


ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
Кафедра фармакології та фармакогнозії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Зав. кафедри  (проф. Я. В. Рожковський)

«_27_»_08_2021р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ

Навчальна дисципліна: "Фармакологія"

Лекція № 12. "Імуноотропні та протиалергійні засоби"

Курс:	3	Медичний факультет - "медицина"
	3	Фармацевтичний факультет - "фармація"
	2	Стоматологічний - "стоматологія"

Лекцію розробив:

к.мед.н., асистент Соколік О.П.

Лекцію обговорено на методичній

наradі кафедри «27»_08_2021р.

Протокол № 1.

Одеса – 2021 р.

Лекція № 12.

"Імунотропні та протиалергійні засоби" - 1 рік

1. Актуальність теми. Обґрунтування теми.

Широкий діапазон застосування імунокоригуючих засобів в лікуванні вроджених і набутих імунодефіцитів, аутоімунної агресії, алергії привів до появи імунотерапії — комплексу етіотропних і патогенетичних заходів, які передбачають активний вплив на імунологічну реактивність організму. В даний час, у зв'язку з різким збільшенням захворюваності на СНІД, вірусні гепатити, підвищення смертності при грипі, проблема пошуку і створення ефективних імунотропних препаратів особливо актуальна.

Актуальною проблемою сучасної медицини є профілактика і лікування алергічних захворювань. Пильна увага медиків усіх спеціальностей до цієї проблеми пояснюється, перш за все, високою питомою вагою алергічних захворювань у загальній структурі захворюваності. Захворюваність на бронхіальну астму в ряді країн є вищою, ніж зловласними пухлинами, ревматизмом, туберкульозом та ін. Крім того, згідно з прогнозами алергологів, у зв'язку зі збільшенням числа алергізуючих факторів, в майбутньому слід очікувати неухильне зростання алергічних захворювань.

2. Цілі лекції (мета):

- *навчальні*

- *Знати:* фармакологію імунотропних та протиалергійних, основні напрямки застосування стимуляторів та депресантів кістко-мозкового кровотворіння, розуміти основні напрямки впливу на систему згортання крові.
- *Уміти:* обґрунтувати вибір і виписати засоби, що впливають на еритропоез, лейкопоез, на згортання крові та кровозамінники в різних лікарських формах, вирішувати тестові завдання, ситуаційні і фармакотерапевтичні завдання.

- *виховні*

- Формування сучасного професійного світогляду через підкреслення незамінності використання знань засобів, що впливають на еритропоез, лейкопоез, на згортання крові та кровозамінники у практичній діяльності лікаря.

3. План та організаційна структура лекції.

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
1.	Підготовчий етап			
1.	Визначення навчальної мети			5%
2.	Забезпечення позитивної мотивації.			

№ п/п	Основні етапи лекції та їх зміст	Цілі у ступенях абстракції	Тип лекції. обладнання лекції	Розподіл часу
II.	Основний етап			
3.	Викладення лекційного матеріалу за планом: 1. Особливості фармакологічного впливу на імунологічний стан людини. 2. Імунотропні засоби. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків. 3. Протиалергійні засоби. Класифікація, фармакокінетика, основні фармакологічні властивості, показання для призначення, основні небажані ефекти, протипоказання для призначення цих ліків. 4. Загальні поняття про лікування анафілактичного шоку.		Комбінована, методичні розробки, презентація, мультимедійний проектор	90%
III.	Заключний етап.			
	Резюме. Висновки. Відповідь на запитання. Завдання для самопідготовки.			5%

**4. Зміст лекційного матеріалу:
"Імунотропні та протиалергійні засоби."**

ІМУНОТРОПНІ ЗАСОБИ

ІМУНОДЕПРЕСАНТИ

Препарати, які пригнічують викликані антигеном коопертівні реакції імунних клітин, проліферацію лімфоцитів, синтез антитіл; застосовуються для лікування важких аутоімунних захворювань і придушення реакції відторгнення трансплантата.

Імунодепресанти (імуносупресори) застосовуються в якості засобів патогенетичної терапії важких проявів гіперімунна реакцій, пов'язаних з клітинним імунітетом. Основна область їх використання - лікування ревматичних захворювань (колагенозів): ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака, вузликового периартериита, склеродермії, імунних уражень ЦНС , нирок та інших аутоімунних захворювань; ряд препаратів застосовується в хірургії для профілактики відторгнення трансплантаті при пересадці органів і тканин.

У розвитку реакцій клітинного імунітету основне значення належить лімфоцитам (ЛФ). Завдяки великій кількості спеціальних рецепторів (близько 10^8), лімфоцити дуже точно розпізнають безліч антигенів і забезпечують специфічний відповідь імунної системи. Важливу роль у запуску кооперативного відповіді імунокомпетентних клітин відіграє особливий медіатор - інтерлейкін-1 (ІЛ-1), що продукується антигенпредставляючімі клітинами (в тому числі моноцитами-макрофагами в процесі фагоцитозу і обробки антигену). ІЛ-1 активує Т-помічників (хелперів), які починають виробляти специфічні цитокіни - лімфокіни , головним чином інтерлейкін-2 (ІЛ-2) - основний медіатор імунної системи, бере участь у всіх фазах імунної відповіді, а також гамма-інтерферон та ін.

Під впливом ІЛ-2 відбувається посилена проліферація вихідних Т-лімфоцитів, утворення специфічних клонів цих клітин, в першу чергу Т-кілерів, що володіють високою цитотоксичністю щодо своїх змінених і чужорідних клітин, а також Т- супресорів , Т-помічників і ін. ІЛ -2 сприяє також проліферації ВЛФ , з яких утворюються плазматичні клітини, що виробляють антитіла (імуноглобуліни) різних типів (М, G , А , D , Е). Подальша взаємодія антигенів (циркулюючих в крові або тканинних) з імуноглобулінами часто призводить до пошкодження тканин різного характеру (від оборотних функціональних змін до хронічного запального процесу, лізису і некрозу) і виникнення аутоімунних захворювань.

Дія імунодепресивних препаратів направлено на ключові етапи клітинного імунної відповіді уповільненої типу, тому вони дають відчутний терапевтичний ефект.

Помірне імунодепресивну дію надають такі пре Параті («малі імунодепресанти»):

- хлорохін (хингамин) і гидроксихлорохін (плаквенил);
- пеніциламін (купреніл). Застосовувалися раніше в якості імунодепресантов препарати золота в даний час не використовуються.

Більш сильним імунодепресивною ефектом («великі імунодепресанти») мають:

- 1) цитостатики - азатиоприн (имуран), метотрексат , циклофосфамід ,
- 2) циклоспорин (сандиммун);
- 3) глюкокортикоїди (преднізолон та ін.);
- 4) моноклональні антитіла - Базіліксімаб, інфліксімаб і ін.

Імунодепресанти дуже токсичні і використовуються лише при гіперімунна реакціях (різних аутоімунних захворюваннях і ін.) З важким і середньої тяжкості перебігом, коли можливості іншої терапії вичерпані, а ризик прогресування хвороби переважає ризик імуносупресії . Призначення імунодепресантів проводиться тільки фахівцем у відповідній галузі медицини.

«Малі імунодепресанти» - хлорохін і гидроксихлорохін - препарати успішно застосовуються для лікування ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака та інших колагенозів. Висока ефективність препаратів при уповільнених хронічних запальних захворюваннях сполучної тканини аутоімунної природи (коллагенозах) визначається їх здатністю пригнічувати клітинний і гуморальний імунну відповідь на різних етапах, а також запальний процес переважно у фазі проліферації.

Хлорохін і гидроксихлорохін стабілізують лізосомальні і клітинні мембрани, пригнічують фагоцитарну функцію макрофагів, зменшують секрецію ІЛ-1 макрофагами і ІЛ-2 Т-лімфоцитами-помічниками, пригнічують проліферацію Т-лімфоцитів, а також клітин сполучної тканини в ревматичних осередках, порушують утворення колагену.

Пеницилламин здатний прямо взаємодіяти з ревматоїдним фактором і руйнувати його; крім того, він порушує дозрівання колагену, уповільнює проліферацію Т-лімфоцитів, утворює комплекси з двовалентними металами (мідь, залізо, цинк, марганець і ін.). Комплекс з міддю нейтралізує активні радикали кисню, що підтримують аутоімунні процеси і запалення. Багато що в механізмі иммунодепресивного і протизапального дії препаратів залишається неясним.

При ревматоїдному артриті хлорохін і гидроксихлорохін дещо поступаються за ефективністю пенцилламіну , але вони менш токсичні і застосовуються при широкому спектрі ревматичних захворювань. Призначають їх всередину в таблетках. Терапевтичний ефект розвивається через 10-12 тижнів . щоденного прийому; лікування повинно бути тривалим (не менше 6 міс., зазвичай 1-2 року).

Пеницилламин - одне з найбільш активних базисних засобів терапії ревматоїдного артриту. Найкращі результати відзначені у хворих з високою скоростю синтезу колагену і підвищеним рівнем специфічних антитіл в плазмі. Призначається всередину в капсулах за індивідуальними схемами; ефект досягає терапевтичного піку через 9-15 міс. Пеницилламин відноситься до токсичних препаратів - може викликати порушення смаку, нудоту, блювоту, пронос, свербіж, пурпуру, набряк шкіри, підвищення температури, порушення функції нирок.

«Великі імунодепресанти» застосовуються для лікування важких, НЕ піддаються лікуванню іншими препаратами форм ревматоїдного артриту, системної червоного вовчака, інших колагенозів і аутоімунних захворювань у й деякі препарати використовуються для попередження реакції відторгнення трансплантата після пересадки органів.

Препарати з групи цитостатиків (азатіоприн , метотрексат , цикл про фосфамід) блокують клітинний розподіл, в тому числі Т-і В-лімфоцитів, то р мозят синтез білків, включаючи антитіла. Ці ефекти досягаються:

- в результаті конкуренції з природними пуриновими підставами ДН До і РНК (азатіоприн) і витісненням їх з біосинтезу;
- в результаті антагонізму по відношенню до фолієвої кислоти (метотрексат) бере участь в синтезі пуринових і піримідинових нуклеотидів;
- «зшиванням спіралей ДНК в клітинах (циклофосфамід) з порушенням пр про процесу редуплікації ДНК і клітинного ділення.

Вплив препаратів цього ряду на різні етапи клітинного і гуморального ого імунних відповідей дещо різниться. Лікувальний ефект при лікуванні Ревма а тичних та інших аутоімунних захворювань розвивається досить повільно про і досягає піку через $1/2$ -2 року від початку терапії.

Принциповими недоліками цих імунодепресантів є:

1) загальний цитотоксичний ефект щодо тканин з високим темпо м фізіологічної регенерації - вони пригнічують кровотворення і викликають лейкопенію, тромбоцитопенію, анемію; порушують регенерацію слизової ЖК Т (виразка шлунково-кишкового тракту);

2) виражене пригнічення імунітету - противірусного, протигрибкового, антибактеріального та ін. Досить висока токсичність цих препарат ів щодо печінки і нирок.

Циклофосфамід , крім того, частіше за інших препаратів викликає безпліддя, оборотне випадіння волосся, нудоту і блювоту.

Доцільно поєднання таких імунодепресантів (зі зниженням дозувань) з НПЗЗ (диклофенаком і ін.), Глюкокортикоїдами , хлорохіном . При цьому удаец я домогтися кращої переносимості препаратів. Одночасно відзначається більш сильне придушення місцевих імунозапальних процесів в суглобах, шкірі, нирках.

Азатіоприн - найбільш ефективний і менш токсичний імунодепресанти, в більшій мірі пригнічує Т-лімфоцити, ніж В-лімфоцити, іноді застосовується для придушення реакції відторгнення трансплантата (тканинної несумісності) при пересадці органів.

До метотрексату більш чутливі В-лімфоцити, він сильніше порушує утворення антитіл, в малих дозах проявляє в більшій мірі протизапальний ефект, ніж імунодепресивний. Метотрексат і циклофосфамід є також активними протипухлинними засобами.

Циклоспорин (сандимун) вважається імунодепресантом нового покоління, являє собою антибіотик - циклічний поліпептид, що складається з 11 амінокислот. Особливістю препарату є оборотне і виборче пригнічення клітинної імунної відповіді на ранніх етапах. Він пригнічує здатність Т-лімфоцитів-помічників продукувати ІІ-2. В результаті цього Т-клітини залишаються в стані спокою, не утворюються активні клони Т-лімфоцитів, в першу чергу цитотоксичних Т-кілерів, які вбивають чужорідні в імунній щодо клітини пересаджених тканин. На відміну від цитостатиків , циклоспорин не пригнічує кровотворення, проліферацію клітин слизової шлунково-кишкового

тракту та інших тканин. Застосовується в основному для профілактики відторгнення трансплантата після пересадки кісткового мозку, нирки, печінки, серця та інших органів; можливе використання і при аутоімунних захворюваннях.

Препарат починають вводити внутрішньовенно крапельно за 4-12 год до операції трансплантації (при пересадці кісткового мозку початкову дозу вводять напередодні операції). Продовжують внутрішньовенні ін'єкції протягом 2 тижнів. Потім переходять на пероральну підтримуючу терапію. Дозування встановлюють індивідуально. Іноді комбінують з глюкокортикоїдами або іншими імунодепресантами. Циклоспорин має досить високу нефротоксичність, може порушувати функцію печінки.

Глюкокортикоїди. Гормони надниркових залоз та їх синтетичні аналоги (преднізолон, дексаметазон та ін.) Мають виражений і багатосторонній імунодепресивний ефект, яке може бути метою застосування препаратів або вкрай небажаною і небезпечною побічною реакцією.

Глюкокортикоїди пригнічують функцію макрофагів, проліферацію Т- (більшою мірою) і В-лімфоцитів, гальмують їх міграцію з місць формування (тимус, кістковий мозок) в кров. Слабкіше інших імунодепресантів пригнічують кооперативний імунну відповідь і продукцію ІЛ-2. Знижують цитотоксичність Т-кілерів. У великих дозах пригнічують синтез імуноглобулінів плазматичними клітинами. Глюкокортикоїди володіють потужним та динамічним протизапальним дією, яка вносить істотний внесок в лікувальний ефект при аутоімунних процесах.

Застосовують глюкокортикоїди як імунодепресантів при ревматоїдних та інших аутоімунних захворюваннях, при пересадці органів і тканин для попередження відторгнення трансплантата.

Як засіб, що блокує реакцію відторгнення при пересадці нирки, розроблений і використовується в трансплантології препарат Базіліксімаб, що представляє собою моноклональні антитіла, які вибірково взаємодіють з рецепторами ІЛ-2 на Т-лімфоцитах людини і інактивують їх, внаслідок цього гальмуються проліферація Т-лімфоцитів, освіта і активація Т-кілерів. Застосовується Базіліксімаб для попередження відторгнення трансплантата. Отримання подібних препаратів досить складно, і вони занадто дорогі для того, щоб розглядати їх як засоби широкого застосування.

ІМУНОСТИМУЛЮЮЧІ ЗАСОБИ

Препарати, модулюючі клітинну і (або) гуморальний імунітет і прийнятні для лікування захворювань, обумовлених недостатністю імунної системи або її дисфункцією.

Варіанти дефіциту і дисфункції імунної системи численні, і виявлення природи і характеру цих порушень складає одну з головних задач клінічної імунології. Різні порушення імунітету є показанням для лікування імуностимулюючі засобами.

Як імуностимуляторів застосовують:

1) **препарати гормонів тимусу (вилочкової залози)** - тимуса та його екстракт (тіммалин, Т- активін), альфа- глутамілтріптофан (тимоген);

2) **синтетичні препарати** - левамізол (декарис), бендазол (дибазол), з про прінозін , анаферон , глютоксім і ін .;

3) **препарати бактеріального походження** - лизатов бактерій суміш (р і Бомун , бронхо- муна , имудон), ликопид :

4) **інтерлейкіни , інтерферони та індуктори синтезу інтерферонів** - гам а- інтерферон, інтерлейкін-1 (беталейкін), інтерлейкін-2 (пролейкін , алдсле й кін , ронколейкін).

Препарати гормонів тимуса. Будучи центральним органом імунної системи, тимус виробляє кілька пептидних гормонів (близько 8-10), які забезпечують дозрівання лімфоцитів і регуляцію різних стадій імунної відповіді. З тимуса отримано ряд екстрактивних препаратів (тималін, т Т-ак тівін і ін.), Що містять комплекси тимических гормонів. Зараз розпочато застосування препаратів чистих гормонів тимуса - альфа-глутаміл-тріптофен (тимоген). При пригніченні або дисфункції імунної системи препарати тимус а відновлюють порушену діяльність подібно стимулюючим гормону м тимуса. Активуються клітинний і Т-залежний гуморальний імунітет, фагоцитоз, процеси регенерації тканин і кровотворення.

Тималин і Т- активін призначають при станах і захворюваннях, обумовлених первинним або вторинним дефіцитом імунітету, в тому числі при лечени і остеомієлітів, хронічного сепсису, опікової хвороби, трофічних виразок, пролежнів, променевих уражень (некрозів) тканин, хронічних уповільнених вірусних, грибкових, мікробних інфекцій і т. п. Показані вони і для профілактики інфекційних ускладнень в посттравматичному і післяопераційному періодах, в процесі проведення променевої терапії та хіміотерапії пухлин.

Тималин вводять внутрішньом'язово по 10-30 мг, курс лікування 5-20 днів.

Т - активін більш активний препарат, його вводять підшкірно по 0,1-0,2 мг / сут або через день.

Препарати тимуса не володіють антигенними властивостями, але у деяких людей можуть давати алергічні реакції.

Синтетичні препарати свій імуностимулюючий ефект реалізують, мабуть, через мембранні рецептори лімфоцитів, які сприймають різні методи впливу нейрогуморальної регуляції, в тому числі гормони тимуса.

Левамізол (декарис) розглянути атривається як засіб лікування аскаридозу , однак основне значення для медицини має його імуностимулюючу дію. Левамізол підвищує чутливість імунних клітин до гормонів тимуса, стимулює систему клітинного і Т-залежного гуморального імунітету. Практично не впливає на нормальний імунну відповідь, але відновлює останній при його дефіциті. Підвищує фагоцитарну активність макрофагів, посилює проліферацію Т-лімфоцитів, вироблення інтерлейкінів та інтерферонів. Призначається всередину по 150 мг на прийом (дорослим) після їди 1-2 рази на тиждень; курс

лікування від 2-3 тижнів . до 1 року. Препарат досить токсичний, може викликати шлунково-кишкові розлади, грипоподібний синдром, безсоння. Найбільш небезпечним ускладненням є агранулоцитоз .

Бендазол (дибазол) широко застосовувався в минулому як спазмолітичний і антигіпертензивного засобу. Дибазол активує неспецифічну резистентність організму, підвищуючи фагоцитарну активність макрофагів, збільшуючи синтез антитіл, інтерферонів. Дія препарату розвивається повільно, тому його використовують для профілактики, а не для лікування інфекційних захворювань (грипу та інших ГРВІ в період епідемій).

Подібними властивостями володіє метапрот . Його нормалізує вплив на імунну систему обумовлено здатністю активувати синтез білків і енергопродукцію в тканинах, в тому числі в клітинах імунної системи. Метапрот посилює утворення антитіл, Т-залежні імунні відповіді, систему неспецифічної імунорезистентності , особливо функцію макрофагів. Як імуностимулятора використовується при лікуванні вірусних гепатитів, призначається пацієнтам, які часто хворіють на ГРВІ , рецидивуючої пикою і піодермія.

Препарати бактеріального походження відносяться до числа неспецифічних імуностимуляторів. Лизатів бактерій суміш (рибомунил, имудон) стимулюють клітинний і гуморальний імунітет, посилюють синтез інтерферонів, підвищують неспецифічну резистентність організму. Збільшують ефективність протимікробної терапії, в зв'язку з чим використовуються при лікуванні інфекцій у хворих зі зниженим імунітетом (пневмонії, бронхіти, риніти, синусити, остеомиєліт, гнійно-некротичні процеси і т. П.). Рибомунил призначають всередину по 3 таблетки або у вигляді гранул, попередньо розчинених у воді (1 пакетик), 1 раз вранці натщесерце курсом за схемою.

Інтерферони (альфа-, бета-, гамма-) були розглянуті як противірусні засоби. З них інтерферон гамма відрізняється меншим впливом на перебіг вірусної інфекції і значною роллю в тонкій регуляції імунних відповідей. Він виробляється Т-лімфоцитами, стимульований специфічними антигенами. Гамма-інтерферон надає багатогранне модулюючий вплив на клітини імунної системи: підвищує фагоцитарну активність макрофагів, посилює дію Т-кілерів на інфіковані, пошкоджені і пухлинні клітини; модулює антителообразование; стимулює вироблення ряду білків, що забезпечують противірусний стан клітин, що зупиняють синтез ДНК і проліферацію пухлинних і інших клітин і т. д. Механізм дії інтерферонів продовжує вивчатися.

Застосовується інтерферон гамма (ІНГАРОН) для лікування різних онкологічних захворювань, ревматоїдного артриту, системного червоного вовчака та інших колагенозів; при хронічних вірусних (в тому числі при гепатиті В, С і D), грибкових та інших інфекціях.

Побої ч ними ефектами є короткочасне підвищення температури тіла через 1-2 години після внутрішньовенного введення, шкірні висипи.

Як імуностимуляторів іноді використовуються індуктори інтерферонів (неовир , циклоферон, тілорон і ін.), Які посилюють вироблення ендогенних інтерферонів (в основному альфа- і бета-типів) клітинами організму.

В стадії клінічного вивчення при вроджених і набутих імунодефіцитних станах, а також при лікуванні злоякісних пухлин знаходяться рекомбінантні інтерлейкін-1 (беталейкін), інтерлейкін-2 (алдеслейкін, пролейкін) і ряд інших медіаторів імунної системи. Беталейкін вже зараз з успіхом застосовується для підтримки механізмів імунного захисту організму в хірургічній практиці, при хіміо- і радіотерапії пухлин.

Показання до застосування імуностимулюючих засобів:

1) хронічні уповільнені і рецидивні вірусні, грибкові та бактеріальні інфекції (тималін , левамізол , метапрот , інтерферони). Терапія направлена на посилення Т-залежного гуморального імунітету при його дефіциті;

2) злоякісні пухлини і пухлиноподібні захворювання крові (тималін , левамізол , гамма- і іноді альфа-інтерферон). Мета застосування препаратів - відновити Т- киллерную систему імунного «нагляду». Зрозуміло, ці препарати не підміняють хірургічних та інших методів лікування і призначені для боротьби з метастазуванням і профілактики рецидивів захворювання;

3) ревматоїдний артрит та інші колагенози (левамізол , тималін , гамма-інтерферон).

Застосування імуностимуляторів є новий підхід до лікування цих захворювань і є альтернативою призначення імунодепресантів (іноді їх використовують в чергується режимі).

Імуностимулюючу дію мають деякі препарати рослинного походження: з ехінацеї пурпурової (настоянка ехінацеї, иммунал), з кореня солодки (сироп), з мікродорості спіруліни , а також рослинні адаптогени - препарати женьшеню, елеутерококу, золотого кореня. Вони активують переважно клітинний імунітет, стимулюють фагоцитарну функцію макрофагів, сприяють вивільненню інтерферонів, підвищують неспецифічну резистентність організму. Застосовуються для профілактики і лікування (у складі комбінованої терапії) простудних захворювань, грипу, інфекційно-запальних процесів в носоглотці і ротової порожнини і т. П.

Розробка імуностимуляторів різного типу з прицільним дією на різні етапи фізіологічного імунної відповіді і неспецифічну резистентність організму - одне з найважливіших і найбільш прогресивних напрямків фармакології. Поки ж набір засобів, що регулюють імунітет, і досвід їх клінічного застосування обмежені і тактика застосування препаратів продовжує уточнюватися.

ПРОТИАЛЕРГІЧНИЙ ЗАСІБ

Конкурентні або функціональні антагоністи медіаторів алергії, а також речовини, здатні гальмувати вивільнення медіаторів алергії ту ч ними клітинами; мають особливе значення в терапії гострих алергічних реакцій негайного типу.

Гіперімунні реакції негайного (анафілактичного) типу викликаються антигенами і являють собою патологічно змінену форму гуморального імунної відповіді. В якості антигену можуть виступати багато речовин. В результаті

контакту антигену з сенсibiliзованими лімфоцитами і освіти з В-лімфоцитів активних плазматичних клітин в крові з'являються антитіла (імуноглобуліни), які знешкоджують антигени. У крові цілком здорових людей виявляються антитіла до багатьох антигенів, що створюють потенційну можливість виникнення алергії негайного типу при зустрічі з цими або хімічно близькими антигенами. Причини перетворення захисної реакції в патологічну невідомі; певне значення мають спадкові фактори. При алергічних станах відбувається зсув спектра антитіл на користь переважного освіти імуноглобулінів класу Е, які володіють особливим спорідненістю до огрядним клітинам і фіксуються на їх мембранах.

Взаємодія фіксованих на тучних клітинах антитіл з циркулюючими антигенами включає механізм «вибухового» ос вободження медіаторів алергії. Процес починається з активації фосфоліпази А₂ і надходження в клітину іонів кальцію. Збільшення концентрації кальцію в гладких клітинах призводить до наступних результатів:

- активному викиду з гранул (дегрануляції) депонированного в них гістаміну, серотоніну, гепарину та інших медіаторів алергії;
- отщепленню від фосфоліпідів мембран вторинних медіаторів - повільно реагує субстанції анафілаксії (МРС - А), простагландинів, фактора активації тромбоцитів і ін .;
- активації кінінової системи і утворення брадикініну .

У найбільшій кількості огрядні клітини (вони називаються так через велику кількість гранул) виявляються в навколишньому вени сполучної тканини легенів, шкіри, мигдаликів, в слизовій носоглотки, кишечника. Саме ці органи зазвичай є «воротами» для екзогенних антигенів, і в них найчастіше виникають прояви алергії негайного типу: бронхоспазм і бронхіальна астма, риніт, кон'юнктивіт, дерматит, кропив'янка і різні висипу, набряк Квінке , пронос, ентерит, коліт, спазм шлунка і кишечника і ін. Найбільш небезпечно для життя і стрімко наростаючий прояв алергії - анафілактичний шок, що супроводжується падінням артеріального тиску, ослабленням серцевої діяльності, утрудненням дихання через бронхоспазму . Всі ці патологічні стани обумовлені або прямою дією медіаторів алергії на клітини гладеньких м'язів органів, судинну стінку, або індукцією ними алергічного запалення.

Лікарські засоби, призначені для лікування і профілактики алергій негайного типу, можуть надавати дію декількома шляхами:

- вступати в конкуренцію з основними медіаторами алергії - гістаміном і лейкотриєнами - за їх рецептори на клітинних мембранах (антигістамінні і антлейкотрієнові кошти);
- гальмувати вивільнення з огрядних клітин медіаторів алергії (стабілізатор мембран огрядних кліток);
- активувати фізіологічні реакції організму, протилежні тим, які викликаються медіаторами алергії (функціональні антагоністи медіаторів алергії).

ГІСТАМІН. АНТИГІСТАМІННІ ЗАСОБИ

Гістамін відноситься до числа найбільш активних біологічних речовин, і його участь в алергічних реакціях негайного типу досить універсально. З цієї причини, а також тому, що на шляху створення його антагоністів був досягнутий найбільший успіх, антигістамінні засоби знайшли широке застосування в практиці.

Біосинтез гістаміну в тканинах йде безперервно, а надлишок інактивується.

У зв'язаному вигляді гістамін знаходиться у внутрішньоклітинних депо і не проявляє фізіологічної активності. Депонується гістамін у вигляді:

- лабільно пов'язаної форми у багатьох тканинах, включаючи ЦНС ; саме ця форма гістаміну забезпечує його участь в фізіологічних реакціях (секреція шлункових залоз, синтез білків в регенерує і зростаючої тканини, регуляція капілярного кровотоку, передача нервових імпульсів в ЦНС , активація рецепторів болю і свербіння і ін.);
- щодо міцно пов'язаної форми з гепарин-білковим комплексом в огрядних клітках Ерліха і базофилах; мабуть, цей гістамін не приймає участі в фізіологічних реакціях і звільняється лише при алергії.

Гістамін бере участь у розвитку запального процесу будь-якої (не тільки алергічної) природи, викликаючи гіперемію тканин, підвищення судинної проникності для води, білків і нейтрофілів, утворення запального набряку. Поряд з іншими біологічно активними речовинами (брадикінін , се ротонін, простагландини та ін.) Гістамін в надмірних кількостях викликає розширення дрібних артеріол, параліч прекапілярних сфінктерів, розкриття капілярів з «крововтратою у власні судини», що супроводжується різким падінням артеріального тиску, виходом рідини з судинного русла в тканини і розвитком гіповолемії . Така картина спостерігається при масивному розмозженні тканин, опіках.

Як медіатор нервової передачі в ЦНС гістамін бере участь в осуществлении вестибулярних рефлексів, в роботі тригер-зони блювотного центру, в мобілізації симпатoadреналової і гіпофіз-адреналової систем при стресі. Значення гістаміну як медіатора мозку зараз посилено вивчається. Виключно важливе значення має гістамінових ланка в регуляції секреторної діяльності і трофіки слизової шлунка.

Клітинні рецептори для гістаміну неоднорідні. Розрізняють H_1 - і H_2 -гістаміновіе рецептори, які контролюють різні функції організму (табл. 88). Відповідно виділяють H_1 - і H_2 -антигістамінні засоби, здатні блокувати той чи інший тип рецепторів і вимикати відповідні реакції. Вибірковість дії препаратів на гістамінові рецептори того чи іншого типу досить велика.

Сам гістамін майже не використовується в медичній практиці; його застосовують тільки в діагностичних цілях при дослідженні секреторної функції шлунка. Навпаки, антагоністи гістаміну, блокують як H_1 -, так і H_2 -рецептори, застосовуються дуже широко .

H₁-АНТИГІСТАМІННІ ЗАСОБИ.

Численні препарати цієї групи різняться за силою і тривалістю протигістамінної дії, спо можності проникати в ЦНС і надавати седативний ефект, наявності супутньої М- холіноблокуючу активності. За цим властивостям вони поділяються на препарати I і II покоління. Нові препарати II покоління відрізняються від препаратів I покоління більшою активністю, більш виборчим дією на H₁ - гістамінові рецептори, відсутністю впливу на ЦНС , більш тривалою дією.

Ф армакологіескіе ефекти H₁ -антигістамінні засобів багатогранні і визначаються роллю гістаміну в патогенезі розладів.

- H₁ - антигістамінні препарати мають частковим антагонізмом по відношенню до судинорозширювальній дії гістаміну - повний антагонізм на блюдається лише при комбінуванні H₁ - і H₂ -антигістамінні засобів. Антагонізм проявляється в більшій мірі до місцевих судинних реакцій на гістамін при алергії, запаленні, ніж до системних (наприклад, до гострого зниження артеріального тиску при анафілактичний шок, який не піддається досить швидкій і надійної корекції антигістамінними препаратами, так як в розвитку гіпотонії беруть участь і інші судинорозширювальні чинники алергії).

- Препарати стабілізують проникність судинної стінки, зокрема капілярної, зменшують вихід рідкої частини крові в тканини. Це їх властивість більш виражено при місцевому застосуванні (наприклад, в краплях) і при підвищеній проникності алергічної або запальної (менше) природи.

- Препарати цієї групи попереджають і знімають бронхоспазм , індуці рова гістаміном. Разом з тим вони не виявляють помітного лікувального дії при бронхоспазмі алергічної природи, так як в його походження провідна роль належить іншим медіаторів алергії (особливо лейкотрієнів).

- Багатьом препаратів групи властива додатково місцевоанестезуючого і М- холіноблокуючою активність. Остання може стати причиною тахікардії, сухості в роті, затримки виділення мокротиння, труднощі сечовиділення у хворих з гіпертрофією простати, підвищення внутрішньоочного тиску. Здатність антигістамінів знімати свербіж і біль при укусах комах відзначається як при місцевому нанесенні препаратів у вигляді мазі, так і при пероральному прийомі. Протисвербіжну дію препаратів обумовлено не местноанестезуючим ефектом, а антигістамінними властивостями.

- Центральне дію антигістамінних засобів носить (в терапевтичних дозах) гнітючий характер. Воно проявляється особливо сильно у препаратів I покоління (прометазин , діфенгідрамін , хлоропірамин і ін.) У вигляді помірного седативного і снодійного ефектів, що може мати самостійне терапевтичне значення. Хлоропірамин , прометазин і дифенгідрамин призначають в якості «легких» снодійних засобів, використовують в заспокійливих мікстурах, в складі премедикації перед наркозом. Однак при

амбулаторному призначення більшості антигістамінів з метою лікування алергічних захворювань потрібно враховувати можливість уповільнення психомоторних реакцій, погіршення про просторову координації рухів, появи сонливості. Тому людям, професія яких вимагає безперервного уваги і швидкої реакції (водії, оператори, робочі висотних професій), амбулаторне лікування такими протівогістамінними препаратами протипоказано. З обережністю можна призначати лише мебгідролін, хіфенадін і препарати II покоління - лоратадин та ін.

Показання до застосування H₁-антигістамінні препаратів:

- алергічні реакції негайного типу, в патогенезі яких гістаміну належить важлива роль, - кропив'янка, алергічні риніти, ангіоневротичний набряк (спільно з альфа-адреномиметиками), свербіж шкіри, алергічні висипки, нейродерміт. Застосовувати можна будь-який препарат з урахуванням протипоказань, пов'язаних з седативним і М-холіноблокуючим дією;

- утруднення засипання, занепокоєння; прометазин, діфенгідрамін можна призначати або кожен окремо, або в комбінації зі снодійними (в зменшеній дозі), з рослинними седативними засобами в мікстуру;

- як складовий елемент премедикації перед наркозом і операцією - дифенгідрамін, хлоропірамин, прометазин

- для профілактики кінетозів - дифенгідрамін, рідше (через більш вираженого седативного ефекту) - прометазин,

- як елемент комплексного лікування бронхіальної астми, анафілактичного шоку, гострого набряку легенів;

- для попередження небажаних ефектів гістаміну, що звільняється при використанні лікарських речовин - його лібераторів («визволителів») - морфіну і ін., особливо у хворих з наявною сенсibiliзацією до будь-яких засобів; лікування лікарських алергій;

- для попередження та усунення небажаних гістамінових ефектів при великих травмах шкіри і м'яких тканин - опіках, розтрощення і т. п.;

- для потенціювання дії неопіоїдних анальгетиків (метамізолу Натія і ін.) при больовому синдромі в післяопераційному періоді - застосовують димедрол або інші препарати.

Побічні ефекти антигістамінних препаратів пов'язані з їх М-антихолінергічними властивостями (сухість у роті, запори, тахікардія, порушення зору та ін.) або седативну дію (сонливість, погіршення уваги і працездатності). Дифенгідрамін проявляє несильно гангліоблокуючу дію, яке при парентеральному введенні у людей з дефіцитом ОЦК веде до зниження артеріального тиску або посилює наявну гіпотонію. Піполфен (похідне фенотіазину) також знижує артеріальний тиск, але за рахунок додаткового альфа-адреноблокуючої дії. Багато препаратів (особливо мебгідролін, прометазин) при прийомі всередину подразнюють шлунок і викликають диспепсичні явища (нудоту, блювоту). У дітей при передозуванні антигістамінних препаратів I покоління (дифенгідрамін) можуть виникати збудження і судоми. Димедрол підвищує судомну готовність мозку, внаслідок чого може провокувати судомний випадок у пацієнтів, які страждають на

епілепсію, енцефалопатією, і тому проти вопоказано таким хворим. Іноді спостерігається алергія до антигістамінних пре Параті (особливо при їх місцевому застосуванні).

Препарати II покоління (цетиризин , лоратадин) в терапевтичних дозах практично не мають седативну і М- холіноблокуючу дію, їх можна призначати в тих випадках, коли гальмівну дію на центральну нервову систему не є бажаним (невелике зниження уваги і слабкий седативний ефект на блюдаються у 5-7 % пацієнтів). Лоратадин і дезлоратадин є високоеф ність і тривало діючими препаратами, застосовуються 1 раз в день, добре переносяться хворими.

АНТИЛЕЙКОТРИЕНОВІ ЗАСОБИ

Лейкотрієни утворюються з арахідонової кислоти при участі ферменту 5- ліпоксигенази (5-ЛО).

Лейкотрієни , будучи ключовими медіаторами в патогенезі БА, підвищують продукцію слизу, викликають розвиток набряку, еозинофілію і бронхоспазм .

До основних біологічних ефектів лейкотрієнів про ре вплив на хемотаксис і іммуномодуляція. Лейкотрієни синтезуються в активованих еозинофілів, нейтрофілах, огрядних клітках, моноцитах і макрофагах. Крім того, лейкотрієни виробляються у чутливих осіб у відповідь на різні стимули, в тому числі алергени, фізичне навантаження і Аспірин. Як для ранньої, так і для пізньої фази алергічної відповіді характерно індуковане алергеном вивільнення лейкотрієнів з клітин запалення, в тому числі огрядних клітин, еозинофілів, базофілів, макрофагів і моноцитів.

Лейкотрієни є одними з основних медіаторів формування хронічного запалення дихальних шляхів у хворих на бронхіальну астму. Бронхоспазм , який викликають лейкотрієни , в 1000 разів потужніший, ніж гістамін. Лейкотрієни викликають підвищення проникності судин, збільшення продукції і секреції слизовими залозами дихальних шляхів, збільшення клітинної інфільтрації слизової оболонки дихальних шляхів, ремоделирование бронхів. Ремоделювання бронхів характеризується масовою загибеллю епітеліальних клітин, великою кількістю слизових пробок в бронхах, потовщенням базальної мембрани, гіпертрофією і гіперплазією келихоподібних клітин і серозних залоз, гіпертрофією гладких м'язів стінки бронхів (більш ніж на 200%), активним ангіонеогенезом .

Лейкотрієни беруть участь в розвитку бронхіальної обструкції, гіперреактивності і освіті запального ексудату в дихальних шляхах при БА завдяки чотирьом основним механізмам:

- залучення еозинофілів в дихальні шляхи - важливий етап патогенезу БА, що супроводжується пошкодженням епітелію і підвищенням бронхіальної реактивності;
- підвищення проникності мікросудин, що приводить до ексудації плазми в бронхіальну стінку і просвіт і формуванню набряку;

- збільшення секреції слизу, яка разом з білками плазми і розпадаються клітинами утворює слизові пробки;
- виражений бронхоспазм, зумовлений констрикторною дією лейкотрієнів на клітини гладеньких м'язів дихальних шляхів. Крім того, цистеїнілових лейкотрієни можуть сприяти гіпертрофії і ремоделюванню гладкої мускулатури бронхів.

Показання до призначення антагоністів лейкотрієнових рецепторів:

- профілактика і тривале лікування БА, включаючи попередження денних і нічних симптомів захворювання у дорослих і дітей з 2 років;
- лікування аспірінчувствительних хворих на бронхіальну астму;
- попередження бронхоспазму, викликаного фізичним навантаженням;
- можливість використання препаратів з групи інгібіторів лейкотрієнових рецепторів в комбінації з будь-яким базисним препаратом, а також можливість використання їх як монотерапії при легкій персистуючій формі БА у дітей;
- купірування денних і нічних симптомів сезонних алергічних ринітів (у дорослих і дітей з 2-річного віку) і постійних алергічних ринітів (у дорослих і дітей з 2-річного віку).

Побої ч ні ефекти : головний біль, порушення сну, стомлюваність, грипоподібні симптоми, сухість у роті, нудота, жовтяниця, гепатит.

СТАБІЛІЗАТОРИ МЕМБРАН БАЗОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ

До сучасних засобів систематичної терапії ряду алергічних реакцій негайного типу відносяться кошти, які стабілізують мембрани тучних клітин і гальмують вивільнення з них медіаторів алергії (гістаміну, лейкотрієнів, простагландинів і ін.), які беруть участь у розвитку алергічних явищ і запалення. Таким властивістю володіють кромогліцієва кислота (інтал), недокромил (тайлед) і кетотифен (задитен). Дія препаратів заснована на попередженні входу кальцію в гладку клітку, в результаті чого гальмується дегрануляція і викид медіаторів алергії. Ефект препаратів виключно профілактичний.

Кромогліцієва кислота (інтал) погано всмоктується (не більше 10%) з шлунково-кишкового тракту, її застосовують для лікування бронхіальної астми (але не купірування нападу) інгаляційним способом за допомогою особливого інгалятора (спінхалер). Інгалятор заряджається спеціальною капсулою, що містить 20 мг тонкодисперсного порошку (на 1 інгаляцію). Випускається також у вигляді дозованого аерозолю. Лікувальний ефект розвивається поступово - через 2 тижні і більше при чотирикратній інгаляції на добу. Препарат попереджає 90% нападів протягом 2 годин після кожної інгаляції і близько 50% через 5 ч. При тяжкому перебігу астми роблять 6-8 інгаляцій на добу. Перевагою препарату є добра переносимість, хоча сама процедура інгаляції

неприємна для багатьох хворих (нерідко виникає кашель і короткочасний бронхоспазм).

Кромогліцієвая кислота застосовується також для лікування алергічних ринітів (назальний спрей), кон'юнктивітів (очні краплі), ентеритів і інших кишкових проявів алергії.

Недокроміл (тайлед) за своїми властивостями близький до кромогліцієвой кислоти. Застосовується для профілактики нападів бронхоспазму у хворих на бронхіальну астму інгаляційно у вигляді аерозолу. На початку лікування призначають 4 інгаляції на добу, при досягненні терапевтичного ефекту переходять на підтримуючу дозу - 2 інгаляції на добу. Переноситься краще, ніж кромогліцієвая кислота.

Кетотифен (задитен), крім гальмування викиду із стовбурових клітин міді аторов алергії, має помірну прямим Н - антигістамінну дію і пригнічує реакцію на вже вивільнилися гістамін. Препарат добре ВСА з ивається з шлунково-кишкового тракту і проникає в усі тканини; призначається частіше всередину у вигляді капсул або таблеток. Застосовується не тільки при бронхіальній астмі (для попередження нападів), але і при алергічних ринітах, кон'юнктивітах, дерматитах, харчової алергії і т. П. Стійкий терапевтичний ефект настає тільки через 10-12 тижнів . щоденного прийому (по 1 мг 2 рази на день). Переноситься добре, іноді спостерігається сонливість, підвищення апетиту.

Гальмівний вплив на вивільнення медіаторів алергії (крім інших фармакологічних властивостей) багатодітній родині і теофілін і його пролонговані препарати (теопек і ін.), Інгаляційні глюкокортикоїди (будесонід , бе - клометазон , флутиказон), бета ₂ -адреноміметики (сальбутамол). Їх призначення для систематичного лікування бронхіальної астми дозволяє захистити бронхи від спазмогенного дії медіаторів алергії.

ФУНКЦІОНАЛЬНІ АНТАГОНІСТИ МЕДІАТОРІВ АЛЕРГІЇ

Множинність хімічних посередників алергії, неясність питомої ролі кожного з них в конкретному патологічному процесі у хворих і відсутність багатьох із медіаторів (брадикінін , простагландини та ін.) Надійних швидкодіючих прямих антагоністів змушують при лікуванні реакцій анафілактичного типу широко вдаватися до призначення симптоматичних антагоністів функціонального характеру. Останні мають інші точки докладання, але спрямованість їх дії протилежна такої медіаторів алергії. Показання до вибору того чи іншого засобу визначаються характером алергічної реакції. Лікування зазвичай здійснюється спільним призначенням функціональних антагоністів медіаторів алергії, антигістамінних засобів і, при необхідності систематичної терапії, стабілізаторів мембран огрядних кліток, що гальмують вивільнення медіаторів алергії.

Так, при спастичних реакціях шлунково-кишкового тракту (алергі етичні ентерити, коліти та ін.) Препаратами вибору є М- холіноблокатори

(атропін та ін.) І спазмолітики миотропного дії (дроватерін і ін.), При діарей - лоперамід (Імодіум), разом з ними призначаються антигістамінні препарати (хлоропірамин , хіфенадін і ін.).

Для лікування настільки поширеного алергічного захворювання, яким є **bronхіальна астма**, використовуються функціональні антагоністи лейкотрієнових рецепторів, бронходилататори - бета₂-адреноміметики (сальбутамол і ін.), Інгаляційні М- холіноблокатори (іпратропію бромід), ами - нофілін (еуфілін), а також препарати, що затримують звільнення медіа торів алергії, - кромогліцієвая кислота (інтал), теофілін- ретард , глюкокортикоїди і ін. (див. «Засоби, що діють на функції органів дихання»).

При шкірних проявах алергії препаратами вибору для резорбтивної терапії є антигістамінні засоби і лише при важких генералізованих процесах - глюкокортикоїди . Крім того, в якості засобів місцевої терапії, особливо при мокли процесах, застосовують в'яжучі та протизапальні препарати, а при приєднанні бактеріальної або грибкової інфекції - відповідні хіміотерапевтичні засоби.

При алергічного риніту місцево у вигляді крапель, мазей застосовують альфа- адреномиметики (нафазолин , ксилометазолин і ін.), Антигістамінні засоби (дифенгідрамін і ін.); хороший профілактичний ефект дають кетотифен , кромогліцієвая кислота.

Слід підкреслити, що перераховані кошти надають лише тимчасовий симптоматичний ефект - алергічна реакція рецидивує і підтримується, поки не усунений контакт з антигеном.

Мінімальний термін для сенсibilізації організму (включення всьому ланцюгу реакцій, що ведуть до утворення антитіл і накопичення останніх) при алергіях негайного типу оцінюють в 9-10 днів, а початок прояви алергії при повторному контакті з антигеном може бути раптовим (15-30 с), і процес відразу набуває загрозливого характеру. Серед всіх реакцій негайного типу найбільш грізною і важкою для терапії є **анафілактичний шок**.

Основні деталі патогенезу цього стану залишаються неясними, а лікування симптоматичним. Мабуть, більшість випадків шоку, які спостерігаються вра ч ами, обумовлено ліками. Найчастіше це є результатом повторного застосування препаратів, але іноді шок може виникати і після одноразової ін'єкції (прихована або перехресна сенсibilізація). З лікарських речовин причинами шоку можуть бути:

- часто - вакцини, сироватки, гідролізат білків, органопрепарати, бензилпеніцилін , прокаїн , тіамін, йодиди, аprotинін (контрикал), протамінсульфат ;
- значно рідше - реополіглокін і поліглокін , ацетилсаліцилова кислота, ванкоміцин , тетрациклін, омнопон , тримеперидин , ПАСК , стрептоміцин, сульфаніламід, гепарин та ін.

Принципово анафілактичний шок може розвинути при будь-якому способі застосування препарату, але частіше виникає після парентерального (особливо вну Трівені) введення антигену, доза якого може бути невеликою (наприклад, 5-10 мл поліглокіну в вену). Передвісники цього ускладнення

лікарської терапії: посилення занепокоєння, відчуття жару і припливу крові до обличчя, сплутаність свідомості, здавлення в грудях з наростаючим утрудненням дихання і падінням артеріального тиску. Розлади функцій прогресують швидко і при неефективною або несвоєчасної терапії швидко призводять до смерті.

Сімptomаті ч еская терапія анафілакті ч еского шоку спрямована на строкову ліквідацію серцево-судинного колапсу, розладів дихання, внутрішнього дефіциту ОЦК, судом. Засобом екстреної допомоги вважається адреналін (адреналін) по 0,3-0,5 мл 0,1% розчину під шкіру (або в м'яз) з інтервалами в 5-15 хв, під контролем АТ (сумарна доза - до 2 мл). Епінефрин є функціональним антагоністом багатьох хімічних посередників анафілаксії, що діють на клітини гладеньких м'язів; інші антагоністи не встигають подіяти. негайно налагоджують систему для внутрішньовенних вливань і починають інфузію 5 % розчину глюкози або сольового розчину з допаміном або норепінефрином. Через систему вводять хлористий кальцій, один з антигістамінних препаратів і глюкокортикоїд у великій дозі (до 100 мг преднізолону, або 1000 мг гідрокортизону, або 10-20 мг дексаметазону). При наявності показань - діазепам (седуксен), строфантин, киснева терапія. Ретельний контроль проводиться за діурезом; при необхідності вводять фуросемід або манітол.

Смертність при анафілакті ч зації шоці в залежності від його тяжкості коливається від 10 до 40-60%. У 12-15% хворих шок рецидивує внаслідок збереження в організмі антигену, тому необхідні ретельне спостереження за хворим протягом декількох діб і готовність до проведення інтенсивної терапії.

Завдання для самоконтролю. Виберіть правильні відповіді.

1. До індукторів ендогенного інтерферону відносять:

- А. Імудон
- В. Імунал
- С. Метилурацил
- Д. Аміксин
- Е. Тималін

2. Вкажіть імуномодулятор, якому притаманний ефект «маятника»?

- А. Напроксен
- В. Гепарин
- С. Азатиоприн
- Д. Гідрокортизо
- Е. Дибазол

3. Лікар в складі комплексної терапії призначив імуностимулятор. Вкажіть, що є показанням для імуностимуляторів.

- А. Алергія негайного типу
- В. Інфекції, що мають млявий перебіг
- С. Алергія уповільненого типу
- Д. Реакції відторгнення трансплантата
- Е. Все вище назване

4. Седативно-гіпнотичну дію 1 покоління H_1 -гістаміноблокаторів пов'язують з?

- А. Блокадою центральних НТ-рецепторів
- В. Блокадою центральних Д-дофамінорецепторів
- С. Блокадою центральних альфа-адреноблокаторів
- Д. Блокадою периферичних М-холінорецепторів
- Е. Блокадою центральних М-холіно- і Н-гістамінорецепторів

5. Який H_1 -гістаміноблокатор дозволений як снодійний до застосування на території України?

- А. Димедрол
- В. Дипразин
- С. Супрастин
- Д. Лоратадин
- Е. Доксиламін

Список літератури:

1. Фармакологія : підручник для студ. медичних та стоматологічних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [І.С.Чекман, В.М. Бобирьов, В.Й. Кресюн та ін.]. – Вінниця : Нова книга, 2020. – 472 с.
2. Фармакологія : підручник для студ. медичних ф-тів вищих мед. навч. закладів України : вид. 4-е виправ. та переробл. / [Чекман І.С., Горчакова Н.О., Казак Л.І. [та ін.]; за ред. проф. І. С. Чекмана]. – Вінниця : Нова книга, 2017. – 784 с.
3. Лікарська рецептура зі загальною фармакологією : навч. посібник : 2-ге вид., переробл. і доповн. / [В.Й. Кресюн, В.В. Годован]. – Одеса : Одес. нац. мед. ун-т, 2017. – 280 с.
4. Фармакологія в рисунках і схемах : навч. посібник / В. В. Годован ; [за ред. В. Й. Кресюна] ; Одес. нац. мед. ун-т. - Вінниця : Нова Книга, 2019. - 462 с.

Додаткова література

1. Фармакологія: практикум: навч. посіб. для студ. вищ. мед. навч. закладів / В.М. Бобирьов, О. М. Важнича, Т. О. Дев'яткіна та ін. – Вінниця: Нова книга, 2017. – 351 с
2. Колот Е.Г. Лікарські засоби, що впливають на нервову та серцево-судинну системи Колот Е.Г., Дев'яткіна Н.М. - Полтава: ТОВ НВП «Укрпромторгсервіс», 2019. – 155 с.
3. Фармакологія в кросвордах: [навч. посіб. для студ. вищ. навч. закладів] / В. М. Бобирьов, Е. Г. Колот, С. Ю. Чечотіна, Т. О. Дев'яткіна. – Полтава: Укрпромторгсервіс, 2018. – 150 с.
4. Фармакологія-Cito! (Фармакологічна логіка) : підручник [для студ. ВНЗ] / НФаУ ; за ред. С. М. Дроговоз. – Харків : Тітул, 2018. – 232 с.
5. Фармакологія: навч.-метод. посіб. для самопідготовки студентів до єдиного держ. кваліф. іспиту (з використанням англомов. бази тест. завдань Крок-1) /

- Н. І. Волощук [та ін.]; Вінниц. НМУ ім. М. І. Пирогова. – Вінниця : Твори, 2019. – 166 с.
6. Довідник еквівалентності лікарських засобів - Rx index® / авт.-уклад. І. А. Зупанець [та ін.]; за ред.: проф. І. А. Зупанця, акад. НАН України, проф. В. П. Черниха. – 3-тє вид., доп. та перероб. – Київ : Фармацевт Практик, 2019. – 832 с.
 7. **Фармакологія** : посібник-довідник для підготовки до ЛШ "Крок 1. Загальна лікарська підготовка" / І. І. Заморський, С. П. Мельничук, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 271 с. : іл., кольор. іл. - Бібліогр.: с. 270.
 8. *Katzung and Trevor's Pharmacology : examination & board review* / В. G. Katzung, M. Kruidering-Hall, A. J. Trevor. - 12th ed., International Edition. - New York ; Chicago ; San Francisco : McGraw Hill Education, 2019. - 585 p.
 9. *USMLE: Step 1: lecture notes 2020: Pharmacology* / ed. S. R. Harris. - New York : Kaplan Medical, Inc., 2020. - 335 p.
 10. Фармакологія: підручник / І. В. Нековаль, Т. В. Казанюк. - 8-е вид. - Київ : Медицина, 2018. - 552 с. - Бібліогр.: с. 551.
 11. **Фармакологія**= *Pharmacology. Guide to essential drugs* : посібник по основних препаратах / І. І. Заморський, Т. С. Щудрова, Т. Г. Копчук [та ін.]. - Чернівці : Медуніверситет, 2018. - 141 с.

15. Електронні інформаційні ресурси

1. <http://moz.gov.ua>
2. «Державний реєстр лікарських засобів України» – Режим доступу: <https://moz.gov.ua/derzhavnij-reestr-likarskih-zasobiv-ukraini>
3. АТС-класифікація – Режим доступу: <https://compendium.com.ua/uk/atc/>
4. Онлайн-платформа з протоколами на засадах доказової медицини – Режим доступу: <http://guidelines.moz.gov.ua/>
5. Екстрена медична допомога: догоспітальний етап. Новий клінічний протокол / Наказ Міністерства охорони здоров'я України 05.06.2019 No 1269 – Режим доступу: https://moz.gov.ua/uploads/2/12737-dn_20190605_1269_dod.pdf
6. Державний формуляр лікарських засобів 12-й випуск, 2020 р.: – Режим доступу: <https://www.dec.gov.ua/materials/chinnij-vipusk-derzhavnogo-formulyara-likarskih-zasobiv/>
7. Державний Експертний Центр МОЗ України <http://www.dec.gov.ua/>
8. ДП "Український науковий фармакопейний центр якості лікарських засобів" <http://sphu.org/>
9. Національна наукова медична бібліотека України <http://library.gov.ua/>
10. Національна бібліотека України імені В.І. Вернадського <http://www.nbuv.gov.ua/>
11. Ресурс з прогнозування міжлікарських взаємодій (заснован на інструкціях FDA, на англ.) URL: <http://www.drugs.com>

12. Ресурс-довідник лікарських засобів та прогнозування міжлікарських взаємодій (на англ.). URL: <http://www.medscape.org>