



**Клиническая фармация в
аллергологии**



План лекции

1. Распространенность аллергических заболеваний; предрасполагающие факторы аллергии.
2. Общая аллергология. Этиология, патогенез, типы аллергических реакций.
3. Специфические методы обследования пациентов с аллергическими заболеваниями: аллергологический, лекарственный анамнез.
4. Пропедевтика аллергических заболеваний: симптоматология, синдромология: крапивница, отек Квинке, анафилактический шок – клинические проявления, диагностика
5. Лекарственная терапия аллергических заболеваний.
6. Лекарственная болезнь: этиология, патогенез, клинические проявления (синдр. Стивенса-Джонсона, синдром Лайела), диагностика, профилактика и направления лекарственной терапии пациентов с ЛБ



Статистика аллергических заболеваний

По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), XXI век станет веком аллергии.

- ❖ От аллергии страдает около 40 процентов населения земного шара
- ❖ В мегаполисах этому неприятному заболеванию подвержено от 30 до 60 % населения.
- ❖ По заболеваемости аллергия занимает третье место среди других нозологий. Каждые 10 лет количество больных удваивается.
- ❖ Аллергией страдает каждый пятый житель нашей планеты: каждый шестой американец, каждый четвертый немец, до 30 % россиян
- ❖ Сегодня каждый третий ребенок в странах Европы страдает аллергией, а каждый десятый - бронхиальной астмой (в Западной Европе уровень симптомов в десять раз выше, чем в восточных странах).
- ❖ Ежегодная средняя распространенность самозарегистрированных симптомов астмы у подростков в возрасте 13-14 лет в Европе составляет 11,5%.
(Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC), 1995-1996 гг.)
- ❖ Респираторная аллергия (аллергический ринит) встречается у 20-25% населения земного шара



Статистика аллергических заболеваний

- ❖ Медики называют аллергию «чумой III тысячелетия», болезнью цивилизации. По статистике, сейчас в мире от той или иной формы аллергии страдает от 20% до 40% человек, то есть как минимум каждый пятый житель планеты — аллергик.
- ❖ **По данным исследований, которые проводятся в разных странах мира - всего 60% людей, страдающих аллергическим ринитом, обращаются за помощью к врачу.** Остальные думают, что болеют ОРВИ, или предпочитают заниматься самолечением. А это значит, что статистика заболеваемости этим недугом несколько «занижена».
- ❖ Если сравнить мировые данные относительно регистрируемых у нас аллергического ринита и бронхиальной астмы с данными официальной статистики, то окажется, что мы регистрируем лишь каждого 15–60 больного с аллергическим ринитом и каждого 10–20 астматика.
- ❖ Несмотря на яркую клиническую картину и современные возможности диагностики, астму часто расценивают как бронхит и, как следствие, неэффективно лечат. У 3 из 5 больных бронхиальную астму диагностируют на поздних стадиях болезни.
- ❖ Не отмечено никакой тенденции к снижению распространённости аллергии. Ко всему, ещё не существует ни одного метода лечения, который бы стопроцентно освобождал человека от аллергии.
- ❖ До 25% населения некоторых индустриальных районов страдает каким-либо аллергическим заболеванием. Наиболее распространенные из них — это поллиноз, круглогодичный аллергический ринит, бронхиальная астма и атопический дерматит.

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Статистика аллергических заболеваний

- ❖ Наиболее часто (в 66% случаев) регистрируются аллергозы дыхательных путей (в том числе риниты 15–20%, бронхиальная астма 70–80% и их сочетанная форма 66–95%). 20% больных страдают пищевой аллергией, 9% — круглогодичным аллергическим ринитом, 4% — лекарственной аллергией и 1% — инсектной.
- ❖ Атопические дерматиты, экзема и пищевая аллергия характерны для детского возраста, а аллергозы дыхательных путей — для взрослого.
- ❖ Чаще лекарственная аллергия наблюдается у лиц в возрасте 31–40 лет.
- ❖ Из-за аллергии американские дети пропускают 2 млн. дней в школе, взрослые 3 млн. дней на работе, 6 млн. дней в году американцы прикованы к постели из-за аллергии.
- ❖ Среди городского населения лекарственная аллергия встречается у 30 женщин и 14 мужчин, в сельской местности у 20 женщин и 11 мужчин на 1000 человек.
- ❖ В 40–50% случаев причиной аллергических реакций являются антибиотики.
- ❖ Количество людей, которые страдают от таких хронических симптомов, как насморк и кашель, но у которых неаллергический ринит: 1 из 3.
- ❖ Полиаллергия, характерная для грудных детей, постепенно «сужается». Редко пациенты реагируют на четыре аллергена и более, чаще всего — на один-три. Количество людей, у которых есть аллергия на один или больше аллергенов: 55% населения.
- ❖ Доля летальности: анафилактический шок (смертность от 10 до 20%), синдром Лайела (40–50%), бронхиальная астма (в 15 раз меньше, нежели от туберкулеза, при распространенности в 5 раз больше).



Факторы, предрасполагающие к развитию аллергии

- ❖ Нарушение экологии
- ❖ Патология течения беременности и родов
- ❖ Наследственность. По наследству передается не само заболевание, а предрасположенность к нему!
- ❖ Высокая частота искусственного вскармливания детей
- ❖ Одностороннее несбалансированное питание детей, особенно до 2 лет и взрослых, дефицит витаминов и микроэлементов
- ❖ Злоупотребления высокоаллергенными продуктами
- ❖ Рост патологии органов ЖКТ (в 2010 г у детей в 10 раз в сравн. с 2004 г)
- ❖ Психологическое состояние человека
- ❖ Бесконтрольное и необоснованное применение высокотоксичных лекарственных препаратов и самолечение



В мире занимательных фактов

Болезни, которые мы теперь называем аллергическими, были известны давным-давно. Еще во времена Древнего Египта были описаны симптомы, которые можно рассматривать как клинические проявления аллергии. Но человечество обратило внимание на аллергию лишь в XIX веке, а разобралось в природе этого явления только к концу XX столетия.

Первое упоминание аллергии пришло к нам из Древнего Египта Фараон Менес умер в 2540 году до н.э. от укуса осы, вызвавшего сильнейший приступ аллергии.

Количество недель, на которые увеличился сезон опыления за последние 10 — 15 лет, как результат глобального потепления: 4.

30% — таков риск аллергии у ребенка, если один из его родителей аллергик. Если аллергия есть у обоих родителей, риск возрастает до 50%. Однако приводятся и другие показатели. Если ни один из родителей не страдает аллергией, то риск аллергии для ребенка 10–15%, если у первенца в семье аллергия, то вероятность аллергии у второго ребенка составляет 25%. Если аллергия у одного из родителей, то риск для детей возрастает до 40%. Ну а если оба родителя аллергики, то показатель составляет до 100%.

Просмотр телевизора провоцирует астму. В 2 раза выше риск возникновения астмы у детей, проводящих у телевизора более 2 часов в день, по сравнению с их сверстниками, обходящимися без голубого экрана.

В мире занимательных фактов

Среди элементов, входящих в состав стиральных порошков наиболее аллергенными считаются ароматизаторы (21%), за ними следуют красители (19%) и далее сыпучие элементы, создающие пыление порошков, которые вызывали приступы аллергии в 13% случаев.

Облизывание почтовых марок перед их наклеиванием может вызвать аллергический приступ. Это происходит потому, что клей для марок изготавливается из рыбьих костей.

Существует даже аллергия на человека. Так один молодой британец страдал от аллергии на... свою возлюбленную. Стоило ему поцеловать любимую девушку или хотя бы прикоснуться к ней, как его лицо краснело и покрывалось сыпью. Однако аллергия мучила молодого человека не постоянно, а лишь во время «критических дней» любимой.

Дети, общавшиеся в первые годы жизни с домашними животными, гораздо меньше подвержены различным аллергическим заболеваниям.



Витамины В, С, Е уменьшают риск возникновения аллергии или смягчают аллергическую реакцию организма.

Спокойный сон служит для организма незаменимым лекарством, потому что иммунная система проявляет свои защитные функции лучше всего именно во время ночного отдыха.

A close-up photograph of a bull's skull resting on a wooden surface. The skull is positioned in the upper left quadrant, facing left. The wood is light-colored and shows a prominent grain. A bright, glowing white spot with a starburst effect is located on the wood in the lower right quadrant. The background is a solid, vibrant red color. The text "Этиология. Патогенез." is overlaid in the center of the image.

Этиология. Патогенез.



Классификация аллергенов

- ❖ **экзоаллергены** – поступающие в организм в основном из окружающей среды
- ❖ **эндоаллергены** – аллергены, образующиеся в организме – собственные, но видоизмененные белки организма





Классификация аллергенов

❖ **неинфекционные**

- пыльцевые: пыльца деревьев, сорных трав, луговых трав, злаков
- эпидермальные: перхоть и шерсть кошек, собак, коров, лошадей и других животных, а также перья, пух и в некоторых случаях – экскременты домашних животных
- инсектные: яд и аллергенные субстанции тела ос, пчел, комаров и др.
- бытовые: домашняя, гостиничная, библиотечная пыль и некоторые ее компоненты (клещи, микроорганизмы и др.), тараканы, моющие порошки, синтетические изделия, косметические средства



Классификация аллергенов

❖ **неинфекционные**

- лекарственные: практически любое лекарственное средство может быть аллергеном, за исключением отдельных простых химических препаратов (NaCl)
- пищевые: любой пищевой продукт (в т.ч. псевдоаллергены: ксенобиотики, консерванты, антиоксиданты)
- химические: низко – (соли платины, никель, хром, ртуть, динитрохромбензол и др.) и высокомолекулярные вещества (лаки, краски, полимеры и другие естественные и искусственные вещества)
- особые группы неинфекционных аллергенов: сухой корм для рыб, некоторые виды промышленных аллергенов и др.

Типы аллергических реакций (по Р.С.Н. Gell и Р.Р.А. Coombs, 1968)

| Тип | Наименование | Участвуют в реакции | Проявление патологической стадии |
|-----|------------------|--|--|
| I | Анафилактический | IgE и реже IgG ₄ – антитела | <ul style="list-style-type: none"> ❖ анафилактический шок ❖ аллерг. бронх. астма ❖ аллергический ринит ❖ аллерг. конъюнктивит ❖ аллерг. крапивница (в т.ч. отек Квинке) |
| II | Цитотоксический | IgG и IgM – антитела | <ul style="list-style-type: none"> ❖ аутоиммунная гемолитическая анемия ❖ гломерулонефрит ❖ тромбоцитопеническая пурпура |



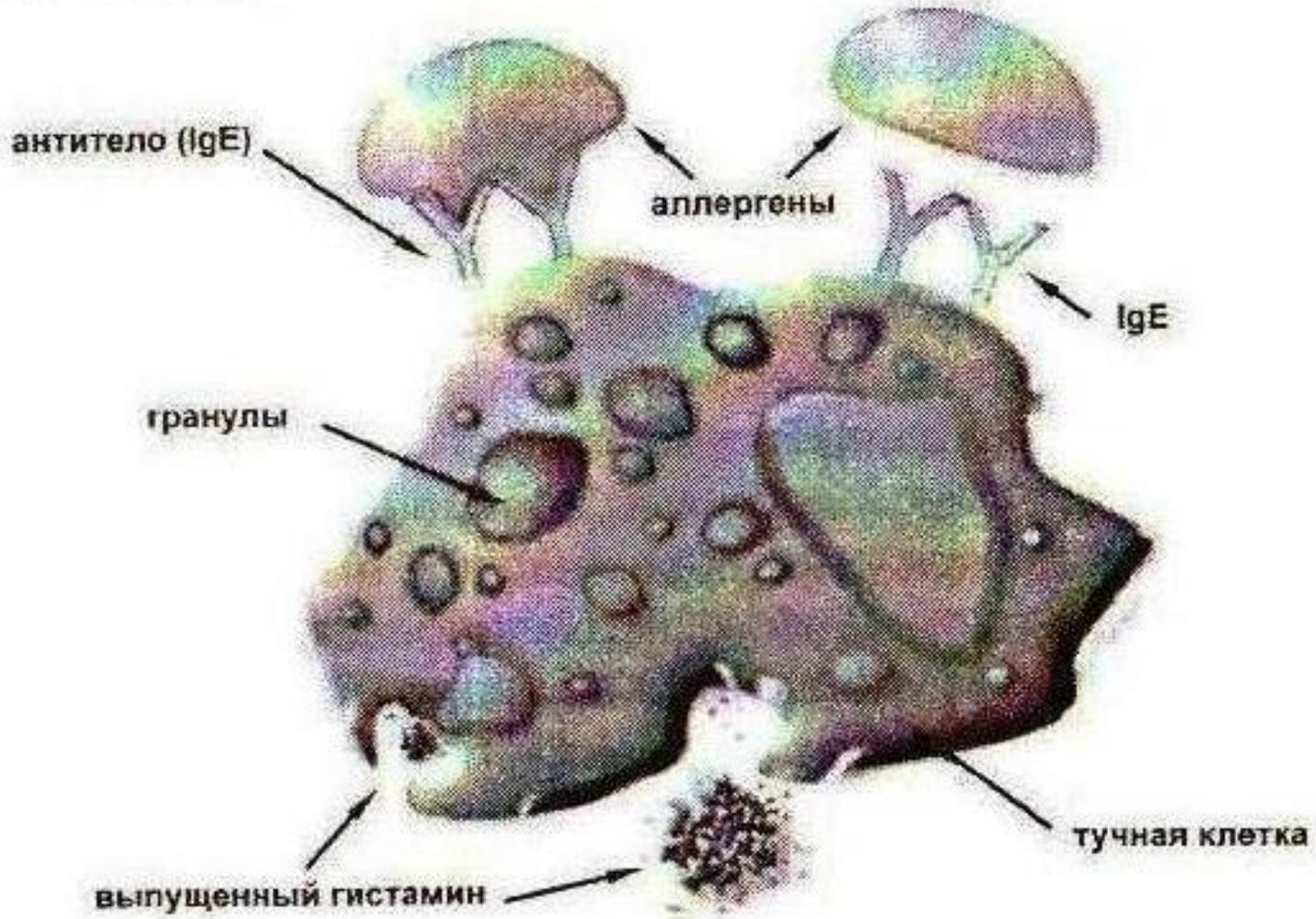
Типы аллергических реакций (по Р.С.Н. Gell и Р.Р.А. Coombs, 1968)

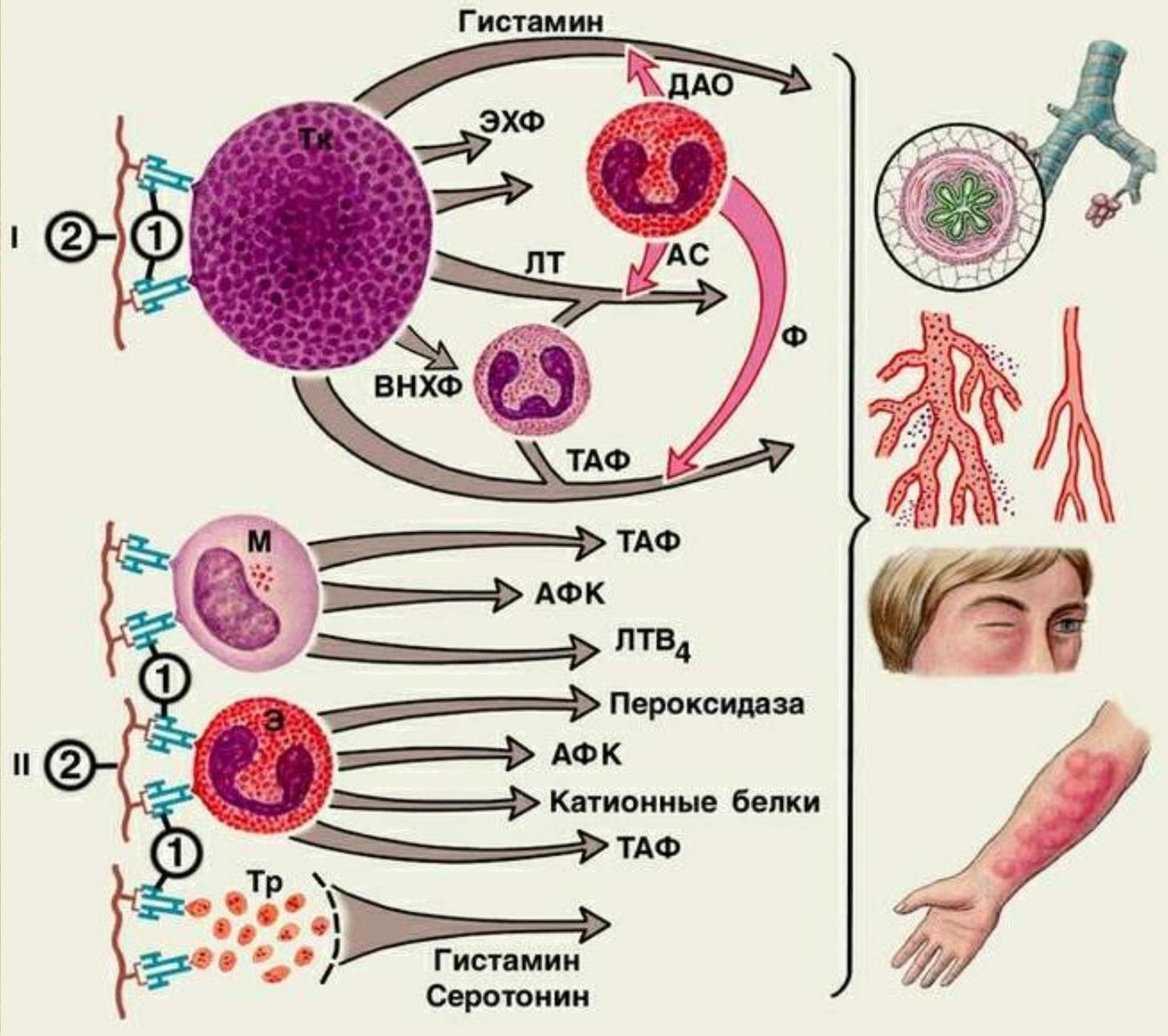
| Тип | Наименование | Участвуют в реакции | Проявление патологической стадии |
|------------|--|--|---|
| III | Повреждение иммунным комплексом (тип Артюса) | IgG и IgM – антитела | <ul style="list-style-type: none">❖ сывороточная болезнь❖ феномен Артюса |
| IV | Замедленная гиперчувствительность | Сенсибилизированные Т-лимфоциты, лимфокины | <ul style="list-style-type: none">❖ инфекционно-зависимые: бронхиальная астма, ринит, аутоиммунный тиреоидит❖ инфекционно-аллергические: туберкулез, сифилис, лепра, бруцеллез, реакция отторжения трансплантата |



Эффекты гистамина

| Патофизиологический механизм | Клинические проявления |
|---|--|
| Спазм гладких мышц бронхов, кишечника, матки | Приступ удушья, боли в животе |
| Повышение проницаемости сосудов с выходом плазмы в периваскулярные пространства | Отек слизистых оболочек и тканей, нарушение микроциркуляции, сгущение крови и увеличение ее вязкости |
| Расширение капилляров | Гиперемия |
| Снижение тонуса гладких мышц артериальных сосудов | Падение уровня АД |
| Стимуляция чувствительных нервных окончаний | Чихание, зуд слизистых оболочек и кожи |
| Гиперсекреция слизи | Заложенность носа, ринорея, диарея |





A museum display featuring a mammoth skull and a section of its tusk. The skull is positioned on the left, and the tusk curves from the right towards the bottom center. The background is a vibrant, solid red. The text "Специфические методы обследования" is overlaid in the center in a light gray, sans-serif font. A small, bright white light source is visible on the tusk in the lower right quadrant.

**Специфические методы
обследования**



Специфические методы обследования

Кожные пробы – метод выявления специфической сенсibilизации организма путем введения через кожу аллергена и оценки величины и характера развившейся реакции (отек, воспаление)

- ❖ аппликационные (накожные, эпикутанные patch - тесты)
- ❖ скарификационные (prik-тест) – при реактивном типе аллергической реакции (поллиноз, крапивница, отек Квинке)
- ❖ внутрикожные пробы (более чувствительны, но менее специфичны) – для определения инфекционных и неинфекционных аллергенов
- ❖ реакция Прауснитца-Кюстнера (реакция пассивной сенсibilизации кожи) – диагностика реактивного типа аллергии (пищевая, лекарственная)



Специфические методы обследования

Провокационные тесты – способы этиологической диагностики аллергических реакций, основанные на воспроизведении этой реакции введением аллергена в шоковый орган

- ❖ конъюнктивальный
- ❖ назальный (диагностика ринитов)
- ❖ ингаляционный (диагностика бронхиальной астмы)
- ❖ холодовой (крапивница)
- ❖ тепловой (крапивница)
- ❖ лейкоцитопенический (пищевая, лекарственная аллергия)
- ❖ тромбоцитопенический
- ❖ экспозиционные (бытовая, производственные аллергии)



Специфические методы обследования

Элиминационные тесты

– способ этиологической диагностики
аллергических реакций,
дифференциальной диагностики
аллергической и псевдоаллергической
форм крапивницы



**Аллергологический анамнез –
важнейший принцип диагностики
аллергических заболеваний!**



Аллергологический анамнез

Цель анамнеза:

-  установить возможность наследственной предрасположенности к возникновению аллергического заболевания
-  выявить связь между факторами окружающей среды и развитием заболевания
-  предположительно определить группы аллергенов или единичные аллергены, могущие обусловить возникновение данной болезни



Аллергологический анамнез

При расспросе выясняют:

- какие аллергические заболевания были в прошлом или имеются в настоящее время в семье больного
- как реагирует больной на введение сывороток, вакцин, прием лекарств
- отмечается ли сезонность заболевания, его связь с простудой
- где и когда возникают обострения
- каковы жилищно-бытовые и рабочие условия

A golden bull's head sculpture is the central focus, set against a vibrant red background. The sculpture is highly detailed, showing the texture of the bull's fur and the structure of its horns. To the right, a glowing orb with radiating lines is visible. The overall composition is dramatic and artistic.

**Пропедевтика аллергических
заболеваний**

Крапивница

Синдром, характеризующийся внезапным появлением и быстрым исчезновением на коже и/или слизистых волдырей и кожным зудом

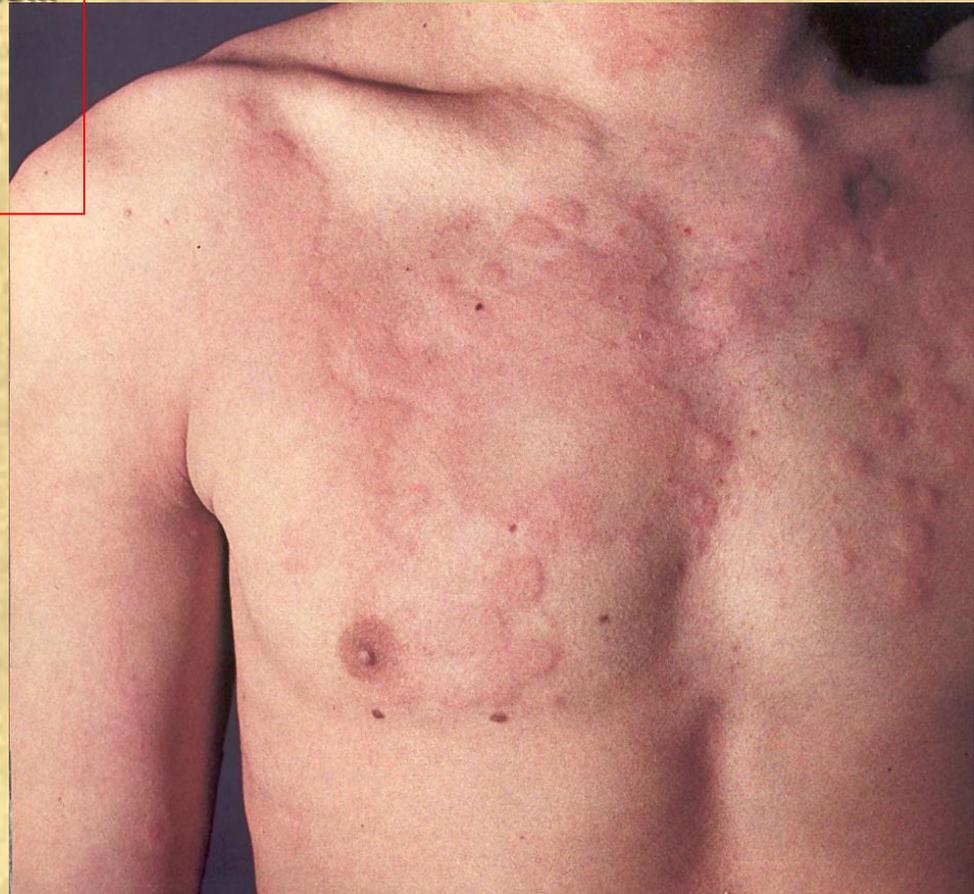
Повторное попадание в организм веществ, способных вызвать сенсibilизацию при первом контакте

Аллергическая реакция
немедленного типа

Медиаторы аллергии

↑ проницаемости
сосудистой стенки

Отек кожи



Крапивница

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Отек Квинке

Преходящий, ограниченный отек кожи, подкожной клетчатки и слизистых оболочек

ОТЕК КОЖИ

ОТЕК ЛИЦА

ОТЕК МОЗГА

ОТЕК ГОРТАНИ,
БРОНХОСПАЗМ



**Ангioneвротический
отек Квинке**



Основные принципы терапии острой крапивницы

- ❖ выявление причинного фактора развития крапивницы
- ❖ устранение причиннозначимых факторов (голодание)
- ❖ фармакотерапия: купирование острого состояния и базисная терапия.
- ❖ купирование острого состояния – интенсивная терапия
 - антигистаминные препараты (парентерально)
 - глюкокортикостероиды (парентерально)
 - эпинефрин (в случае необходимости), инфузионная терапия (гемодез), плазмаферез
 - при угрозе удушья – интубация трахеи и ИВЛ.

Выбор терапии при острых состояниях, способы введения препаратов, дозы, длительность проводимой терапии определяются врачом в зависимости от тяжести состояния, возраста больного, наличия сопутствующих заболеваний и др. факторов



Основные принципы терапии крапивницы

- ❖ базисная терапия включает
 - применение антигистаминных препаратов II и III поколений
 - системные ГК (в случае необходимости)
 - курсы инъекций противоаллергического иммуноглобулина
 - гемосорбция
- ❖ адекватная терапия основного заболевания
- ❖ коррекция терапии, назначаемой больным по поводу сопутствующих заболеваний
- ❖ при наличии клинических показаний проведение адекватной иммуномоделирующей терапии



Основные принципы терапии крапивницы

- ❖ назначение диеты, соответствующей по объему и соотношению основных пищевых ингредиентов возрасту, весу и сопутствующим заболеваниям, которыми страдает пациент
- ❖ проведение профилактических мероприятий по предупреждению обострений крапивницы



Симптомы анафилактического шока

Максимально тяжелое проявление ГЧНТ, характеризующееся начальным возбуждением с последующим угнетением ЦНС, бронхоспазмом и резким снижением АД

| Клинические проявления | Частота встречаемости, % (по данным разных авторов) |
|--|--|
| Резкое падение АД с потерей сознания на протяжении часа и дольше | 37-65 ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ |
| Генерализованный зуд, крапивница | 49-74 |
| Массивные отеки Квинке | 31-55,8 АСФИКТИЧЕСКИЙ |
| Непроизвольные дефекация и мочеиспускание | 28 |
| Местная реакция | 37-50 |

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Симптомы анафилактического шока

| Клинические проявления | Частота встречаемости, % (по данным разных авторов) |
|---|--|
| Тахикардия | 21-24 |
| Пulsирующая головная боль | 12-15 |
| Головокружение | 7-18 |
| Приступы удушья | 8-43 АСФИКТИЧЕСКИЙ |
| Тошнота, рвота, понос | 13-29 АБДОМИНАЛЬНЫЙ |
| Резкая схваткообразная боль по всему животу | 40 АБДОМИНАЛЬНЫЙ |



Симптомы анафилактического шока

| Клинические проявления | Частота встречаемости, % (по данным разных авторов) |
|---|--|
| Боль в области сердца | 9 |
| Брадиаритмия | 3 |
| Судороги | 9 ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ |
| Полиневритический синдром, парезы, параличи | 6 |
| Нарушение цветоощущения | 1 |
| Боль внизу живота с кровянистыми выделениями из влагалища | 8 |



**Лечение аллергических
заболеваний**



Формы аллергической патологии, требующей назначения антигистаминных препаратов

- ❖ Аллергодерматозы с выраженным зудом (атопический дерматит, острая и хроническая крапивница)
- ❖ Острый период тяжелых форм аллергодерматозов (токсидермия, многоформная экссудативная эритема, синдром Стивенса-Джонсона, синдром Лайелла)
- ❖ Отек Квинке
- ❖ Холинергическая и холодовая крапивница
- ❖ Поллиноз
- ❖ Круглогодичный или сезонный аллергический ринит



Формы аллергической патологии, требующей назначения антигистаминных препаратов (продолжение)

- ❖ Круглогодичный или сезонный аллергический конъюнктивит
- ❖ Атопическая форма бронхиальной астмы в сочетании с аллергическим ринитом, конъюнктивитом или атопическим дерматитом
- ❖ Реакция на укусы насекомых
- ❖ Лекарственная аллергия
- ❖ Анафилактический шок
- ❖ Псевдоаллергический синдром на пищевые продукты и лекарственные препараты
- ❖ Профилактика осложнений при специфической иммунотерапии



Антигистаминные препараты I поколения (классификация по химической структуре)

| | |
|--|--|
| производные аминоалкилэфиров (эаноламины) | <u>дифенгидрамин</u> (димедрол), <u>доксиламин</u> (сондокс, донормил) |
| производные бензгидрилэфиров (эаноламины) | <u>клемастин</u> (тавегил) |
| производные алкиламинов | <u>диметинден</u> (фенистил) |
| производные этилендиамина | <u>хлоропирамин</u> (супрастин) |



Антигистаминные препараты I поколения

(классификация по химической структуре)

| | |
|---------------------------------------|--|
| производные фенотиазинов | <u>прометазин</u> , (пипольфен, дипразин) |
| производные пиперазинов | <u>меклозин</u> (бонин) |
| производные пиперидинов | <u>ципрогептадин</u> (перитол, протадин) |
| производные альфакарболина | <u>мебгидролин</u> (диазолин, азолин) |
| производные хинуклидинов | <u>квифенадин</u> (фенкарол) |

Нежелательные побочные эффекты антигистаминных препаратов I поколения

- ❖ выраженное седативное и снотворное действие
- ❖ негативное действие на ЦНС – нарушение координации, головокружение, снижение концентрации внимания
- ❖ М-холинергическое (атропиноподобное) действие
- ❖ развитие тахифилаксии
- ❖ кратковременность действия и многократность применения



Ограничения клинического использования антигистаминных препаратов I поколения

- ❖ астено-депрессивный синдром
- ❖ бронхиальная астма, глаукома
- ❖ спастические явления в пилорической или дуоденальной областях
- ❖ атония кишечника и мочевого пузыря
- ❖ все виды деятельности, требующих активного внимания и быстрой реакции





Эффекты антигистаминных препаратов II поколения

- ❖ имеют очень высокую специфичность и сродство к H_1 -рецепторам
- ❖ не вызывают блокады рецепторов других типов
- ❖ не обладают M-холинолитическим действием
- ❖ в терапевтических дозах не проникают через гематоэнцефалический барьер, не имеют седативного и снотворного эффектов
- ❖ имеют быстрое начало действия и выраженную продолжительность основного эффекта (до 24 часов)



Эффекты антигистаминных препаратов II поколения

- ❖ хорошо всасываются из желудочно-кишечного тракта
- ❖ не установлено связи между абсорбцией препарата и приемом пищи
- ❖ могут применяться в любое время
- ❖ не вызывают тахифилаксии
- ❖ удобны в применении (1 раз в сутки)



Антигистаминные препараты II поколения, рекомендуемые для лечения аллергической патологии

| Параметры действия | Терфенадин | Астемизол | Лоратадин | Цетиризин | Эбастин |
|--------------------------|----------------------|------------------|----------------|---------------|---------------|
| Седативный эффект | - | + - | - | + - | - |
| M-холинергический эффект | + | + | - | - | - |
| Начало действия | 1-3 ч | 2-5 сут | 30 мин | 30 мин | 30 мин |
| Время полувыведения | 4-6 ч | 8-10 сут | 12-20 ч | 7-9 ч | 24 ч |
| Частота приема в сутки | 1-2 раза | 1-2 раза | 1 раз | 1 раз | 1 раз |
| Связь с приемом пищи | - | + | - | - | - |
| Время применения | в любое время | натощак | в любое время | перед сном | в любое время |

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Антигистаминные препараты II поколения, рекомендуемые для лечения аллергической патологии

| Параметры действия | Терфенадин | Астемизол | Лоратадин | Цетиризин | Эбастин |
|--|---|---|----------------|----------------|-------------------------------|
| Фармакологическая несовместимость с др. ЛС | эритромицин олеандомиц. klarитромиц. микозолон | эритромицин олеандомиц klarитромиц микозолон | - | - | эритромиц. кенолон |
| Побочные эффекты | Желудочк. аритмии, удлинение интервала Q-T, обморок, бронхоспазм, гипокалиемия гипомагниемия | Желудочк. аритмии, обморок, бронхоспазм, увеличение активности трансаминаз, не показан детям до 12 лет | Сухость во рту | Сухость во рту | Сухость во рту, боли в животе |

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Антигистаминные препараты II поколения, рекомендуемые для лечения аллергической патологии

| Параметры действия | Терфенадин | Астемизол | Лоратадин | Цетиризин | Эбастин |
|----------------------------------|------------|------------------------------|------------|-----------|------------|
| эффективность использования при: | | | | | |
| атопическом дерматите | +/- | +/- | ++ | ++ | ++ |
| крапивнице | +/- | +/- | +++ | ++ | +++ |
| увеличение массы тела | - | до 5-8 кг за 2 месяца | - | - | - |



Антигистаминные препараты III поколения

❖ **Фексофенадин** (телфаст)

- не обладает седативным эффектом
- не обладает атропиноподобным эффектом
- частота приема 1 раз в сутки в любое время
- у детей с 12 лет
- совместное применение с кетоконазолом и эритромицином повышает концентрацию фексофенадина в крови, соблюдать интервал в 2 часа с приемом антацидов
- побочные эффекты : головная боль, головокружение. сонливость, повышенная утомляемость, тошнота

❖ **Дескарбэтоксилоратадин** (эриус)

- у детей с 6 мес – сироп, таблетки – с 12 лет
- можно совмещать с кетоконазолом, эритромицином, антацидами
- утомляемость, сухость во рту, у детей – диарея

❖ **Левоцетиризин** (ксизал, алерон)

- у детей с 6 лет
- учет функционального состояния почек
- можно совмещать с кетоконазолом, эритромицином
- сухость во рту, увеличение массы тела, сердцебиение, нарушение зрения, сонливость



**ЛЕКАРСТВЕННАЯ
БОЛЕЗНЬ**



Терминология и номенклатура

- Термин лекарственная болезнь был введен Е. Аркиным в 1901 г.
- А. Landsteiner доказана антигенность простых химических соединений, тем самым подтверждено единство механизмов реагирования организма на вещества небелковой природы
- Обоснование нозологической очерченности лекарственной болезни (Е.М. Тареев, 1956)
- Дальнейшее развитие учения о лекарственной болезни (Г.Маждраков, В. Насонова, Э. Солошенко)



Лекарственная болезнь – вид лекарственной аллергии

- ❖ Термин «лекарственная аллергия» применим только по отношению к тем реакциям, в основе которых лежат иммунологические механизмы
- ❖ Их развитие непредсказуемо и не связано с фармакологическими эффектами ЛС
- ❖ Большинство случаев побочного действия ЛС имеют неаллергическую природу
- ❖ Аллергические реакции на ЛС встречаются у незначительного числа лиц, получающих конкретное ЛС, и составляют лишь 6-10 % из всех наблюдаемых побочных эффектов
- ❖ Риск сенсibilизации для большинства ЛС составляет 1-3 %
- ❖ Аллергию на одно или более ЛС выявляют примерно у 5 % взрослых, однако предполагают у себя аллергию к ЛС до 15 % пациентов



Причины возникновения лекарственной болезни

➤ **Бесконтрольное применение ЛС**

➤ **Полипрагмазия**

Частота медикаментозных осложнений пропорциональна количеству одновременно принимаемых лекарственных средств:

- 4 препарата – 3 % пациентов

- 8 препаратов – 10 % пациентов

- 16 препаратов – 40 % пациентов

➤ **Нарушения иммунологической реактивности**

➤ **Генетическая предрасположенность**

Полипрагмазия !

- ❖ У 96 % больных назначение антибиотиков было недостаточно обоснованным (Я. Д. Бондаренко. 1977 г.)
- ❖ У 88,3 % больных появление признаков лекарственной болезни при повторных курсах лечения и только у 11,7 % — при однократных (Ю. Л. Милевская. 1971 г.)
- ❖ из 78 наблюдаемых больных с проявлением лекарственной аллергии у 37 (45,5 %) выявил в анамнезе многократные курсы пенициллина, у 15 (19,2 %) — 2-кратные, у 18 (23,1 %) — однократные, и только 8 больных (10,26 %) лечение пенициллином в прошлом отрицали (Ю. П. Бородин. 1971 г.) .

Полипрагмазия !

- ❖ При лечении сульфаниламидами аллергические осложнения возникают у 5 % больных при первичном применении и у 11 % — при повторном (А. Vaidya. 1976 г.).
- ❖ к повышенной сенсibilизации приводит контакт с препаратами у сотрудников производственных цехов лекарственных средств и лечебных учреждений (Дражневская Л. Д., Рудык Б. П., 1978 г.)

Кроме того: у 81,2 % рабочих производства стрептомицина, 75,9 % — тетрациклина и 92,1 % — пенициллина выявлен дисбактериоз кишечника. Более чем у 1/2 из них дисбактериоз сопровождался дисфункцией кишечника (Ф. Л. Вильшанская, Г. В. Штейнберг. 1975 г.).

Отрицательное влияние контакта с аэрозолем антибиотиков выразилось также в значительном обсеменении зева, носа, глаз, влагалища грибами рода Candida.



Полипрагмазия !

Клинический пример:

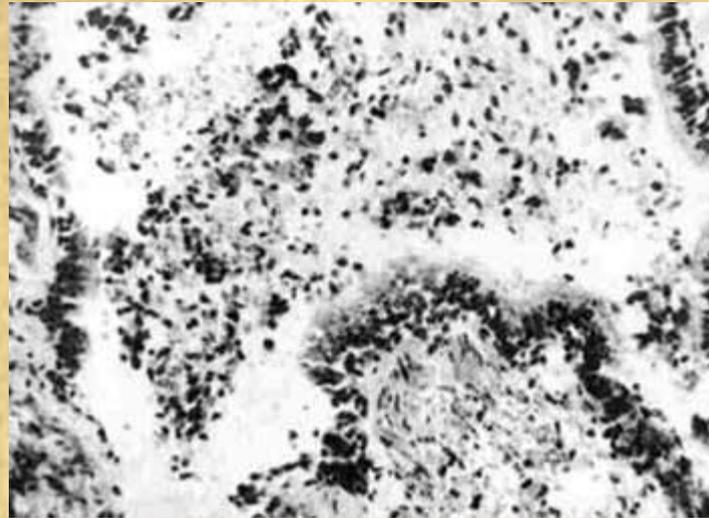
Больной Г., 40 лет, на протяжении нескольких лет получил 8 повторных курсов лечения пенициллином, в по поводу острых респираторных вирусных заболеваний и ангин с рецидивирующими паратонзиллярными абсцессами.

Во время последнего курса пенициллинотерапии: развился анафилактический шок, больной погиб.

При гистологическом исследовании внутренних органов: отмечена острая аллергическая реакция по типу гиперчувствительности немедленного типа (что подтвердило диагноз анафилактического шока в ответ на очередное внутримышечное введение пенициллина).

Полипрагмазия !

*Гистологические препараты больного Г.
(40 лет, анафилактический шок на введение
пенициллина)*



*Легкое — обилие спущенного эпителия в просвете
спазмированного бронха. Окраска гематоксилином и
эозином. X 250.*

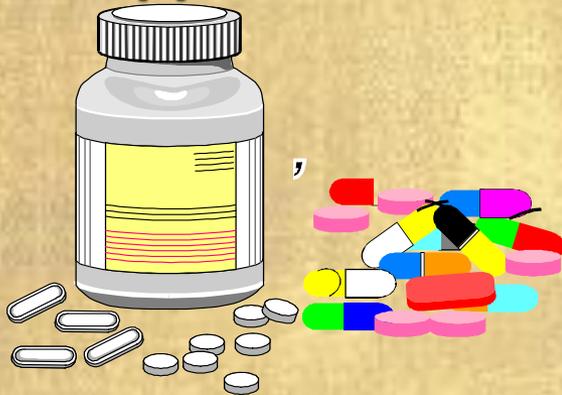
Всегда ли оправдано применение лекарственных средств?

Наблюдения с использованием плацебо

У 60 % больных проходит головная боль

У 40 % больных купируются приступы бронхиальной астмы

«Медикаментозный человек» - не переносит от одного до нескольких лекарственных препаратов



ЛС наиболее часто вызывающие лекарственную болезнь



Отягощенный аллергологический анамнез встречается в 50 % случаев



Патогенез ЛБ

Большинство ЛС – простые химические соединения, являющиеся **гаптенами**

Гаптены – неполноценные антигены

ЛС (гаптен) + белок = комплексный конъюгированный антиген \Rightarrow **сенсibilизация**

Повторное введение ЛС \Rightarrow **аллергическая реакция**, одной из клинических форм которой является лекарственная болезнь



Патогенез ЛБ

Общие антигенные участки у разных ЛС –
общие или перекрестнореагирующие детерминанты

| Препарат | Детерминанта | Риск развития ЛБ |
|------------|------------------------------|---|
| Пенициллин | β -лактамное кольцо | β -лактамные антибиотики (цефалоспорины, монобактамы) |
| Новокаин | фениламин | Парааминосалициловая кислота |
| Диакарб | бензол-сульфонамидная группа | Пероральные гипогликемические средства (бутамид, букарбан), гипотиазид, фуросемид |
| Аминазин | фенотиазиновая группа | Пипольфен, Этмозин, Нанахлозин |

Стрептомицин – Аминогликозиды
Витамин В₁ – Кокарбоксилаза
Эуфиллин – Супрастин

Закономерное следствие – поливалентная аллергия



Клинические проявления ЛБ

Высокий полиморфизм, обусловленный типом аллергической реакции (АР)

| | | |
|---------------------------------------|---|------------------------------------|
| I тип АР (реагиновый) | → | 30-40 % |
| II тип АР (цитотоксический) | → | встречается очень редко |
| III тип АР (иммунокомплексный) | → | 3-5 % |
| IV тип АР (ГЗТ) | → | 50-60 % |

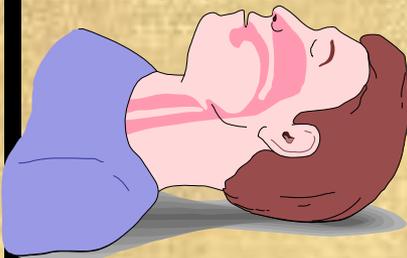
Клиническая классификация ЛБ

I. Острые формы



Анафилактический шок
Бронхиальная астма
Острая геморрагическая анемия
Отек Квинке
Вазомоторный ринит

II. Затяжные формы



Сывороточная болезнь
Лекарственные васкулиты
Синдром Стивенса-Джонсона
Синдром Лайелла



Клиническая классификация ЛБ

- ❖ **Легкая форма** - (зуд, отек Квинке, крапивница), при которой симптомы исчезают через 3 дня после применения антигистаминных препаратов; средней тяжести (крапивница, экзематозный дерматит, многоформная эритема, лихорадка до 39 °С, поли- или моноартрит, токсико-аллергический миокардит). Симптомы исчезают через 4–5 дней, но требуют назначения ГК в средних дозах 20–40 мг.
- ❖ **Тяжелая форма** - (анафилактический шок, эксфолиативный дерматит, синдром Лайела), поражение внутренних органов (миокардит с расстройствами ритма, нефротический синдром). Все симптомы исчезают через 7—10 дней сочетанного назначения ГК, иммуномодуляторов и антигистаминных препаратов.



Диагностика ЛБ

**Диагностика лекарственной болезни –
тщательно собранный аллергологический
анамнез.**

NB!

Многие пациенты не принимают за лекарства те препараты, которые они используют ежедневно (седативные, слабительные, анальгетики, глазные капли, капли в нос).

Сущность элиминационных проб состоит в отмене абсолютно всех лекарственных препаратов!



Диагностика ЛБ

- ❖ **Кожные аллергические пробы** (в/к, скарификационные, аппликационные) дают резко положительную реакцию с определенными лекарственными аллергенами.
- ❖ **Провокационные пробы** (назальные, ингаляционные, конъюнктивальные).
- ❖ **Базофильный тест**
- ❖ **Реакция гемагглюцинации** заключается в агглютинации сывороткой больного эритроцитов, нагруженных аллергеном.
- ❖ **РБТЛ** (реакция бласттрансформации лимфоцитов) используется для диагностики аллергической реакции замедленного типа. (Лимфоциты больного смешивают с возможным аллергеном. После многодневной инкубации оценивают степень трансформации лимфоцитов по критериям морфологии или по синтезу ДНК или РНК с использованием изотопной метки Лайела и др.)



Лечение лекарственной болезни

- ❖ Режим постельный;
- ❖ Диета не раздражающая, с достаточным введением жидкости;
- ❖ Отмена приема всех медикаментов;
- ❖ Десенсибилизирующая терапия (хлористый кальций, антигистаминные средства, кальций, глюкокорти-коиды);
Специфическая гипосенсибилизация малоэффективна; не проводится при панцитопении;
- ❖ Симптоматическая терапия.
- ❖ Лечение анафилактического шока.



Лечение анафилактического шока

- ❖ 1. П/к ввести 0,5–1 мл 0,1 %-ного раствора адреналина.
- ❖ 2. Предупреждение аспирации рвотных масс.
- ❖ 3. В/в ввести 10,0 мл 10 %-ного раствора хлористого Са или в/к 10,0 мл 10 %-ного раствора глюконата Са.
- ❖ 4. В/в струйно, потом капельно 300–500 мл 5%-ного раствора глюкозы или физраствора + 0,5–1 мл 0,1 %-ного раствора адреналина или 1,0 мл 1%-ного раствора мезатона с ГК.
- ❖ 5. При бронхоспазме – 10 мл 2,4 %-ного раствора эуфиллина, новокаиновая блокада.
- ❖ 6. При отеке гортани – трахеостомия, увлажненный кислород
- ❖ 7. Антигистаминные средства (супрастин 2 %-ный – 2,0, тавегил 0,1 %-ный – 1,0, димедрол 1 %-ный – 1,0).
- ❖ 8. Сердечные гликозиды.
- ❖ 9. При анафилактическом шоке пенициллиновой этиологии – до 1 млн. ЕД пенициллиназы, повторно – через 6–8 ч.
- ❖ 10. Реанимация (искусственная вентиляция легких, закрытый массаж сердца при прекращении дыхательной и сердечной деятельности).



Dermatatis medicamentosa



Национальний фармацевтичний університет
Кафедра клінічної фармакології с
фармацевтичної опекой

Dermatitis



Кожные проявления лекарственной болезни

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Лекарственная токсикодермия
(сульфаниламиды)

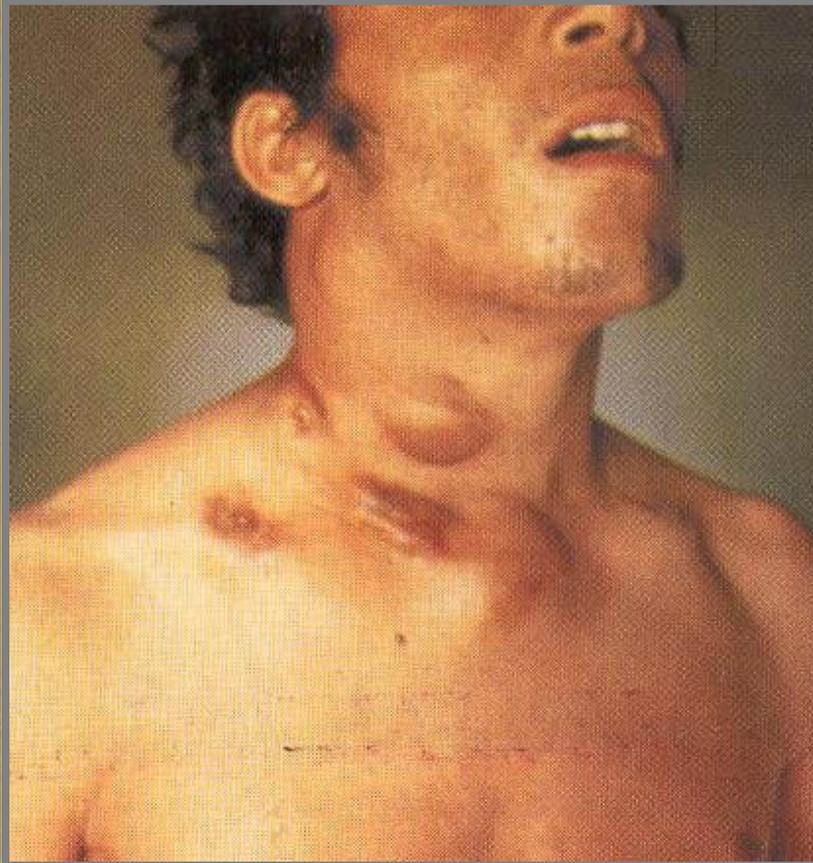
Кожные проявления лекарственной болезни



Лекарственная токсикодермия
(пенициллин)

Кожные проявления лекарственной болезни

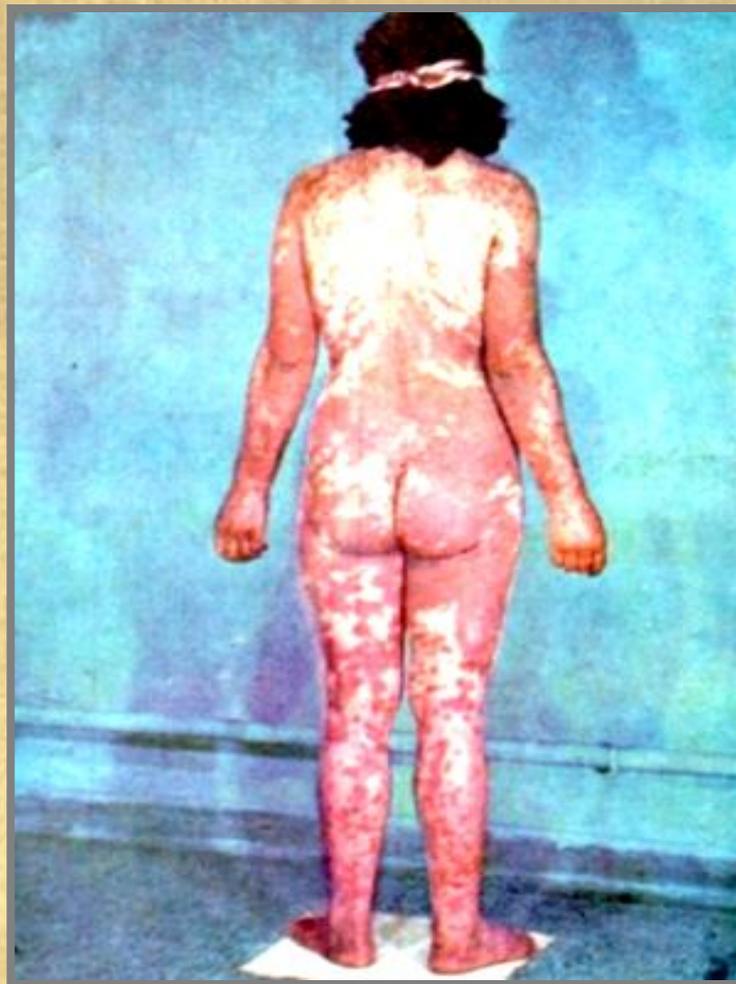
Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Фиксированная эритема
(ацетилсалициловая кислота)

Кожные проявления лекарственной болезни

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Синдром Стивенса-Джонсона
(сульфаниламиды)

Синдром Лайелла

СА и антибиотики –
пенициллины, тетра-
циклины, эритромицин

Противосудорожные
и психотропные
средства – фентоин
карбамазепин,
фенобарбитал

НПВС –
бутадион,
анальгин,
салицилаты

Противотуберкулезные
препараты – изониазид

Другие ЛС – витамины,
сыворотки, рентген-
контрастные средства

40-50 %

10-15 %

5-10 %

3-5 %

Синдром Лайелла



Синдром Лайелла

Предрасполагающие факторы

1. Лекарственная аллергия в анамнезе
2. Генетический дефицит системы детоксикации лекарственных метаболитов
3. Полисенсibilизация лекарственными и инфекционными антигенами
4. Синдром Стивенса-Джонсона

Возрастные группы риска

- *дети*
- *взрослые молодого и среднего возраста*

Синдром Лайелла

Патогенез



Этиологический фактор – (ЛС)

Связывание протеина
эпидермиса
лекарственными
метаболитами

Гиперергическая
реакция типа феномена
Шварцмана

Развитие реакции
«трансплантат против
хозяина»

- Активизация протеолиза – эндогенная интоксикация
- Снижение детоксикационной функции организма
- Нарушение водно-электролитного баланса

Синдром Лайелла

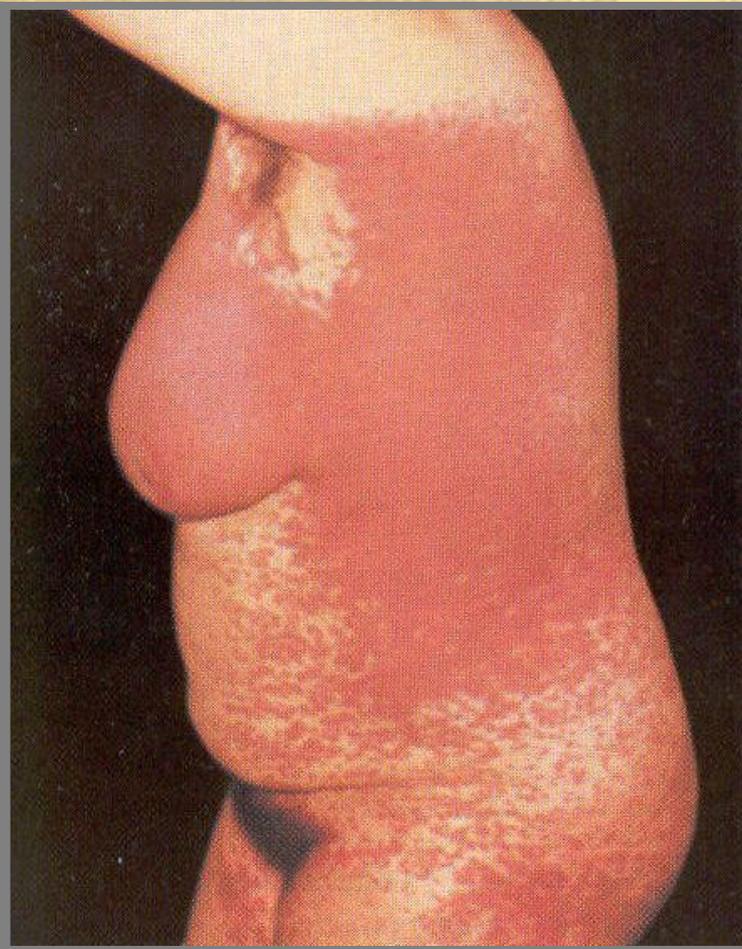
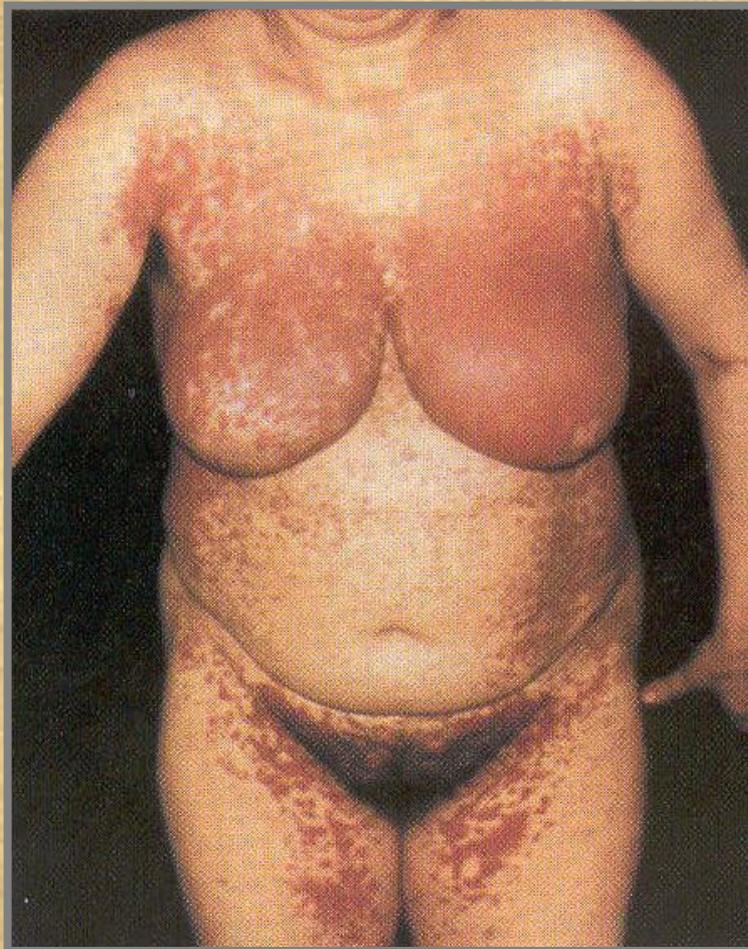
Клиническая картина



Летальность – 25-75 %

Кожные проявления лекарственной болезни

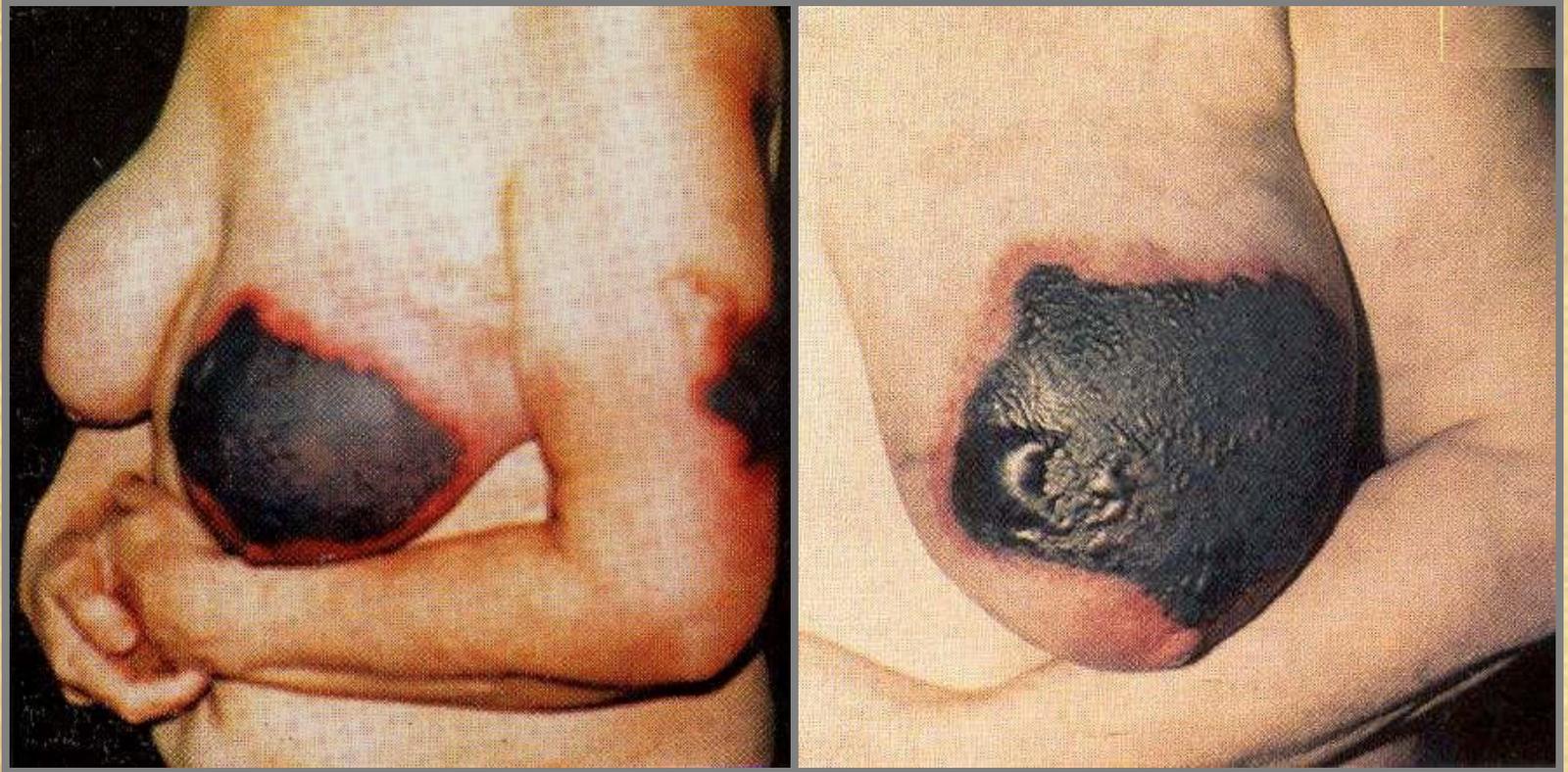
Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Синдром Лайелла

Кожные проявления лекарственной болезни

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Синдром Лайелла

Кожные проявления лекарственной болезни

Национальный фармацевтический университет
Кафедра клинической фармакологии с
фармацевтической опекой



Синдром Лайелла



Синдром Лайелла

Принципы лечения

1. Ранняя госпитализация в реанимационное отделение
летальность до 30 %
2. Экстракорпоральная гемосорбция
снижение эндотоксикоза (2-3- сеанса)
3. Плазмофорез
детоксикация, улучшение иммунного статуса (2-3 сеанса)
4. Массивные внутривенные инфузии
коррекция водно-электролитного баланса, детоксикация
5. Ингибиторы протеолитических ферментов
снижение интенсивности протеолиза
6. Кортикостероиды
мощное противовоспалительное и
иммуномодулирующее действие
7. Антибиотики
профилактика и лечение вторичной инфекции
8. Средства для наружного применения (мази, аэрозоли)
противомикробное и репаративное действие



Профилактика ЛБ

- Не назначать ЛС без 100 % уверенности в их необходимости (кроме лечения «ex juvantibus»)
- Не допускать полипрагмазии
- Назначение ЛС должно базироваться на тщательно собранном лекарственном анамнезе
- Остерегаться попадания в порочный круг «каскада назначений»
- Не допускать ангажированности фармацевтическими компаниями и парафармацевтическим сетевым маркетингом: единственное «мерило» назначения ЛС – профессиональная убежденность
- Активно привлекать к решению вопросов безопасности ЛС нового специалиста – клинического провизора

**“Если препарат не может причинить
некоторого вреда, маловероятно,
что он способен принести
значительную пользу”**

**“Есть больные, которым нельзя помочь,
но нет таких больных, которым нельзя
навредить”**

E.C. Lambert



Рекомендуемая литература

❖ Основная

- Державний формуляр лікарських засобів. Вип. четвертий. — К. 2012. — 1159 с.
- Клінічна фармакологія: підруч. для студ. вищ. навч. закл. У 2 т. / С.В. Нальотов, І.А. Зупанець, Т.Д. Бахтєєва [та ін.]; за ред. І.А. Зупанця. — Х.: Вид-во НФаУ : Золоті сторінки, 2007. — Т.1. — 348 с.; Т.2. — 312 с.
- Клінічна фармакологія : підручник / за ред. О.Я. Бабака, О.М. Біловола, І.С. Чекмана. — 2-ге вид. К.: Медицина, 2010. — 774 с.
- Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підруч. для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С. Сахарова та ін.; за ред. В.П. Черних, І.А. Зупанця. — Х.: НФаУ: Золоті сторінки, 2011. — 704с.
- Компендиум 2011 — лекарственные препараты / под ред. В.Н. Коваленко, А.П. Викторова. — Киев: МОРИОН, 2011. — 2224 с.
- Лекарственные препараты Украины / М-во здравоохранения Украины, Нац. фармац. ун-т ; авт. кол. : А.Н. Беловол, В.А. Георгиянц, О.М. Гладченко и др.; под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца. — Харьков : Изд-во НФаУ : Золотые страницы, 2005. — 512 с.
- Наказ МОЗ України та АМН України № 102/18 від 19.02.2009 р. «Про затвердження Уніфікованої методики з розробки клінічних настанов, медичних стандартів, уніфікованих клінічних протоколів медичної допомоги, локальних протоколів медичної допомоги (клінічних маршрутів пацієнтів) на засадах доказової медицини (частина перша)».
- Наказ МОЗ № 284 від 16.05.2011 р. «Про затвердження протоколів провізора (фармацевта) при відпуску безрецептурних лікарських засобів».
- Наказ МОЗ № 529 «Про створення формулярної системи забезпечення лікарськими засобами закладів охорони здоров'я» від 22.07.2009.
- Накази МОЗ України, База стандартів медичної допомоги в Україні, http://www.moz.gov.ua/ua/portal/register_standardsofmedicalaid/
- Опіка пацієнта в практиці врача и провизора. Руководство по применению лекарственных средств: пособие / под ред. И.А.Зупанца, В.П. Черных. — К.: Украинский медицинский вестник, 2011. — 480с.
- Основы клинической медицины: симптомы и синдромы в практической фармации : учеб. пособие // И.А. Зупанец, С.Б. Попов, Ю.С. Рудык и др.; под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца. — Х. : Золотые страницы, 2011. — С. 115–122.



Рекомендуемая литература

- ОТС™: ответственное самолечение / Под ред. И.А. Зупанца, И.С. Чекмана.—6-е изд., перераб. и доп.— Киев: Фармацевт Практик, 2010. — С. 8–11.
- Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний: рук. для практикующих врачей / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина, Т.В. Латышева и др.; под общ. ред. Р.М. Хаитова. — М.: Литтера, 2004. — 874 с.
- Сайт "Державний реєстр лікарських засобів України" – <http://www.driz.kiev.ua/>
- Фармацевтическая опека : атлас / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др.; под ред. И.А. Зупанца, В.П. Черныха. — 2-е изд., перераб. — Киев : Фармацевт Практик, 2007. — С. 7–10, 103–106.
- Фармацевтическая опека : курс лекций для провизоров и семейных врачей / И.А. Зупанец, В.П. Черных, С.Б. Попов и др.; под ред. В.П. Черных, И.А. Зупанца. — Харьков : Фармитэк, 2006. — С. 409–429.
- ❖ **Додаткова**
- Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В., Зупанец И.А. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. – Х.: Мегаполис, 2002. – 784 с.
- Клиническая фармакология : учеб. / под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 1056 с.
- Клиническая фармакология / Э. Бегг; Пер. с англ. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2004. – 104 с.
- Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. – С.-Пб.: Фолиант, 2002.–520 с.
- Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леновой. М.: Бионика, 2002.– 254 с.
- Передерий В.Г., Ткач С.М. Основы внутренней медицины. В 3-х томах / Учебник для студентов высших медицинских учебных заведений. – К., 2010. – 1304 с. (Т. 3).
- Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания: Рук. для практикующих врачей /// А.Г. Чучалин, С.Н. Авдеев, В.В. Архипов, С.Л. Бабак и др.; Под общ. ред. А.Г. Чучалина. — М. : Литтера, 2004. — 874 с. — (Рациональная фармакотерапия: Сер. рук. для практикующих врачей; Т. 5).
- Скрипкин Ю.К. Кожные и венерические болезни / Ю.К. Скрипкин. — М. : Триада-Х, 2000. — С. 303–307, 320–324, 410–416.
- Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств /Под ред. И.М. Перцева, И.А. Зупанца. – Х.: Изд-во НФАУ, 1999. – Т.1. – 464 с.; Т.2. – 448 с.