в организме</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ↑ количество лимфоцитов и их цитотоксичность, активность клеток-киллеров и активность фактора некроза опухолей</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. ↑ экспрессию антигенов гистосовместимости II класса на моноцитах человека и ↑ продукцию антител; ↑ фагоцитоз бактерий, активируют цитотоксические эффекторные клетки</li> <li>2. Активирует созревание миелоидных и лимфоидных клеток</li> </ol>
Фармакологические эффекты	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Иммуномодулирующий</li> <li>2. Противоопухолевый</li> <li>3. Противовирусный</li> <li>4. Противобактериальный</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Иммуномодулирующий</li> <li>2. Противовирусный</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Иммуномодулирующий</li> </ol>	
Показания	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Грипп, ОРВИ (1)</li> <li>2. Гепатит В и С (1-7)</li> <li>3. Тяжелые бактериальные инфекции (7)</li> <li>4. Саркома Капоши на фоне СПИДа (1,4,5)</li> <li>5. Волосатоклеточный лейкоз (1,2,4)</li> <li>6. ХМЛ (1,2,5)</li> <li>7. Рак почки (1,2,4,5)</li> <li>8. Рассеянный склероз (1,6,4)</li> <li>9. Папилломатоз гортани (2,4)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Грипп, ОРВИ</li> <li>2. Гепатит А, В и С (8)</li> <li>3. Кератит, увеит (9)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Септические состояния, сопровождающиеся иммуносупрессией</li> <li>2. Почечноклеточный рак (12)</li> <li>3. Туберкулез легких (12,13)</li> <li>4. Токсическая лейкопения II-IV степени, осложняющая химио- и радиотерапию злокачественных опухолей (13)</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Нейтропения при применении противоопухолевых средств; при ВИЧ-инфекции</li> <li>2. Нейтропения у пациентов с миелодиспластическим синдромом (15)</li> <li>3. Трансплантация костного мозга</li> </ol>

<b>Побочные эффекты</b>	1. Астеновегетативный синдром 2. Гриппоподобный синдром 3. Тошнота, диарея, анорексия 4. Тромбоцитоз, лейкопения (2-7) 5. Гепатотоксичность 6. Нефротоксичность (2-7) 7. Судорожный синдром (2-6) 8. Депрессия (1-6) 9. Кардиотоксичность (2-7)	1. Диспептические явления 2. Кратковременный озноб (8)	1. Гриппоподобный синдром 2. Диспептические явления 3. Гематотоксичность (анемия, тромбоцитопения, лейкопения), кардиотоксичность (ишемия миокарда, предсердные аритмии), артериальная гипотензия (12) 4. Нейротоксичность (сонливость, делирий)	1. Анорексия, тошнота, рвота, диарея, боли в животе 2. Головная боль, головокружение 3. Гипотония, аритмия, сердечная недостаточность 4. Бронхоспазм
<b>Противопоказания</b>	1. Гиперчувствительность 2. Выраженные нарушения функции печени, почек, сердца, системы кроветворения 3. Эпилепсия, психические заболевания	1. Гиперчувствительность 2. Детский возраст	1. Гиперчувствительность 2. Аутоиммунные заболевания 3. Тяжелые сердечно-сосудистые заболевания	1. Гиперчувствительность 2. Миелоидный лейкоз
<b>Лекарственные взаимодействия</b>	1. Веллферон, интерферон альфа-2b ↓ активность Р450 цитохромов и замедляет метаболизм циметидина, фенитоина, курантила, теofilлина, диазепама, пропранолола, некоторых цитостатиков. 2. Веллферон возможно нарушает психический статус при одновременном назначении со средствами, влияющими на ЦНС. 3. Интрон-А с осторожностью назначают в сочетании с наркотическими анальгетиками, седативными и снотворными лекарственными средствами, а также препаратами с потенциальным миелосупрессивным действием (например, зидовудином). 4. Интрон-А может потенцировать токсические эффекты химиотерапевтических препаратов (включая доксорубин, citarabin, тенипозид и циклофосфамид). 5. При одновременном применении реаферона с теofilлином необходимо контролировать концентрацию теofilлина в сыворотке крови и при необходимости корректировать режим его дозирования. 6. Специальные исследования взаимодействия бетаферона с другими препаратами не проводились. 7. Нет данных о взаимодействии интерферона гамма с другими лекарственными препаратами.	1. Арбидол, амиксин, ингавирин клинически значимых взаимодействий не выявили. 2. При одновременном применении полудана с ферментными препаратами его клиническая эффективность ↓ в связи с разрушающим действием ферментов на эндогенный интерферон.	1. На фоне длительной терапии глюкокортикостероидами активность ронколейкина может ↓. 2. Клинически значимых взаимодействий беталейкина не установлено.	1. При назначении филгристима ввиду чувствительности активно пролиферирующих миелоидных клеток к миелосупрессивной цитотоксической химиотерапии следует соблюдать 24-часовой интервал с применением миелосупрессивных препаратов. Возможное взаимодействие с другими гемопоэтическими факторами роста и цитокинами в клинических испытаниях не исследовалось. 2. Несмотря на то, что сообщений о нежелательных лекарственных взаимодействиях лейкомакса до сих пор не имеется, нельзя полностью исключить возможность таких взаимодействий. 3. Понижение уровня альбумина в плазме, обусловленное действием молграмостима, может усугубляться при его одновременном применении с препаратами, характеризующимися высоким связыванием с альбумином. 4. На фоне использования ленограстима может ↑ токсичность для костного мозга других лекарственных средств (особенно его тромбоцитарного роста).

РНК – рибонуклеиновая кислота, ОРВИ – острая респираторная вирусная инфекция, ВИЧ – вирус иммунодефицита человека, ХМЛ – хронический миелолейкоз..

### Иммуномодуляторы (продолжение) [1-4]

Классификация	Препараты тимуса	Синтетические препараты	Вещества бактериального происхождения	Растительные препараты
Препараты	1. Тималин (Тимозин) 2. Тактивин 3. Тимопентин	4. Левамизол (Декарис) 5. Леакадин 6. Берлопентин	7. Продигиозан 8. Рибомунил 9. Бронхо-мунал 10. Имудон 11. ИРС-19	10. Эхинацея пурпурная (Иммунал)
Механизм действия	1. Регулирует количество Т- и В-лимфоцитов, усиливает реакцию клеточного иммунитета и фагоцитоз, а также процессы регенерации и кроветворения в случае их угнетения (1) 2. ↑ б- и γ-интерферонов, восстанавливает активность Т-киллеров, нормализует показатели иммунитета (2) 3. ↑ количество Т-лимфоцитов (3)	1. Стимулирует функцию Т-лимфоцитов, макрофагов, усиливает преимущественно клеточный иммунитет, а также нарушает биоэнергетические процессы гельминтов (4) 2. ↓ уровень Т-супрессоров, нормализует соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров, ↑ цитотоксичность природных киллеров и моноцитов, тормозит рост опухоли (5) 3. ↑ пролиферацию и дифференциацию стволовых клеток костного мозга, не увеличивая при этом патологические иммунные реакции (6)	1. Активирует Т-лимфоциты и функцию коры надпочечников, ↑ образование эндогенного интерферона (7) 2. Стимулирует образование специфических антител к антигенам клебсиелл и стрептококков, активирует Т и В-лимфоциты, образование интерлейкина-1 и интерферона-γ (8,9) 3. Местно стимулируют гуморальный иммунитет, ↑ выработку IgA в слизистой верхних дыхательных путей и ↑ содержание лизоцима (10, 11)	1. Активирует лейкоцитоз и ↑ фагоцитарную активность макрофагов → ↓ размножение микроорганизмов и способствует уничтожению болезнетворных бактерий.
Фармакологические эффекты	1. Иммуномодулирующий	1. Иммуномодулирующий 2. Противоглистный (4) 3. Противоопухолевый (5)	1. Иммуномодулирующий	1. Иммуномодулирующий 2. Противовирусный 3. Антибактериальный
Показания	1. Острые и хронические бактериальные и вирусные инфекции 2. Злокачественные новообразования (2,3) 3. Хронический вирусный гепатит (2,3)	1. Вспомогательное послеоперационное лечение рака (4) 2. Нематодозы (4) 3. Саркома Капоши, лимфома кожи (5) 4. Псориаз (5) 5. Иммунная недостаточность при ВИЧ/СПИД (6)	1. Снижение иммунитета на фоне хронических воспалительных заболеваний, после операций (7) 2. Хронический бронхит, трахеит, ринит (8,9,11) 3. Гингивит, пародонтит, стоматит (10)	1. Неосложненные вирусные и бактериальные заболевания дыхательных путей.
Побочные эффекты	1. Аллергические реакции	1. Тошнота, рвота, диарея 2. Риск агранулоцитоза (4) 3. Тромбоцитопения (5) 4. ↑ АД (5) 5. Жгучие боли в месте инъекции (6)	1. Головная боль (7) 2. ↑ температуры тела (7,11) 3. Аллергические реакции 4. Тошнота, рвота	1. Аллергические реакции
Противопоказания	1. Гиперчувствительность 2. Атопическая форма бронхиальной астмы (2)	1. Гиперчувствительность 2. Агранулоцитоз (4) 3. Тромбоцитопения (5) 4. Гастродуоденальная язва (5)	1. Поражения ЦНС (7) 2. Инфаркт миокарда (7) 3. Аутоиммунные заболевания (8,11)	1. Гиперчувствительность 2. Аутоиммунные заболевания
<b>ВВ!</b>	К иммуномодуляторам бактериального происхождения относится также вакцина БЦЖ (вакцина против туберкулеза)			

**Лекарственные  
взаимодействия**

1. Тималин совместим с биостимуляторами, изониазидом, иммуностимулирующими препаратами, глюкокортикоидными препаратами и рифампицином.  
2. Следует избегать одновременного назначения тималина с тимоптином, тимактидом, Т-активином и тимогеном, которые имеют аналогичный механизм действия.  
3. Значимого лекарственного взаимодействия тактивина с другими лекарственными препаратами не выявлено.

1. Левамизол несовместим с липофильными соединениями, например, тетрахлорметаном, тетрахлорэтиленом, хлороформом, эфирами (возможно ↑ его токсичности), алкоголем (развивается антабусподобный синдром) и лекарствами, вызывающими лейкопению.  
2. Левамизол ↑ эффекты фенитоина и непрямым антикоагулянтов (необходим контроль протромбинового времени с возможной коррекцией дозы антикоагулянтов).  
3. При одновременном применении с мислтоксичными лекарствами гематотоксичность левамизола ↑.  
4. Сведения о лекарственном взаимодействии леокадина с другими препаратами отсутствуют.

1. Значимого лекарственного взаимодействия продигозана, рибомунила бронхо-мунала имудона и ИРС 19 совместно с другими препаратами не установлено.

1. Иммунал содержит спирт, в связи с чем препарат может ↑ или изменять эффект других лекарств.  
2. Клинически значимое лекарственное взаимодействие отмечено при применении антибиотиков группы цефалоспоринов (цефамандол, цефотетан, цефменоксим, цефоперазон, моксалактам) и одновременном приеме этанола (даже в небольших количествах). Реакция пациента характеризовалась покраснением лица, тошнотой, повышенным потоотделением, головной болью, учащенным сердцебиением. В связи с этим иммунал не следует применять одновременно с вышеперечисленными антибиотиками. Прием иммунала возможен только через 3 дня после окончания курса лечения указанными цефалоспоридами.



**Иммунодепрессанты** – это группа лекарственных средств, которые оказывают подавляющее действие на иммунологические реакции.

**Моноклональные антитела** – это антитела строго заданной специфичности, которые синтезируются отдельной линией лимфоидных клеток [1-4].

Классификация	При лечении онкологических заболеваний	При трансплантации органов	При лечении аутоиммунных заболеваний	При лечении инфекционных, аллергических заболеваний и других заболеваний
Препараты	1. Авастин (Бевацизумаб) 2. Герцептин (Трастузумаб) 3. Мабтера (Ритуксимаб) 4. Эрбитус (Цетуксимаб)	5. Симулект (Базилик-симаб)	6. Актемра (Тоцилизумаб) 7. Хумира (Адалимумаб) 8. Ремикейд (Инфликсимаб)	9. Ксолар (Омализумаб) 10. Луцентис (Ранибизумаб)
Механизм действия	1. Избирательно связывается с фактором роста эндотелия сосудов и нейтрализует его → нарушение ангиогенеза, ↓ васкуляризации и угнетение роста опухоли (1) 2. Блокирует эпидермальный ростовой фактор человека 2 типа (HER-2) на опухолевых клетках → ↓ деления злокачественных клеток (2) 3. ↓ уровня циркулирующих CD20+ В-лимфоцитов (3) 4. Блокирует рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) → угнетение роста опухоли (4)	1. Блокирует б-цепи рецептора интерлейкина-2 (CD25) → ↓ пролиферации Т-клеток (5)	1. Подавляет рецепторы интерлейкина-6 (6) 2. Ингибируют фактор некроза опухоли-б (ФНО-б) (7,8)	1. Связывается с Ig E и предотвращает его взаимодействие с Fc-R1 → ↓ Ig E (9) 2. Предотвращает взаимодействие эндотелиального фактора роста сосудов (VEGF-A) с рецепторами на поверхности клеток эндотелия → ↓ неоваскуляризации и пролиферации сосудов (10)
Фармакологические эффекты	1. Противоопухолевый эффект	1. Иммунодепрессивный эффект	1. Иммунодепрессивный эффект 2. Противовоспалительный эффект	1. Противоаллергический эффект (9) 2. Антипролиферативный эффект (10)
Показания	1. Метастатический колоректальный рак (1,4) 2. Рак молочной железы, легкого (1,2) 3. Почечно-клеточный рак (1) 4. Рак желудка (2) 5. Плоскоклеточный рак головы и шеи (4) 6. В-клеточные CD20-положительные неходжкинские лимфомы, хронический лимфолейкоз (3)	1. Профилактика отторжения после трансплантации почки	1. Ревматоидный артрит 2. Язвенный колит и болезнь Крона (7,8) 3. Бляшечный псориаз у детей (7)	1. Атопическая бронхиальная астма (9) 2. Хроническая идиопатическая крапивница (9) 3. Неоваскулярная (влажная) форма возрастной макулярной дегенерации (10)
Побочные эффекты	1. Перфорация ЖКТ (1) 2. Кровотечение, тромбозмобилиа (1) 3. Нейтропения, лейкопения, тромбоцитопения (1-3) 4. Гипертензия 5. Диарея, тошнота, рвота, боль в животе 6. Сердечная недостаточность, тахикардия (1-3) 7. Инфекции ВДП, МВП 8. Аллергические реакции	1. Диарея, тошнота, рвота, боль в животе 2. Гипертензия, головная боль 3. Гиперкалиемия, гиперхолестеринемия, гипофосфатемия 4. Инфекции ВДП, МВП 5. Аллергические реакции	1. Инфекции ВДП 2. Гипертензия, головная боль 3. Лейкопения, нейтропения 4. ↑ активности печеночных ферментов 5. Доброкачественные новообразования (7) 6. Аллергические реакции	1. Инфекции ВДП, МВП (10) 2. Анемия (10) 3. Интраокулярное воспаление, зрительные нарушения (10) 4. Головная боль 5. Аллергические реакции
<b>NB!</b>	Иммунодепрессивным действием обладают также следующие группы препаратов: цитостатики, глюкокортикоиды, иммуноглобулины (антигитимотитарный иммуноглобулин)			

<b>Противопоказания</b>	1. Гиперчувствительность 2. Пациенты с одышкой в состоянии покоя (2)	1. Гиперчувствительность	1. Гиперчувствительность 2. Сепсис, активный туберкулез	1. Гиперчувствительность 2. Инфекции глаза (10)
<b>Лекарственные взаимодействия</b>	<p>1. При совместном применении авастина с химиотерапией клинически значимого влияния на его фармакокинетику установлено не было.</p> <p>2. Целенаправленные исследования лекарственных взаимодействий герцептина не проводились. В клинических исследованиях никаких клинически значимых взаимодействий с одновременно применяемыми препаратами не наблюдалось.</p> <p>3. Данные о возможных лекарственных взаимодействиях мабтеры ограничены.</p> <p>4. При совместном использовании эрбитукса и фторурацила возможно ↑ частоты появления ладонно-подошвенного синдрома, коронарной ишемии и тромбоза (при этом наблюдается высокий риск развития инфаркта миокарда). В комбинации с химиотерапией на основе препаратов платины ↑ частота тяжелой лейкопении или тяжелой нейтропении, что сопровождается ↑ частоты инфекционных осложнений. В комбинации с капецитабином и оксалиптинном ↑ частота тяжелой диареи. Дополнительных исследований по взаимодействию Эрбитукса у человека не проводилось.</p>	<p>1. Поскольку симулект является иммуноглобулином каких-либо метаболических взаимодействий между препаратами не ожидается. .</p>	<p>1. Применение адалимумаба одновременно с другими биологическими противоревматическими препаратами (например, анакинрой, абатацептом) или другими блокаторами ФНО сопряжено с повышенным риском возникновения инфекций или других побочных реакций. В связи с чем, данные комбинации считаются несовместимыми.</p> <p>2. У больных ревматоидным артритом и болезнью Крона одновременное применение метотрексата или других подобных иммунодепрессантов ↓ образование антител к инфликсимабу и ↑ его концентрацию в плазме.</p> <p>3. Глюкокортикостероиды практически не влияют на фармакокинетику инфликсимаба.</p> <p>4. Не рекомендуется комбинировать применение ремикейда с абатацептом.</p> <p>5. Данные о взаимодействии между инфликсимабом и другими лекарственными средствами отсутствуют.</p>	<p>1. Исследований по изучению взаимодействия препарата луцентис с другими лекарственными препаратами не проводилось.</p> <p>2. Поскольку в клиренс омализумаба не вовлечены ни система цитохрома P450, ни эффлюксные насосные системы или механизмы связывания белков, потенциал его для взаимодействий с другими лекарственными средствами считается небольшим.</p> <p>3. Специальные исследования взаимодействия с лекарственными средствами, включая вакцины, для ксолара не проводились.</p>

**NB!** Обращаем внимание на то, что некоторые лекарственные препараты, указанные в пособии, могут быть не зарегистрированы в Республике Беларусь на данный момент. Данную информацию можно уточнить на официальном сайте УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [www.rceth.by](http://www.rceth.by) в разделе «Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»».