Федеральное государственное бюджетное образовательное

учреждение высшего образования

«Иркутский государственный медицинский университет»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра эндокринологии, клинической фармакологии и иммунологии.

Заведующий кафедрой -

Профессор, д.м.н.- Хамнуева Л.Ю

Преподаватель – доцент, к.м.н. –

Портнягина Е.В

**Клиническо-фармакологический протокол**

Выполнил: студент 603 группы

педиатрического факультета

Цымбал Илья Константинович

Сокуратор - Мункуев Юрий Борисович

2023 г.

Клиническо-фармакологический протокол

1. Куницын Илья Владимирович, 13 лет, рост-161,5 см, масса тела-47 кг, ученик кадетского корпуса, 7а класс, место жительства – г.Шелехово.
2. Дата поступления- 18.01.2023, № истории болезни - 485, отделение эндокринологии.
3. Клинический диагноз:

Основной: Атопический дерматит, средней степени тяжести, рецидивирующее течение.

Сопутствующий: Аллергический ринит, конъюнктивит, средней степени тяжести, сезонные. Хроническая крапивница, аллергический отёк в анамнезе неуточненный, вероятно пищевого генеза. Аллергия к пыльце березы. Оральный аллергический синдром. Хронический поверхностный пангастрит, тип В, малоактивный. Хронический поверхностный дуоденит, обострение. Дисбиоз кишечника, субкомпенсированный. Орви.

1. Обоснование клинического диагноза

Диагноз поставлен на основании:

* Жалоб: на высыпания на коже- уртикарные, папулезные, с выраженным зудом кожи, высыпания носят генерализованный характер, рецидивирующего характера, ангиоотек на лице- веки, губы, переносица, мошонка, половой член, сухость кожи, периодические боли в животе.
* Анамнеза: сухость кожи с рождения, впервые высыпания на коже с весны 2020 года в мае месяце, сопровождались зудом в глазах, слезотечением, заложенностью носа; обследован в ИМДКБ, в обследовании - в ОАК - эозинофилия до 17%, в РЦГ- эозинофилы 70-80%. Обострение купировано применением антигистаминных препаратов + назальные ГКС 1 месяц. В апреле 2021 г. - повторно - отек лица, заложенность ушной раковины. Госпитализирован в ЛОР- отделение ИМДКБ. Последнее обострение - с 14.12.2022 г.- высыпания и отек на конечностях - локти, по внутренней поверхности бедер, на наружных половых органах - мошонка, половой член. Консультирован аллергологом в г. Шелехов. В лечении - ксизал по 1 таб 1 р/с, местно- пимафукорт. На фоне данной терапии отмечалась выраженная положительная динамика- отечность, высыпания, кожный зуд купированы. Периодически высыпания на конечностях и отечность лица повторяются.
* Объективных данных: Высыпания на лице и конечностях, следы расчесов, сухость кожного покрова.
* Лабораторных данных: ИФА на IgE общий- 324,7 МЕд/л. Определение концентрации специфических IgE: антитела к березе - 110 МЕ/мл (исключительно высокий уровень)
* Данных инструментальных обследований: ФГДС- слизистая желудка умеренно гиперемирована, отечная, разрыхлена, сосудистый рисунок сглажен. Слизистая ДПК умеренно гиперемирована, отечна, разрыхлена, сосудистый рисунок сглажен. Заключение - поверхностный гастродуоденит

1. Фармакотерапия до поступления в стационар (со слов пациента и его медицинских документов): ксизал (левоцетиризина дигидрохлорид) по 1 таб 1 р/с, местно- пимафукорт (натамицин+неомицин+гидрокортизон). На фоне данной терапии отмечалась выраженная положительная динамика- отечность, высыпания, кожный зуд купированы.
2. Проявления лекарственной болезни у больного до поступления в стационар: нет.
3. Режим - стационарный, диета - гипоаллергенная. Соблюдение режима сна, строгая диета. В нос - капли/спрей мометазон 50 мкг по 1 впрыскиванию 2 р/с- 1 месяц, по 1 впрыскиванию 1 р/с. В глаза- лекролин 20мг/мл по 1 капле в каждый глаз до 4 раз в день. Местно на расчесанные участки кожи - Д-пантенол 2 р/с.
4. **Фармакодинамическая характеристика назначенных препаратов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| МНН, группа | фармакодинамика | Эффекты у пациента |
| Цетиризин,  [H1-антигистаминные средства](https://www.rlsnet.ru/pharm-groups/h1-antigistaminnye-sredstva-117) | Цетиризин относится к группе конкурентных антагонистов гистамина и блокирует H1-гистаминовые рецепторы.  В дополнение к антигистаминному эффекту цетиризин предупреждает развитие и облегчает течение аллергических реакций: в дозе 10 мг 1 или 2 раза в день ингибирует позднюю фазу агрегации эозинофилов в коже и конъюнктиве пациентов, имеющих аллергические реакции. | Противоаллергический эффект, снятие кожного синдрома. |
| декспантенол | дерматопротективное, противовоспалительное, стимулирующее регенерацию. Восполняет дефицит пантотеновой кислоты, обладает противовоспалительным действием, стимулирует процессы регенерации. | Купирует кожный синдром. Способствует регенерации расчесов |
|  |  |  |

1. **Фармакокинетическая характеристика назначенных препаратов**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Препарат | Свойства | По данным литературы | Отклонения у пациента |
| Цетиризин | всасываемость | хорошая | - |
| биодоступность | высокая | - |
| связь с белками плазмы | 93% | - |
| объем распределения | У взрослых - 35л после приема 10 мг.  У детей после приема 5 мг - 17л. | - |
| -период полувыведения | 10ч | - |
| метаболизм | В почках. 60% выводится в неизмененном виде. | - |
| терапевтическая концентрация в крови | 350 нг/мл- у взрослых  275 нг/мл - у детей | - |
| токсическая концентрация в крови | 1750нг/мл (5-тикратное увеличение от рекомендуемой) |  |
| Декспантенол | всасываемость | При местном применении- быстро всасывается | - |
| биодоступность | После всасывания сразу хорошо свызявается с белками плазмы | - |
| связь с белками плазмы | хорошая | - |
| объем распределения | - | - |
| -период полувыведения | - | - |
| метаболизм | Не подвергается | - |
| терапевтическая концентрация в крови | - | - |
| токсическая концентрация в крови | - |  |
|  |  |  |
|  |  |  |

1. **Обоснование назначения и выбора принимаемых препаратов**

Для уменьшения симптомов аллергических реакций, таких как высыпания, зуд и отек на лице, а также для устранения болей в животе, назначены лекарственные препараты - блокаторы Н1-гистаминовых рецепторов. Цетиризин предписан детям старше 6 лет и взрослым – 5 мг перорально 1 раз в сутки в течение 14–28 дней. (купирование зуда кожных покровов, снятие ангиоотека),

Для лечения ребенка с атопической реакцией, учитывая степень тяжести заболевания, назначается местное применение глюкокортикостероидов - гидрокортизона в виде мази, дважды в день в течение трех недель. В прошлом уже использовались другие препараты, такие как пимафукорт (гидрокортизон + антибактериальные средства) и пимекролимус 1% (ингибитор кальциневрина) в виде крема, который необходимо было наносить на пораженную кожу дважды в день. Также был назначен эзомепразол.

Для этиотропного лечения атопических реакций необходимо устранить контакт с аллергеном, который был выявлен в результате иммунологического обследования и является пыльцой березы. Известно, что антитела к пыльце березы могут вызывать реакции на некоторые продукты, поэтому важно также предотвращать попадание аллергенов в организм. Необходимо совмещать медикаментозную терапию с немедикаментозной.

В качестве патогенетической терапии

Цетиризин- блокатор гистаминовых H1-рецепторов. Влияет на "раннюю" стадию аллергической реакции и уменьшает миграцию эозинофилов; ограничивает высвобождение медиаторов на "поздней" стадии аллергической реакции. Практически не оказывает антихолинергического и антисеротонинового действия. В терапевтических дозах не вызывает седативного эффекта.

Пимекролимус(мазь) обладает противовоспалительным действием, которое селективно ингибирует высвобождение цитокинов и медиаторов воспаления из Т-лимфоцитов и тучных клеток.  
При применении в течение 6 недель у детей от 3-х месяцев до 17 лет пимекролимус эффективно уменьшал зуд и кожное воспаление (эритему, инфильтрацию, экскориацию и лихенизацию) в течение первой недели лечения у 44% детей и подростков и у 70% младенцев. При применении пимекролимуса в течение 12 месяцев наблюдалось снижение частоты обострений АКД.

Гидрокортизон(мазь) Оказывает противозудное действие. Тормозит высвобождение цитокинов (интерлейкинов и интерферона) из лимфоцитов и макрофагов, угнетает высвобождение эозинофилами медиаторов воспаления, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты и синтез простагландинов.

Эзомепразол 20 мг 1 капсула в течение 2 недель( с целью гастропротекции от соляной кислоты). Эзомепразол неустойчив в кислой среде, поэтому для перорального применения выпускается в лекарственных формах с кишечнорастворимой оболочкой. Снижает секрецию желудочного сока путем специфического ингибирования желудочного фермента H+/K+-АТФазы (протонный насос), который отвечает за секрецию кислоты париетальными клетками желудка.

Таким образом терапия у данного больного:

* Пимекролимус(мазь) обладает противовоспалительным действием, эффективно уменьшает зуд и кожное воспаление (эритему, инфильтрацию, экскориацию и лихенизацию) в течение первой недели.
* Гидрокортизон(мазь) Оказывает противозудное действие. Тормозит высвобождение цитокинов (интерлейкинов и интерферона) из лимфоцитов и макрофагов, угнетает высвобождение эозинофилами медиаторов воспаления, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты и синтез простагландинов.
* Цетиризин- блокатор гистаминовых H1-рецепторов. Влияет на "раннюю" стадию аллергической реакции и уменьшает миграцию эозинофилов; ограничивает высвобождение медиаторов на "поздней" стадии аллергической реакции.
* Эзомепразол- снижает секрецию соляной кислоты в желудке.

1. **Вероятность взаимодействия препаратов, клиническое значение**

Лекарственные препараты, назначенные данному пациенту совместимы между собой. Данных за неблагоприятное взамодействие- нет.

1. **Лекарственные осложнения от препаратов, получаемых больными по данным литературы.**

**Пимекролимус**

На месте применения:  
Очень часто: жжение.  
Часто: раздражение, зуд, покраснение.  
Нечасто: сыпь, парестезия, шелушение, сухость, боль, отек.

Со стороны иммунной системы:  
Очень редко- анафилактические реакции, в том числе тяжелые.

Со стороны обмена веществ:

Редко- непереносимость алкоголя (вскоре после приема алкоголя  
развивалось покраснение лица («приливы»), сыпь, чувство жжения, зуд, отек).

Со стороны кожи и подкожных тканей:

Часто- инфекции кожи (фолликулит);

Не часто- фурункул, импетиго, инфекция, вызванная вирусом простого герпеса  
опоясывающий лишай, герпетическая экзема, папиллома кожи, усугубление течения основного заболевания;

Редко- аллергические реакции (сыпь, крапивница, ангионевротический отек); изменения цвета кожи (гипо- или гиперпигментация).

Инфекции и инвазии: Нечасто- контагиозный моллюск.

При применении крема пимекролимус были зарегистрированы случаи развития злокачественных новообразований, включая лимфому кожи и другие виды лимфом, а также рак кожи.

**Гидрокортизон.**

Гиперемия, отечность и зуд в местах нанесения мази. При длительном применении  
возможно также развитие вторичных инфекционных поражений кожи, атрофических изменений в ней, гипертрихоза. При длительном применении мази или использовании окклюзионной повязки, особенно на больших участках поражения, возможно развитие симптомов гиперкортицизма (гипергликемия, глюкозурия, обратимое угнетение функции коры надпочечников, проявление синдрома Иценко-Кушинга), как проявление  
резорбтивного действия гидрокортизона

**Цетиризин**

Со стороны крови и лимфатической системы: очень редко — тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: редко — реакции гиперчувствительности; очень редко — анафилактический шок.

Нарушение метаболизма и расстройства питания: частота неизвестна — повышение аппетита.

Со стороны психики: нечасто — возбуждение; редко — агрессия, спутанность сознания, депрессия, галлюцинации, нарушение сна; очень редко — тик; частота неизвестна — суицидальные идеи.

Со стороны нервной системы: нечасто — парестезии; редко — судороги; очень редко — извращение вкуса, дискинезия, дистония, обморок, тремор; частота неизвестна — нарушение памяти, в т.ч. амнезия.

Со стороны органа зрения: очень редко — нарушение аккомодации, нечеткость зрения, нистагм.

Со стороны органов слуха: частота неизвестна — вертиго.

Со стороны ССС: редко — тахикардия.

Со стороны пищеварительной системы: нечасто — диарея.

Гепатобилиарные расстройства: редко — изменение функциональных печеночных проб (повышение активности трансаминаз, щелочной фосфатазы, гамма-глутамилтрансферазы и уровня билирубина).

Со стороны кожи: нечасто — сыпь, зуд; редко — крапивница; очень редко — ангионевротический отек, стойкая лекарственная эритема.

Со стороны мочевыделительной системы: очень редко — дизурия, энурез; частота неизвестна — задержка мочи.

Общие расстройства: нечасто — астения, недомогание; редко — периферические отеки.

**Эзомепразол**

В пострегистрационный период были получены редкие сообщения (<1%) о периферических отеках, бессоннице, парестезии, сонливости, головокружении, повышении уровня ферментов печени.

Имеются редкие сообщения (<0,1%) о затуманенности зрения, реакциях гиперчувствительности (в т.ч. ангионевротический отек, анафилактическая реакция/шок), миалгии, лейкопении, тромбоцитопении, депрессии, алопеции, гепатите с желтухой или без нее, гипонатриемии, ажитации, спутанности сознания, вкусовых нарушениях, бронхоспазмах, стоматите, кандидозе ЖКТ, сыпи, дерматите, фоточувствительности, артралгии, недомогании и гипергидрозе.

Очень редко (<0,01%) отмечались агранулоцитоз, мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, панцитопения, агрессия, галлюцинации, печеночная недостаточность, печеночная энцефалопатия, интерстициальный нефрит, мышечная слабость, гинекомастия, гипомагниемия (тяжелая гипомагниемия может привести к развитию гипокальциемии, гипомагниемия может также привести к развитию гипокалиемии) и микроскопический колит.

Отмена длительного применения эзомепразола может привести к обострению симптомов, связанных с секрецией кислоты, и усилению гиперсекреции кислоты.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани сообщалось о случаях остеопороза и переломов, связанных с остеопорозом, при применении многократных ежедневных доз и длительной терапии.

Имеются пострегистрационные сообщения о возникновении подострой кожной красной волчанки и развитии полипов фундальных желез желудка (см. «Меры предосторожности»)

1. **Лекарственные осложнения, у данного больного**

При использовании топических ГКС (Пульмикорта) у данного пациента может возникнуть местная иммуносупрессия, что может привести к развитию вторичной бактериальной инфекции. Чтобы предотвратить инфицирование, необходимо соблюдать гигиену и использовать эмоленты не менее 3-4 раз в сутки, чтобы восстановить барьерную функцию кожи и уменьшить зуд. Если возникнет осложнение в виде бактериальной или грибковой инфекции, рекомендуется использовать пимафукорт, нанося тонким слоем 2 раза в день.

1. **Клинико-фармакологическая оценка эффективности и безопасности фармакотерапии**.

Для лечения атопического дерматита средней степени тяжести у пациента были назначены безопасные препараты, такие как ингибитор кальциневрина (пимекролимус), местные глюкокортикостероиды (гидрокортизон), блокаторы Н1 гистаминовых рецепторов (цетиризин) и ингибиторы протонной помпы (эзомепразол). Каждый из них имеет адекватный список возможных побочных реакций, но польза от применения превышает риск. Фармакодинамические свойства данных препаратов подтверждают их эффективность в лечении данного заболевания. Следовательно, можно сделать вывод, что фармакотерапия данного пациента безопасна и эффективна.

1. **Рекомендуемая фармакотерапия больного, возможная в настоящее время (по новейшим научным данным)**

Лечение в стационаре (средняя степень тяжести)-

Местно- пимекролимус, гидрокортизон мазь, эмоленты 3-4 раза в сутки

Внутрь-цетиризин

Антиген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) – это основной метод лечения аллергических заболеваний, связанных с IgE-опосредованным механизмом аллергии. Она заключается в постепенном введении в организм пациента увеличивающихся доз аллергена, вызывающего клинические проявления заболевания у данного больного. После проведения АСИТ отмечается снижение продолжительности обострений и уменьшение потребности в медикаментах. Важно предотвратить расширение спектра аллергенов, к которым формируется повышенная чувствительность пациента. АСИТ оказывает воздействие как на раннюю, так и на позднюю фазу аллергического ответа, тормозит аллерген-специфическую реакцию и уменьшает тканевую гиперреактивность, проявляющуюся увеличением чувствительности к медиатору аллергии – гистамину.

1. **Рекомендации по дальнейшему лекарственному лечению (после выписки из стационара).**

* Наблюдение педиатра и аллерголога по месту жительства.
* Для создания гипоаллергенного быта необходимо поддерживать температуру в диапазоне 18-20°С, заменить ковровое покрытие на паркет или линолеум, использовать подушки и одеяла из полого холлофайбера или латекса, снизить влажность до 50% и обработать мягкую мебель специальными акарицидными спреями. Также рекомендуется стирать постельное белье, подушки и одеяла при температуре 55-60°С, использовать чехлы из непроницаемых для клещей тканей, пользоваться вакуумными пылесосами и заменить ковры на легко моющиеся линолеум или паркет. Необходимо исключить контакт с животными и вести пищевой дневник. В период цветения березы рекомендуется принимать антигистаминные препараты 2 поколения, а также исключить из рациона продукты перекрестного реагирования с пыльцой березы. В случае развития ангиоотека необходимо применять гкс и адреналин в соответствующих дозах: преднизолон 30 мг+ супрастин 0,5 мл, жизнеугрожающих состояниях - ( ангиоотек гортани) - п/к - адреналин 0,01% - 0, 01 мл/кг (0,4- 0,5 мл.- П/к). Г/а диета - в период цветения березы-исключить продукты перекрестного реагирования с пыльцой березы - березовый сок, яблоки (не запеченные), груши, мед, киви, черешня, сливы, персики, абрикосы, вишня, маслины, оливки, фундук, грецкие орехи, миндаль, морковь, зелень, специи(сельдерей, укроп, лук), картофель, сырые помидоры, огурцы.
* Уход за кожей- ежедневный теплый непродолжительный душ с pH-нейтральными гипоаллергенными средствами, ежедневно увлажняющие крема(эмоленты).
* При обострении атопического дерматита- наружно пимекролимус до 3-х недель.
* Умеренные физические нагрузки - прогулки (во время отсутствия цветения аллергенов при пыльцевой сенсибилизации), плаванье, утренняя зарядка, регулярная физическая активность под контролем врача лечебной физкультуры
* Терапия пангастрита, дуоденита:  
  Строгое соблюдение режима дня и питания.  
  Диета - ограничение свежих овощей, фруктов и фруктовых соков, острой, соленой жареной пищи, копченостей, исключить - жирные, газообразующие продукты,  
  -Терапия положением - не переедать, не принимать горизонтального положения после приема пищи в течение 30 мин, исключить ношение тугих поясов, сон с приподнятым головным концом под углом 30°.
* Во время цветения растений, вызывающих аллергию, следует соблюдать некоторые меры предосторожности, такие как избегание выхода на улицу в сухую и ветреную погоду, надевание солнцезащитных очков при выходе из дома, проветривание квартиры через занавешенные окна в вечернее/ночное время и оставление верхней одежды в прихожей. Также рекомендуется принимать душ и мыть голову сразу после возвращения с улицы. При появлении симптомов ринита/после выхода на улицу - «Носовой душ»: «Аквамарис», «Салин», «Маример» 5Д в каждый носовой ход, с последующим туалетом носа  
  Закапывание в глаза Оптикром (Лекролин, Хай-кром, Кромогексал) по 2 капли х 4р/сутки; Гистимет (Аллергодил) по 2 капли х 2р/сутки.  
  В нос - мометазон, флутиказон 50 мкг по1Д×2р/с - 1 месяц, затем по 1Дх1 р/с 1 месяц- с апреля по июнь.
* Ограничение контакта с табачным дымом
* Санаторно-курортное лечение в медицинских организациях аллергического профиля.