

© О. А. Романова, 2015 г.
УДК 615.099:615.065

О. Л. Романова

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТОКСИКО- ДЕРМИЯ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова

«Лекарственная болезнь» — понятие, объединяющее широкий круг патологических эффектов лекарственных средств (ЛС), как правило, не зависящих от дозы, которые возникают при их применении с терапевтической целью. Побочные действия лекарственных средств могут быть разнообразными, отличаясь фармакологическими и патогенетическими механизмами развития, а также могут иметь различные последствия. По мнению ряда авторов, эти состояния более правильно называть нежелательными реакциями организма на лекарственные средства [4, 5, 7, 10].

Побочное действие — реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации (Федеральный закон от 12 апреля 2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»).

Нежелательная реакция — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата (п. 50.1 введен Федеральным законом от 22 декабря 2014 г. № 429-ФЗ).

С лекарственной болезнью сталкиваются врачи абсолютно всех специальностей и лечебных учреждений любого профиля (терапевтического, хирургического, гинекологического, стоматологического). Увеличение риска возникновения нежелательных побочных реакций связано с ростом числа лекарственных средств, применения некачественных и фальсифицированных препаратов. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения проводится Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. Одной из основополагающих классификаций, используемой в системе фармаконадзора в России, является разделение побочных реакций по механизму развития, что позволяет дифференцировать рациональное и нерациональное использование препаратов, дозозависимые и дозо-

независимые побочные реакции (тип А — дозозависимые реакции; тип В — индивидуальные реакции пациента в ответ на применение лекарства; тип С — статистические нежелательные эффекты). Росту медикаментозных осложнений также способствует широко распространенное самолечение, прием одновременно нескольких лекарственных препаратов без учета их возможного взаимодействия в организме [1, 2].

Лекарственная токсидермия представляет собой один из вариантов или симптомов лекарственной болезни с многообразными поражениями кожи, слизистых оболочек, нервной и сосудистой систем, внутренних органов и составляет до 20 % всех лекарственных осложнений. По современным представлениям, в патогенезе лекарственной болезни сочетаются аллергический и токсический компоненты. Предсказать заранее развитие токсико-аллергической реакции у конкретного больного невозможно. Аллергическое повреждение кожи происходит через иммунологические механизмы (Т- и В-иммунитет) по типу аллергических реакций замедленного и немедленного типа со специфическим профилем цитокинов (ФНО- α ; интерликинов IL4, IL6, IL10, IL19, IL20, IL21, IL24, IL25 и др.) [3, 5, 7, 10]. Токсический механизм развития токсидермий, как правило, обусловлен побочным действием лекарственных препаратов на мембраны клеток организма, приводящим к выбросу биологически активных веществ (цитокинов, ферментов, гистамина, ацетилхолина). В развитии токсидермий выделяют также метаболические нарушения, кумуляцию, передозировку, медикаментозный синергизм при одновременном назначении нескольких лекарственных препаратов [3, 5, 7].

Клинические проявления при токсидермиях отличаются чрезвычайным разнообразием и полиморфизмом (истинным и ложным). Токсидермии могут проявляться любыми типами первичных высыпаний (пятна, папулы, волдыри, пузыри и др.), кроме буторков. Симптоматика токсидермий неспецифична. Одно и то же химическое вещество может вызывать даже у одного и того же человека различные клинические проявления, и в то же время одинаковые высыпания могут быть связаны с влиянием разных химических веществ [1, 2, 8].

Самой частой формой лекарственной токсидермии (95 % кожных реакций) является *лекарственная сыпь* (синонимы: *eruptio medicamentosa*, токсическая экзантема), для которой характерны пятнисто-папулезные высыпания, напоминающие коревую сыпь. Высыпания преимущественно локализуются на туловище и конечностях, могут поражаться ладони и подошвы. Пятна или папулы ярко-красного цвета, диаметром от нескольких миллиметров до 1 см. По мере разрешения высы-

пания приобретают коричневатый или лиловый оттенок. Высыпания сопровождаются зудом и лихорадкой. Иногда отмечается геморрагическая сыпь на голенях и стопах, а при сопутствующей тромбоцитопении — пальпируемая пурпура (как при геморрагическом васкулите). У сенсibilизированных больных сыпь возникает через 2–3-е суток после начала приема лекарственного препарата. У несенсибилизированных больных сыпь, как правило, чаще всего возникает на 9-е сутки. Лекарственная сыпь может появиться как во время лечения, так и после его окончания (с 1-х по 21-е сутки от начала лечения). Реакция на пенициллин может наблюдаться через 2 недели и более после его отмены. Если препарат не был отменен, у больных может развиваться *эксфолиативная эритродермия* [6, 8, 9].

Фиксированная токсидермия чаще вызывается тетрациклиновыми антибиотиками, сульфаниламидами. Через несколько часов после приема препарата (через 30 мин — 8 ч) появляется четко очерченное круглое или овальное отечное пятно диаметром от нескольких миллиметров до 10–20 см, ярко-красного, которое со временем становится темно-красного или фиолетового цвета. В центре пятна возможно образование пузыря и эрозии. Высыпания держатся во время приема препарата и регрессируют через несколько суток или недель после его отмены, оставляя после себя стойкую поствоспалительную гиперпигментацию. Больные обычно жалуются на реци-

дивирующие однотипные высыпания на одном и том же месте.

Острая узловатая эритема представляет собой узловатый аллергический васкулит с поражением сосудов гиподермы, развивающийся на фоне приема сульфаниламидов, препаратов йода, брома, мышьяка, салицилатов, вакцин и др. В области передненаружной поверхности голеней быстро развиваются симметричные болезненные ярко-розовые горячие узлы от 1 до 4–6 см в диаметре с перифокальным отеком, болезненные при пальпации и в покое. Кожа над ними меняет окраску на синюшную, затем желтовато-зеленоватую. Через 2–3 недели узлы бесследно исчезают. Может сохраняться пигментация. Развитию заболевания могут предшествовать продромальные явления [6, 8].

Лекарственные дисхромии. Лекарственные препараты могут стимулировать продукцию меланина меланоцитами, либо откладываются в коже, приводя к изменению ее цвета [6, 8].

Клинические проявления лекарственных дисхромий приведены в таблице.

Варфариновый некроз развивается чаще у женщин через 3–10 суток после начала лечения непрямыми антикоагулянтами. Наиболее высок риск при наследственном дефиците протейна-С (витамин-К-зависимого противосвертывающего белка). Сначала появляется красная плотная бляшка с четкими границами, которая быстро превращается в четко очерченный участок некроза лилового, фиолетового, иссиня-черного цвета. На пораженной

Клинические проявления лекарственных дисхромий

Лекарственное средство	Клинические проявления
Амиодарон (антиаритмический препарат)	Цвет кожи открытых участков (лица, рук) сначала становится темно-красным, затем серо-синим. Фотосенсибилизация исчезает через 12–24 месяца после отмены
Миноциклин	Коричневый пигмент, содержащий железо, накапливаясь в гистиоцитах дермы, меняет цвет кожи разгибательной поверхности ног, лодыжек, тыльной поверхности стоп; лица, особенно вокруг глаз; в области рубцов; твердом небе на серо-синий. Также изменяется цвет зубов и ногтей пластинок
Блеомицин	Цвет кожи спины, локтей, кожи над мелкими суставами и ногтей пластинок становится желто-коричневым, коричневым, черным; на месте расчесов появляются параллельные гиперпигментированные полосы, напоминающие шрамы от ударов хлыстом
Циклофосфамид (противоопухолевый препарат)	На коже локтей и ладоней появляются отдельные пятна или сплошная гиперпигментация коричневого цвета
Бусульфан (алкилирующее средство)	Кожа лица, подмышечных впадин, груди, живота и слизистой рта приобретает коричневый цвет
Хлорпромазин и другие фенотиазины (нейролептики)	Открытые участки тела (подбородок, щеки) приобретают серый, серо-синий, коричневатый цвет
Зидовудин (противовирусный препарат, активный в отношении ВИЧ)	Цвет кожи становится коричневым. На красной кайме и слизистой рта появляются коричневые пятна; на ногтях пластинок – продольные коричневые полосы
Клофазимин (противолепрозыйный препарат)	Цвет открытых участков тела, конъюнктивы становится красновато-коричневым. Характерна красная окраска пота, мочи, кала. Подкожная жировая клетчатка становится оранжевого цвета
Хлорохин, гидроксихлорохин, мефакрин (противомаларийные средства)	Цвет кожи приобретает желтый, желто-зеленый, коричневый, серо-коричневый, темно-синий оттенок из-за отложения меланина и гемосидерина. Окрашивается кожа голеней, лица, задней поверхности шеи; склеры. При осмотре под лампой Вуда отмечается желто-зеленое свечение ногтевого ложа
Препараты серебра	Цвет кожи становится серо-синим (аргироз)
Препараты золота	Цвет кожи меняется от серо-синего до фиолетового. Дисхромия (хризиаз) сохраняется долгое время после отмены препаратов
Препараты железа	Цвет кожи становится коричневым или серо-синим. Отмечается поражение всей кожи или локальная гиперпигментация в местах в/м-инъекций

коже возникают пузыри с геморрагическим содержанием, глубокие язвенные дефекты. Пораженные участки уплотнены и болезненны. Чаше страдает кожа молочных желез, живота, бедер и ягодиц. После появления высыпаний отмена препарата уже не влияет на течение варфаринового некроза. Риск варфаринового некроза не зависит от характера основного заболевания и дозы непрямого коагулянта. Возможно самостоятельное заживление очага образованием грануляционной ткани, однако в тяжелых случаях необходимо хирургическое вмешательство (некрэктомия). У ослабленных и пожилых больных обширный некроз кожи может угрожать жизни [8].

Для токсидермий характерно острое течение. По степени тяжести их подразделяют на легкие, тяжелые и крайне тяжелые. *Показателями тяжести течения токсидермии* являются тенденция к генерализации высыпаний и развитие эритродермии, поражение слизистых оболочек, отек лица, отек языка, наличие геморрагических высыпаний, болезненность кожи при пальпации в зоне высыпаний, появление пузырных сыпей с отслойкой эпидермиса, нарастание признаков интоксикации с вовлечением в процесс внутренних органов (артралгии, миалгии, гематурия, признаки ДВС-синдрома и др.), изменения показателей периферической крови (повышение СОЭ, лейкоцитоз с эозинофилией, анемия, тромбоцитопения, агранулоцитоз). При констатации тяжелого течения токсидермии больных необходимо госпитализировать в обязательном порядке.

Таким образом, сбор аллергологического анамнеза является основным этапом профилактики лекарственной токсидермии. Больные с отягощенным анамнезом требуют обследования с целью диагностики скрытой или явной аллергии на предмет переносимости лекарственных средств, необходимых для лечения. Следует фиксировать данные о развитии лекарственной аллергии в медицинской документации, а больному рекомендуется всегда иметь при себе список противопоказанных ему лекарственных средств (карточка в бумажнике или опознавательный браслет) [8].

ЛИТЕРАТУРА

1. Горячкина А. Л., Передкова Е. В., Астафьева Н. Г. Лекарственная токсикодермия // Клин. аллергол. и иммунол.: рук-во для практикующих врачей / под ред. А. Л. Горячкиной, К. П. Кашкина. — М.: Миклош, 2011. — С. 363–381.
2. Елесютина О. Г., Фегенко Е. С. Кожная сыпь при аллергических заболеваниях // Аллергол. и иммунол.: нац. рук-во / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. — С. 215–227.
3. Жукова Д. Г., Фегенко Е. С., Югин А. А и др. Современные представления о классификации и патогенезе реакций гиперчувствительности к лекарственным средствам / Росс. аллерголог. журн. — 2013. — № 3. — С. 11–16.
4. Косорукова И. М. Токсикодермия // Русс. мед. журн. — 1999. — № 14 (96). — С. 652–657.
5. Овчинникова Е. А., Овчинникова Л. К. Основные механизмы развития неблагоприятных побочных реакций // Качествен. клин. практика. — 2004. — № 1. — С. 57–66.
6. Ревуз Дж. Лекарственная токсидермия: европей. рук-во / под ред. А. Д. Кацамбаса, Т. М. Лотти. — М.: МЕДпресс-информ, 2008. — С. 286–289.
7. Тузлукова Е. Б. Лекарственная аллергия // Аллергол. и иммунол.: нац. рук-во / под ред. Р. М. Хаитова, Н. И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. — С. 518–541.
8. Шер Н. Х., Кноуэлс С. Р., Шапиро Л. Кожные лекарственные реакции (токсикодермии) // Дерматол. Фицпатрика в клин. практике: в 3 т. / Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдмит, Стивен И. Кац [и др.]; пер. с англ.; общ. ред. акад. А. А. Кубановой. — М.: Изд-во Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — С. 386–393.
9. Hunter J. A. A., Savin J. A., Dahl M. V. Clinical dermatology. — 3rd ed. — Blackwell Science, 2002. — P. 376.
10. Posadas S. J., Pichler W. J. Delayed drug hypersensitivity reactions — new concepts // Clinical & Experimental Allergy. — 2007. — Vol. 37. — Is. 7. — P. 989–999.

РЕЗЮМЕ

О. Л. Романова

Лекарственная токсидермия как проявление лекарственной болезни

Токсидермия относится к распространенным и серьезным видам побочных реакций на лекарственные средства, затрагивает врачей всех специальностей и лечебных учреждений любого профиля. Риск развития токсидермии для большинства лекарственных препаратов составляет 20 % всех лекарственных осложнений.

Ключевые слова: токсидермия, лекарственная сыпь, лекарственные средства, побочная реакция, аллергическая реакция.

SUMMARY

O. L. Romanova

Drug-induced toxicodermia as implication of a drug disease

Toxicodermia belongs to the widespread and serious types of adverse reactions to medicines, affects doctors of all specialties and medical institutions of any profile. The risk of development of a toxicodermia for the majority of medicinal preparations makes 20% of all medicinal complications.

Keywords: toxicodermia, drug rashes, medicines, adverse reaction, allergic reaction.