

Л.Д. Калюжная

Национальная медицинская академия последипломного образования
имени П.Л. Шупика, Киев

Токсические реакции кожи

Кожа является самой распространенной мишенью лекарственных реакций, возможно, по причине их легкого определения. Приблизительно 90 % относятся к лекарственной гиперчувствительности. Лекарственные высыпания вызваны системными препаратами. Большинство лекарств могут индуцировать эритематозные сыпи почти у 1 % пациентов. Клинические проявления лекарственных высыпаний имеют значительную вариабельность. Полипрагмазия утяжеляет риск лекарственных проблем и ухудшает состояние здоровья.

Ключевые слова

Лекарственно-индуцированные высыпания, лекарственная гиперчувствительность, полипрагмазия.

В последние годы появилась проблема, скорее всего отражающая некоторыестораживающие стороны современной медицины и, как ни странно, позитивное развитие фармацевтических направлений. И действительно, непрерывное совершенствование медикаментозных направлений позволило справиться с тяжелыми недугами, перейти к клиническим протоколам, опирающимся на доказательную медицину. Но, кроме того, речь идет и о беспрерывном расширении арсенала медикаментов, о самолечении, об отсутствии настороженности врачей, о полипрагмазии. Эти стороны прогресса в медицинской науке, естественно, повлекли за собой и неприятные осложнения в виде лекарственных токсических реакций. Наряду с реакциями со стороны внутренних органов и систем заметно выросло количество токсических реакций кожи разной степени тяжести. Именно проявления на коже первыми заставляют обращать внимание на достаточно новую проблему и искать пути предотвращения и лечения этих реакций.

Клинические проявления лекарственных высыпаний имеют широкий диапазон. Так, у 1–3 % употреблявших лекарства наблюдается проходящая доброкачественная эритема, возникающая на 6–9-е сутки после приема медикамента, а у 1/10 000 – тяжелые формы [11, 12]. Порой установление диагноза токсического поражения кожи представляет трудности. Клиницисту важно при диагностическом определении установить категорию тяжести кожных реакций, раз-

личить тип реакции и даже определить возможный прогноз смертности.

По современной номенклатуре токсических поражений кожи выделяют (с использованием аббревиатуры) следующие клинические варианты:

- SCAR (severe cutaneous adverse reactions) – тяжелые кожные нежелательные реакции;
- BFDE (bullous fixed drug eruptions) – буллезные фиксированные лекарственные высыпания;
- AGEP (acute generalized exantematous pustulosis) – острый генерализованный экзематозный пустулез;
- DRESS (drug reactions with eosinophilia and systemic symptoms) – лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами;
- SJS (Stevens–Johnson syndrome) – Стивенса–Джонсона синдром;
- TEN (toxic epidermal necrolysis) – токсический эпидермальный некролиз.

Некоторые формы токсических кожных реакций настолько прогностически сложны, что могут завершаться летальным исходом даже вне зависимости от предпринимаемых мер. Так, сравнительная оценка прогноза смертности составляет: при FDE – 0 %, при AGEP – 5 %, при DRESS – 10 %, и наивысшая опасность при SJS/TEN – 25 % [10].

Настороженность медиков относительно неожиданной индивидуальной реакции каждого больного не всегда прогнозируема. Появилось много работ, где проводят скрининговую оценку

почти всех групп лекарственных препаратов. Даже в предмаркетинговых испытаниях большинства препаратов уровень кожных реакций на лекарства составляет 0,1–1 % в целом. Лидируют аминопенициллины (5–7 %), антибактериальные сульфаниламиды (3–4 %), противосудорожные средства (5–10 %). Некоторые медикаменты подозрительны относительно всех типов кожных реакций, например, противосудорожные, в основном же медикаменты специфичны в каждом отдельном случае [7, 13]. Достаточно часто причиной лекарственных реакций являются нестероидные противовоспалительные средства и ангиотензин-превращающие энзимы.

Согласно статистическим данным, только от побочных эффектов применения медикаментозных средств в мире ежегодно страдает 1 млн человек, причем в 180 тыс. случаев именно негативное побочное действие лекарств является непосредственной причиной летального исхода.

Наиболее популярные лекарственные средства, назначаемые детям в амбулаторных условиях: антибиотики – 74 %, антигистаминные – 74 %, иммунотерапия – 52 %, витамины – 42 %, ноотропы – 39 %, пробиотики – 30 %, НПВС – 22 %, уросептики – 17 %, сорбенты – 13 %, муколитики – 12 % [8].

Гетерогенность кожных высыпаний достаточно разнообразна и имеет свои особенности по скорости возникновения и тяжести клинической картины.

Обычные лекарственные реакции составляют 90 % всех кожных лекарственных реакций. Появляются они между 4 и 14-ми сутками после начала лечения и даже на 1–2-е сутки после прекращения («высыпания 9-го дня»). Часто именно эту клинику оценивают как многоформную экссудативную эритему (МЭЭ) (рис. 1). И по сегодняшний день продолжается дискуссия относительно оценки МЭЭ как первого этапа последующей трансформации процесса в синдром Стивенса–Джонсона. Это мнение нельзя игнорировать, оставляя право за врачом сохранять напряженность оценки при тяжелых формах МЭЭ и использовать более активную терапию.

Уртикарии, ангиоотек, анафилаксия. Клиницисты знают, что уртикарии и ангиоэдема нередко ассоциированы в 50 % случаев. Настораживают данные, что за 1 год при этой клинике наблюдают 80–100 случаев анафилаксии (на 1 млн больных с этим диагнозом).

Острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) характеризуется повышением температуры и пустулезной сыпью. Клинически на коже отмечаются высыпания в виде нефолликулярных пустул на фоне эритемы

и отека. Отеку свойственно локализоваться на лице и руках. Кроме того, нередко у больных отмечают наличие пурпур, везикул, пузырей, высыпания на слизистых оболочках (рис. 2, 3). Высыпания обычно появляются через 2 сут после приема лекарства, а спонтанное разрешение наступает через 15 сут. По нашим наблюдениям, участились пурпурозные высыпания при достаточно частом назначении антикоагулянтов, что не может не тревожить клинициста относительно сопутствующих системных реакций.

DRESS-гиперчувствительность. Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами встречается в пропорции 1 : 10 000 случаев с применением противосудорожных лекарств и сульфаниламидов. Летальность при DRESS-гиперчувствительности составляет 10 %. Клинические проявления начинаются через 2–6 нед после первого применения лекарства, которое и окажется при подробном анализе конкретным триггерным фактором. Типичны для DRESS-гиперчувствительности тяжелые полиморфные высыпания (эритема, уртикарии, геморрагии, пузыри), лимфаденопатия, лихорадка, гематологические расстройства (рис. 4). Висцеральные расстройства при этом разнообразны и тяжелы: гепатит, артралгия, легочные инфильтраты, нефрит.

Фиксированные лекарственные высыпания. Чаше других токсических поражений кожи в практике дерматолога встречаются именно фиксированные токсические высыпания. Они могут появляться до 2 сут после приема лекарства. Клинически определяют эритематозные бляшки (может быть в центре пузырь). Могут поражаться слизистые оболочки (губы, половые органы). Через несколько суток остается поствоспалительная пигментация (рис. 5). Не наблюдаются эрозии на слизистых оболочках и конституциональные симптомы. Чаше такая клиническая картина развивается после приема барбитуратов, тетрациклинов, сульфаниламидов, карбамазепина.

Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Частота ССД и ТЭН составляет 1–2 случая на 1 млн в год. Клинически отмечают высокую температуру тела, системные манифестации в виде гепатита, интестинальных и легочных проявлений. При ССД появляются мелкие пузыри на пятнах пурпурного цвета, обычно на туловище (иногда поражены до 10 % поверхности тела) (рис. 6). При ТЭН – такие же высыпания со сливающимися пузырями, где ведущий признак – симптом Никольского с отторжением более 30 % поверхности кожи. С «высоким риском» связы-



Рис. 1. Больная В., 12 лет. Диагноз: многоформная эксудативная эритема



Рис. 2. Больной С., 14 лет. Диагноз: токсическая эритема (после использования хлорофиллипта, содержащего парацетамол)



Рис. 3. Ребенок К., 3 года. Диагноз: токсическая эритема (после приема двух антибиотиков по поводу бронхита)



Рис. 4. Больная С., 65 лет. Диагноз: DRESS-гиперчувствительность (после приема двух антибиотиков по поводу простуды. Высокая температура, эозинофилия, обширные высыпания)



Рис. 5. Больной Ф., 29 лет. Диагноз: фиксированная эритема (после приема препаратов, содержащих парацетамол и сульфаниламиды)



Рис. 6. Больная Л., 25 лет. Диагноз: синдром Стивенса—Джонсона (после приема антибиотиков и жаропонижающих по поводу ангины)

вают многие медикаменты, поэтому такая реакция является для всех неожиданностью и выявленная причина не обязательно служит для других роковым предупреждением.

Кожные реакции на медикаменты наблюдаются примерно у 3 % госпитализированных. По данным ВОЗ, тяжелые реакции составляют 0,1 %, а фатальные случаи — от 0,1 до 0,3 %. Различают острые и хронические токсические кожные реакции. Диагностические признаки острых кожных реакций разнообразны, могут быть представлены эритематозными кожными высыпаниями, уртикариями и ангиоэдемой, фоточувствительностью, васкулитами, индуцированным антикоагулянтами некрозом кожи и перечисленными выше острым генерализованным экзантематозным пустулезом, DRESS-гиперчувствительностью, фиксированными лекарственными высыпаниями, SJS/TEN. Диагностическими признаками хронических кожных реакций могут быть пигментные изменения, индуцированный медикаментозный пемфигус, лекарственно индуцированный буллезный пемфигOID, лекарственно индуцированная красная волчанка, псевдолимфома, акнеформные высыпания.

Говоря о токсических лекарственных поражениях кожи, нельзя обойти вниманием еще одну «беду» — полипрагмазию. Полипрагмазия — одновременное назначение одному больному, часто неоправданное, более 2 лекарственных препаратов (в Европе — более 5) разного химического состава (на 1 прием или в течение 1 сут) для лечения одного заболевания [5, 14]. По данным Норвегии, в ретроспективном изучении больных, поступивших из дома в больницу, 66 % применяли 5 и более лекарств, 46 % — более 7, 21 % — 10 и более лекарств [14].

В США была проведена объемная работа по изучению полипрагмазии. Обследованная когорта была представлена 587 427 больными в возрасте до 18 лет, что составило 1/5 педиатрических госпитализаций. 90 % детей младше 1 года получали 11 медикаментов, а старше 1 года — 13 медикаментов [8]. По данным других авторов, количество заболеваний (нозологических форм) у ребенка до 1 года жизни — 4–5 форм, до 3 лет — 7–8, к 7 годам — 9–8. В итоге дети до 7 лет всего получают около 18 препаратов [2].

Кроме крайне негативной тенденции клиницистов назначать детям одновременно множество препаратов, «незащищенными» от полипрагмазии оказались пациенты старшего возраста. В Украине 14 % населения — лица пожилого возраста, на них приходится 25–30 % потребля-

емых всех лекарственных форм. А поскольку у 1 пациента старше 60 лет обнаруживают до 4–5 различных заболеваний, увеличивается вероятность взаимодействия препаратов. К тому же к 65 годам клубочковая фильтрация снижается на 30 % (по сравнению с 20-летними), следовательно, в 2–3 раза чаще возможны побочные эффекты [5, 9, 14]. Часто токсичность лекарств приводит к медикаментозному гепатиту (через несколько суток или лет) [3].

В последние годы существенно возросло количество случаев медикаментозных поражений печени. Это объясняется либерализацией доступа населения к лекарственным препаратам безрецептурного отпуска и агрессивной рекламой при отсутствии адекватной информации об их возможном побочном действии. Лекарственное поражение печени является причиной госпитализации 2–5 % пациентов с желтухой и 10–20 % — развития острой печеночной недостаточности [1, 6]. Именно при лечении лекарственных поражений кожи терапевтическое предпочтение отдают различным вариантам детоксикации. Почти все соматические, инфекционные, хирургические и другие заболевания сопровождаются синдромом эндогенной интоксикации. Именно он участвует в формировании клиники различных заболеваний кожи и почти всегда — в реализации токсикодермий.

Среди многочисленной группы гепатопротекторов актуальными являются препараты аминокислот (бетаин, аргинин, орнитин, глутамин, метионин). Они оказывают всестороннее лечебное действие и обладают цитопротекторными, дезинтоксикационными, антиастеническими, энергосберегающими, ангиопротекторными и антиоксидантными свойствами.

Новый отечественный гепатопротектор «Гепаргин» (компания «Фармак») содержит две природные аминокислоты (аргинин и бетаин) и имеет форму раствора для перорального применения. Каждый флакон объемом 10 мл содержит: аргинина цитрата нейтрального 1000 мг, бетаина гидрохлорида 500 мг, бетаина 500 мг. Оказывает выраженное антиастеническое, детоксицирующее, метаболическое, энергосберегающее, общеукрепляющее действие [4, 6].

В организме человека аргинин играет роль субстрата для синтеза азота оксида (NO) — важного фактора, обеспечивающего поддержание сосудистого гомеостаза. NO участвует в регуляции тонуса сосудов, пролиферации и апоптозе клеток сосудистой стенки, а также нормализует окислительно-восстановительные процессы. Бетаин — производное холина, которое выступает в качестве важного донора метильной группы

для превращення гомоцистеїна в метіонін і, можливо, являється єдиним джерелом метильних груп для цього ключового метаболічного шляху в умовах дефіциту кобаламіна або фолієвої кислоти. Широке фармакологічне дієвство амінокислот L-аргініна і

бетаїна, входять до складу «Гепаргіна», дозволяє розглядати його як гепато- і цитопротектор при хронічних захворюваннях печінки.

Фармакодинамічні особливості «Гепаргіна» обґрунтовують його призначення в випадках токсичних реакцій шкіри середньої тяжкості.

Список літератури

1. Звягинцева Т.Д. Роль гепаргіна в ліченні хронічних захворювань печінки // *Участковий лікар*.— 2015.— № 4.— С. 4–7.
2. Ключников С.О. Поліпрагмазія: шляхи рішення проблеми // *Детські інфекції*.— 2014.— № 4.— С. 36–41.
3. Коваленко Е.Ю. Необхідність урахування вікових особливостей призначення лікарських засобів в медичній практиці // *Вісник проблем біології і медицини*.— 2014.— № 2 (140).— С. 131–135.
4. Ошівалова О.О. Сучасна детоксикація при хронічних дерматозах // *Здоров'я України*.— 2015.— № 2 (351).— С. 1–2.
5. Сычев Д.А., Сосновский Е.Е., Орехов Р.Е., Бордовский С.П. Методи боротьби з поліпрагмазією у пацієнтів пожилого і стареческого віку // *Сибірське медичне огляд*.— 2016.— № 2.— С. 13–21.
6. Харченко Н.В., Анохіна Г.А., Харченко В.В. Корекція метаболічних та гемодинамічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки // *Український медичний вісник/Therapia*.— 2017.— № 5.— С. 44–46.
7. Criado P.R., Avancini J.M., Criado R.P.J., Santi C.G. Drug reactions with eosinophilia and systemic syndromes (DRESS)/drug induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a review of current concepts // *Ann. Bras. Dermatol.*— 2012.— N 87 (3).— P. 435–449.
8. Feudtner C., Dai D., Hoxem K.R., Luan X., Mrtjian T.A. Prevalence of polypharmacy exposure among hospitalized children in the United States // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*— 2012.— N 1 (166).— P. 9–16.
9. Hajjar E.R., Cafiero A.C., Hanlon J.T. Polypharmacy in elderly patients // *Am. J. Geriatr. Pharmacotherapy*.— 2007.— N 5 (4).— P. 341–351.
10. Mockenhaupt M. Severe drug induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy.— *JDDG*.— 2008.— N 7.— P. 142–162.
11. Naresawa G. Drug-induced skin reactions // *Japan Med. Assoc. J.*— 2006.— N 49 (2).— P. 47–48.
12. Roujeau J.C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity // *Toxicology*.— 2005.— N 209.— P. 123–129.
13. Valeyrie-Allanore L., Sasset B., Roujeau J.C. Drug-induced skin, nail and hair disorders // *Acis Data Information BV*.— 2007.— N 30 (11).— P. 1012–1028.
14. Viktil K.K., Blix H.S., Moger T.A., Reikvam A. Polypharmacy as commonly defined is indication of limited value in the assessment of drug-related problems // *Br. J. Clin. Pharmacol.*— 2006.— N 63 (2).— P. 187–195.

Л.Д. Калюжна

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Токсичні реакції шкіри

Шкіра є найпоширенішою цілью медикаментозних реакцій, можливо, з причини їхнього легкого визначення. До 90 % виявів належать до медикаментозної гіперчутливості. Медикаментозні висипання спричинені системними препаратами. Більшість ліків можуть індукувати еритематозні висипи майже у 1 % хворих. Клінічні прояви медикаментозної висипки мають значну варіабельність. Поліпрагмазія обтяжує ризик медикаментозних проблем та погіршує стан здоров'я.

Ключові слова: медикаментозно-індукована висипка, медикаментозна гіперчутливість, поліпрагмазія.

L.D. Kaliuzhna

P.L. Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

Toxic reactions of skin

Skin is the most frequent target of drug reactions, possibly due to their easy identification. Up to 90 % of the symptoms are related to drug hypersensitivity. Medicinal rashes are caused by systemic drugs. Most drugs can induce erythematous rashes in almost 1 % of patients. Clinical manifestations of drug eruptions have a significant variability. Polypragmasy aggravates the risk of medical problems and worsens health.

Key words: drug-induced eruptions, drug hypersensitivity, polypragmasy. □

Дані про автора:

Калюжна Лідія Денисівна, д. мед. н., проф. кафедри дерматовенерології
04295, м. Київ, вул. Богатирська, 32
Тел. (044) 413-53-52
E-mail: derma-nmapo@ukr.net