

Кожные реакции на лекарства. Как распознать?

Ю. Г. Халиулин, Д. Ш. Мачарадзе

Часть 2. *Начало статьи читайте в № 10, 2018 г.*

Уртикария и ангиоотек

Это единственная форма токсидермии, обусловленная I типом гиперчувствительности с участием IgE. Реакция развивается от нескольких секунд до суток после введения лекарства. Наиболее частой причиной является пенициллин.

Латекс чаще всего вызывает контактную крапивницу и ангиоотек. Не-IgE-опосредованные кожные проявления чаще всего вызывают ацетилсалициловая кислота и другие НПВС, наркотические анальгетики, йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества. Отек могут вызывать также ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента за счет повышения уровня брадикинина в крови [24]. В связи с тем что ангиоотек в ответ на введение рентгеноконтрастных препаратов обусловлен вовлечением тучных клеток [25] или путем высвобождения фактора XII из эндотелия сосудов [26], ученые допускают возможность, в случае необходимости, повторного введения этих препаратов после соответствующей подготовки (введение системных глюкокортикостероидов и антигистаминных препаратов до и после назначения рентгеноконтрастных препаратов).

Токсикодермия, подобная вульгарной пузырчатке

Болезнь в основном вызывают лекарства, имеющие тиоловую (сульфгидрильную) группу. Клинически и гистологически она неотличима от аутоиммунной вульгарной пузырчатки, однако иногда развитию высыпаний могут предшествовать уртикария и экзематизация кожи. При исследовании прямой иммунофлюоресценции биоптатов кожи, свечение IgG на стенках кератиноцитов базального слоя менее выражено, чем при аутоиммунной пузырчатке. Заболевание имеет хороший прогноз после отмены препарата. Основные лекарства, которые могут способствовать появлению реакции, — ингибиторы ацетилхолинэстеразы, интерлейкин-2, нифедипин, пеницилламин, пенициллин, пироксикам, рифампицин [27].

Черный акантоз

Наряду со злокачественными опухолями и эндокринопатиями, его могут вызвать гормональные контрацептивы, кортикостероиды, никотинамид, тестостерон. Черный акантоз, вызванный лекарствами, связывают с активацией инсулиноподобного фактора роста.

Красный плоский лишай

Есть немало лекарств, которые могут вызвать красный плоский лишай (КПЛ), или «лихеноидную токсикодермию» (табл. 6). Причина болезни не известна. Интересно отметить, что гидроксихлорохин — одно из лекарств, способных вызывать КПЛ на коже, в то же время является препаратом выбора при лечении эрозивного КПЛ на слизистых полости рта [28].

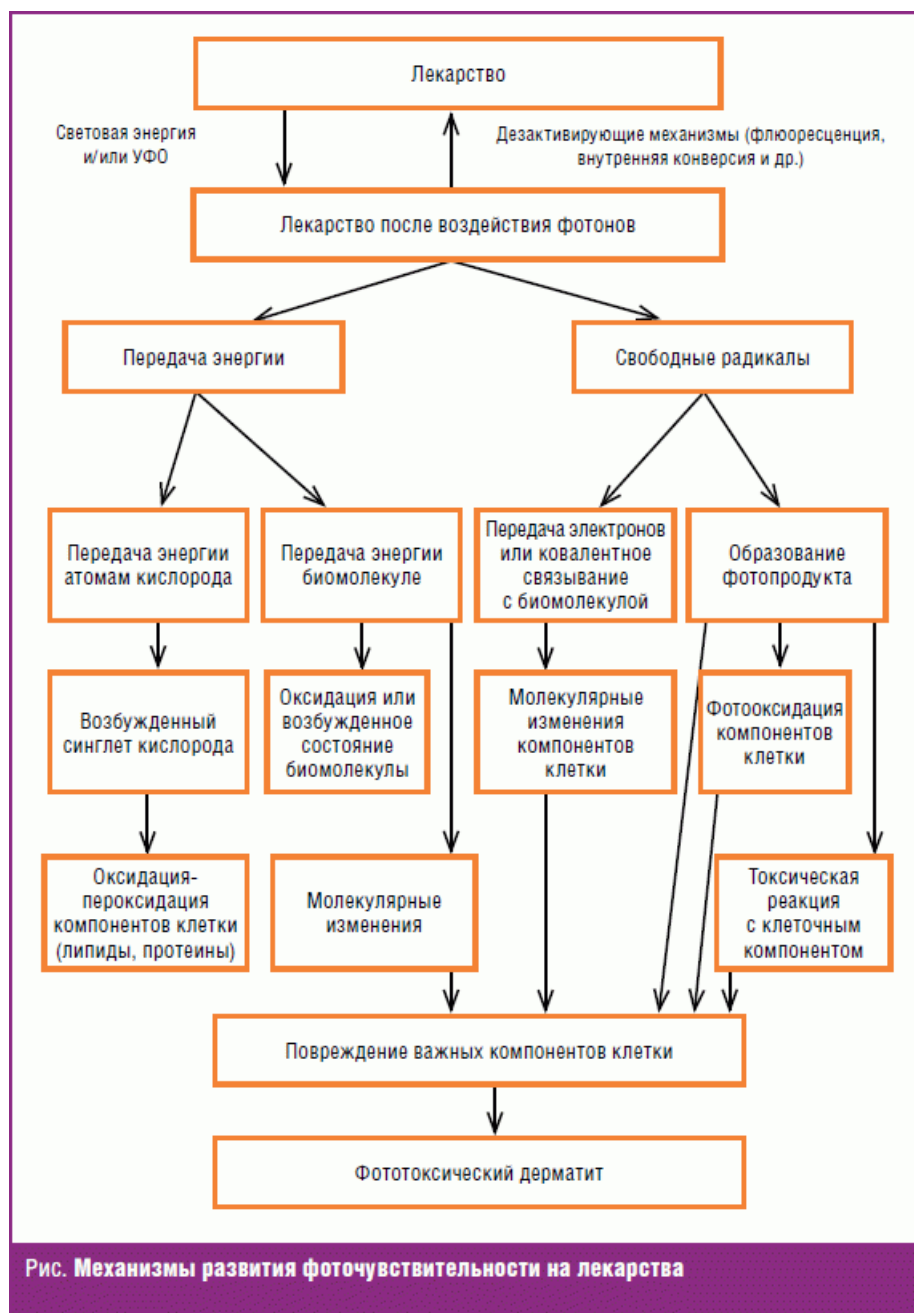
Таблица 6

Вещества, вызывающие красный плоский лишай и лихеноидные реакции

Группа препаратов по характеру побочного эффекта	Названия препаратов
Чаще вызывают КПЛ	Антималарийные Бета-блокаторы Пеницилламин Соли золота Спинолактон Тиазидные диуретики Фуросемид
Реже вызывают КПЛ	Блокаторы кальциевых каналов Ингибиторы АПФ Йодиды Карбамазепин Кетоконазол Метилдопа НПВС Противотуберкулезные препараты Рентгеноконтрастные препараты Сульфанилуреа Сульфасалазин Тетрациклин Тяжелые металлы Фенотиазин
Вещества, вызывающие контактный КПЛ	Золото Вещества для зубного протезирования Маска амбретт (ароматическое вещество в парфюмерии) Никель Химикаты для цветной фотографии
Вещества, вызывающие актинический (солнечный) КПЛ	Диазоксид Карбамазепин Пиритиол Тиазиды Тетрациклин 5-фторурацил Фуросемид Хинин Хинидин Хлорпромазин Этамбутол
Вещества, вызывающие КПЛ на слизистых полости рта и лихеноидную сыпь	Аллопуринол Вещества для зубного протезирования Ингибиторы АПФ Кетоконазол НПВС Пеницилламин Соли золота Сульфанилмочевина Цианамид

Псориаз и лекарства

Псориазом страдают около 4% населения нашей планеты. Поэтому особое внимание следует обратить на лекарства, способные вызвать или привести к обострению псориаза. Эти препараты легко запоминаются, если использовать английскую аббревиатуру «NAILS»: каждая буква обозначает группу лекарств, способных обострить псориаз. В частности, буква N — НПВС (в меньшей степени к ним относятся ацетилсалициловая кислота, парацетамол и селективные ингибиторы циклооксигеназы 1 типа); буква A — антималарийные препараты (хлорохин, гидроксихлорохин); буква I — интерферон (любые системные препараты интерферона типа Виферон, Генферон и др.; интерфероногены (Циклоферон, Тилорон и др.), а также неспецифические стимуляторы Т-лимфоцитов обостряют псориаз, так как интерферон — один из важных цитокинов в развитии заболевания); буква L — лития карбонат; буква S — кортикостероиды системные. Хотя наружные кортикостероиды являются неотъемлемой частью лечения псориаза, использование системных форм кортикостероидов нежелательно. Разумеется, системные кортикостероиды могут снять обострение псориаза, однако после их отмены болезнь не только рецидивирует, но и принимает более тяжелое течение. Еще один препарат, на который следует обратить внимание, — тербинафин для приема внутрь. Он является препаратом выбора при онихомикозах, обусловленных красным трихофитом. У больных псориазом нередко встречается грибковое поражение ногтей. Поскольку тербинафин может привести к обострению псориаза, для таких пациентов лучше использовать другие лекарства.



Гранулематозная интерстициальная реакция (высыпания, подобные саркоидозу)

Гранулематозная интерстициальная реакция (высыпания, подобные саркоидозу) возникает редко, однако немало лекарственных препаратов могут ее вызывать (табл. 4).

Геморрагические высыпания

Геморрагические высыпания, вызванные лекарствами, довольно разнообразны.

Лейкоцитокластический васкулит

Если такой васкулит вызван лекарством, то клинически он соответствует пурпуре Шенлейна–Геноха. Встречается в 10% случаев среди других причин васкулита с поражением мелких сосудов. Заболевание возникает через 1–3 недели от начала введения препарата, но в случае повторного назначения того же лекарства — в течение менее трех дней от начала лечения [29].

Антителозависимая тромбоцитопения

Антителозависимая тромбоцитопения проявляется повышенной кровоточивостью, множественными петехиями и экхимозами (непальпируемая пурпура). Причиной могут быть гепарин, миноциклин, пенициллин, сульфаниламиды, тербинафин, итраконазол, тиазидные диуретики, цефалоспорины, этанерсепт [28].

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) — тяжелое заболевание, сопровождаемое тромбоцитопенией и множественными тромбозами с поражением всех органов, в особенности — почек и центральной нервной системы. Возможно развитие гемолитического уремического синдрома. Некроз тканей происходит за счет эмболизации артерий.

Лекарства, способствующие развитию ТТП: митомицин, циклоспорин А, цисплатин, блеомицин, хинин, антигиперлипидемические препараты, клопидогрел, такролимус.

Варфариновый некроз

Варфариновый некроз обусловлен врожденным дефицитом протеина С и/или S. Развивается через 2–5 дней после от начала лечения.

Гепариновый некроз

Гепариновый некроз — редкое осложнение, вызванное лекарствами. Представляет собой III тип гиперчувствительности, с участием тромбоцитарного фактора 4, антител к гепарину и тромбоцитам. Развивается в среднем через одну неделю после начала лечения гепарином.

Ятрогенный кальцифилакис

Кальцифилакис возникает внезапно и быстро развивается. Ранние поражения кальцифилакиса проявляются в виде ретикулярного ливедо или эритематозных папул, бляшек или узлов. В дальнейшем развивается звездчатая пурпура с центральным некрозом кожи. Реже можно видеть геморрагические пузыри либо отдельные подкожные эритематозные узлы, напоминающие узловатую эритему. Высыпания при пальпации очень плотные. Поражения могут быть проксимальные или дистальные. Проксимальное расположение встречаются у 44–68% пациентов, развиваясь преимущественно на бедрах, ягодицах и нижней части живота. Такое расположение очагов может сопутствовать висцеральным поражениям и, соответственно, иметь высокую частоту летального исхода, в отличие от дистального поражения кожи. Изъязвление считается поздним признаком и связано с более высокой смертностью.

Возникает при внутривенном введении препаратов кальция, чаще — у пациентов с гиперкальциемией. Гиперкальциемия характерна для пациентов с почечной недостаточностью, системными коллагенозами, некоторыми злокачественными опухолями (например, мелкоклеточный рак легкого), гиперпаратиреозом [28].

Кальциноз кожи

Более легкая форма поражения кожи, проявляющаяся единичными папулами и узлами, называется кальциноз кожи.

Узловатая эритема

Узловатая эритема представляет из себя васкулит глубоких вен нижних конечностей, встречается чаще у женщин. В таких случаях сразу следует уточнить, принимает ли она гормональные контрацептивы или гормональную заместительную терапию. Эти препараты довольно часто являются причиной развития узловатой эритемы. Другие лекарства, способные вызвать это заболевание: йодид, бромид, сульфаниламиды, эхинацея.

Акнеформная токсикодермия

Акнеформная токсикодермия клинически представляет собой папулопустулезные высыпания, очень напоминающие вульгарные акне. В отличие от вульгарных угрей, для этого заболевания характерно поражение пациентов любой возрастной группы, внезапное начало, локализация преимущественно на туловище и реже — на лице, отсутствие комедонов, регресс высыпаний при отмене соответствующего лекарства [30]. Эту форму токсикодермии могут вызвать антиконвульсанты, ингибиторы тирозинкиназы (в частности, иматиниб мезилат), йод, бромиды, кортикостероиды, тестостерон, даназол, изониазид, актиномицин Д, циклоспорин и особенно — ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста (ИЭПФ). Причем характерно, что развитие акне при лечении противоопухолевыми препаратами из группы ИЭПФ является показателем их эффективности. Онкологи отмечают, что при этом есть явный регресс опухоли. Но иногда тяжесть акне настолько выражена, что это вынуждает отменить прием препарата и лечить уже само лекарственно-индуцированное осложнение.

Заболевания полости рта как проявление реакции на лекарства

Следует помнить о том, что есть дозозависимые побочные эффекты лекарств, которые используют при нанесении непосредственно на слизистые оболочки. Лихеноидные высыпания, МЭЭ, ССД, СЛ и вульгарная пузырчатка, обусловленные лекарствами и также проявляющиеся поражением слизистой оболочки, были упомянуты выше.

Эрозии и изъязвления слизистых

В отличие от афтозного стоматита, такие реакции обычно развиваются у пациентов старшей возрастной группы и не склонны к рецидивированию после отмены соответствующего лекарства [31]. Эрозии на слизистых могут вызвать сульфонамиды, барбитураты, бета-блокаторы, НПВС, фенолфталеин, дапсон, салицилаты и тетрациклин.

Гиперпигментация слизистых оболочек

Гиперпигментация слизистых оболочек возможна при приеме доксициклина, клофазимина, гормональных контрацептивов (они стимулируют меланогенез), амиодарона, антималярийных препаратов.

Гиперплазия десен

Гиперплазия десен может быть вызвана циклоспорином, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (особенно когда эти два лекарства пациент получает совместно), антиконвульсантами, большими дозами прогестерона. Гипертрофия десен обычно плотная, появляется через несколько месяцев от начала лечения, не сопровождается болезненностью и наиболее выражена между зубами. Иногда у больных отмечаются эритема и болезненность в полости рта [32].

Заключение

Таким образом, реакции на лекарства с проявлениями на коже чрезвычайно разнообразны. При наличии дерматоза вопрос о лекарственной терапии, независимо от того, имеет ли она отношение к данному дерматозу, должен быть обязательным при сборе анамнеза. Именно анамнез является определяющим в распознавании «виновного» лекарства. При этом следует уточнить, когда пациент начал принимать эти лекарства. Если срок от начала приема лекарства составляет не более двух месяцев от момента высыпаний, стоит уточнить, есть ли связь высыпаний на коже с приемом лекарства. Если пациент принимает лекарство полгода и больше, практически невероятно, что высыпания на коже обусловлены этим препаратом. Но есть исключения: например, ангиоотек на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента могут развиваться через 10 лет после начала лечения.

Основные медикаменты, способствующие развитию фотодерматозов						Таблица 5
Класс лекарства	Название препаратов	Фототоксическая реакция	Фото-аллергическая реакция	Псевдопорфирия	Подострая кожная красная волчанка	Активный красный плоский лишай
Антибиотики	Сульфаниламиды	+	—	—	—	—
	Тетрациклины	+	—	+	+	+
	Фторхинолоны	+	—	—	—	—
НПВС	Ибупрофен	+	—	—	—	+
	Кетопрофен	+	+	—	—	—
	Напроксен	+	—	+	—	+
	Целекоксиб	—	+	+	—	—
Диуретики	Буметанид	—	—	+	—	—
	Гидрохлортиазид	+	+	—	+	+
	Фуросемид	+	—	+	—	—
Ретиноиды	Ацитретин	+	—	—	—	—
	Изотретиноин	+	—	—	—	—
Гипогликемические препараты	Сульфонилмочевина	—	+	+	—	+
Нейролептики	Тиоксантены (хлорпропиксен, тиотиксен)	+	—	—	—	—
	Фенотиазины (хлорпромазин, флуфеназин, пиразин, перфеназин, тиоридазин)	+	+	—	—	+
Противогрибковые	Итраконазол	+	+	—	—	—
	Тербинафин	—	—	—	+	—
Другие лекарства	Амиодарон	+	—	+	—	—
	Вориконазол	+	—	+	—	—
	Гидрохлорохин	—	—	—	—	+
	Дапсон	—	+	+	—	—
	Деготь	+	—	—	+	—
	Дилтиазем	+	—	—	+	—
	Клиохинол	—	+	—	—	—
	Оральные контрацептивы	—	+	+	—	—
	Прометазин	—	+	—	—	—
	Тиомочевина	—	+	—	—	—
	5-фторурацил	+	+	+	—	+
	Хинидин	+	+	—	—	+
	Зналаприл	—	—	—	—	+

Если возникло предположение о возможной роли лекарства, следует провести соответствующее обследование. В реальной ситуации это не всегда возможно.

И тогда следующий важный вопрос для врача: можно ли отменить или заменить это лекарство? В некоторых случаях (например, при химиотерапии опухоли) врач не может отменить лекарство, и задача врача — назначить лечение с целью сгладить побочные эффекты лекарства или найти замену данному препарату. Регресс высыпаний после отмены препарата тоже помогает найти причину заболевания.

Литература

1. Gerogianni K., Tsezou A., Dimas K. Drug-Induced Skin Adverse Reactions: The Role of Pharmacogenomics in Their Prevention // *Mol Diagn Ther.* 2018, Jun; 22 (3): 297–314.
2. C. de la Torre, Oh H. J. Suh. Advances in the diagnosis of drug eruptions // *Actas Dermosifiliogr.* 2013, Nov; 104 (9): 782–788.
3. James W. D., Berger T. G., Elston D. M. *Andrews Diseases of the Skin.* Clinical Dermatology // Saunders Elsevier. 2006, 10 th edit.: 123.
4. Schneider J. A., Cohen P. R. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures // *Adv Ther.* 2017; 34 (6): 1235–1244.
5. Renn C. N., Straff W., Dorfmueller A., Al-Masaoudi T., Merk H. F., Sachs B. Amoxicillin-induced Exanthema in Young Adults with Infectious Mononucleosis: Demonstration of Drug-specific Lymphocyte Reactivity // *Br J Dermatol.* 2002, Dec; 147 (6): 1166–1170.
6. Ramirez A., Perez-Perez L., Fernandez-Redondo V., Toribio J. Photoallergic Dermatitis Induced by Diltiazem // *Contact Dermatitis.* 2007; 56: 118–119.
7. Weyers W., Metze D. Histopathology of Drug Eruptions — General Criteria, Common Patterns, and Differential Diagnosis // *Dermatol Pract Concept.* 2011; 1 (1): 9: 33–47.
8. Ackerman A. B., Chongchitnant N., Sanchez J. et al. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases.* 2 nd ed. Baltimore: Williams&Wilkins, 1997: 317.
9. Majdy N., Weyers W., Metze D. Histopathologic Features of Exanthematous Drug Eruptions of the Macular and Papular Type // *Am J Dermatopathol.* 2011; 33 (7): 695–704.
10. Busam K. J. *Dermatopathology E-Book: A Volume in the Series: Foundations in Diagnostic Pathology (Expert Consult — Online),* 2 nd ed, 2016. Elsevier/Saunders. Chapter 14. Hematopoietic Neoplasms: 603.
11. Goldberg I., Hanson M., Chodick G., Shirazi I., Brenner S. In Vitro Release of Interferon-Gamma from Peripheral Blood Lymphocytes in Cutaneous Adverse Drug Reactions // *Clin Dev Immunol.* 2012: 687532.
12. Barbaud A. Drug Patch Testing in Systemic Cutaneous Drug Allergy // *Toxicology.* 2005; 209 (2): 209–216.
13. Schulz J. T., Sheridan R. L., Ryan C. M., MacKool B., Tompkins R. G. A 10-Year Experience with Toxic Epidermal Necrolysis // *J Burn Care Rehabil.* 2000; 21 (3): 199–204.
14. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M., Roujeau J. C., Revuz J., Wolkenstein P. SCORTEN: a Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis // *J. Invest. Dermatol.* 2000; 115: 149–153.
15. Ruble J., Matsuo F. Anticonvulsant-Induced Cutaneous Reactions. Incidence, Mechanisms and Management // *CNS Drugs.* 1999, Sep; 12 (3): 215–236.
16. Walsh S. A., Creamer D. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): a Clinical Update and Review of Current Thinking // *Clinical and Experimental Dermatology.* 36: 6–11.
17. Sheikh J. S., Farah S., Mohd A. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: Manifestations, Treatment, and Outcome in 17 Patients // *Int J Dermatol.* 2015, 54: 537–542.
18. Shiohara T., Inaoka M., Kano Y. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): A Reaction Induced by a Complex Interplay among Herpesviruses and Antiviral and Antidrug Immune Responses // *Allergol. Int.* 2006; 55: 1–8.
19. Koumantaki-Mathioudaki E., Papadavid E., Katsambas A. Generalized pustular drug eruptions // *JADV.* 1999, 12: 196–197.
20. Ardeshtna K. P., Rohatgi S., Jerajani H. R. Fixed Drug Eruption to Cetirizine: An Unusual Villain // *Indian Dermatol Online J.* 2018, Jan-Feb; 9 (1): 55–57.
21. Mi-Yeong K., Eun-Jung J., Yoon-Seok C., Sang-Heon C., Kyung-Up M., Sae-Hoon K. A Case of Levocetirizine-induced Fixed Drug Eruption and Cross-reaction with Piperazine Derivatives // *Asia Pac Allergy.* 2013, Oct; 3 (4): 281–284.
22. Drucker A. M., Rosen C. F. Drug-Induced Photosensitivity. Culprit Drugs, Management and Prevention // *Drug Safety.* 2011; 34 (10): 821–837.
23. Sehgal V. N., Jain S., Bhattacharya S. N. Cutaneous drug reactions // *JEADV.* 1993, 2: 281–295.
24. Frigas E., Nzeako U. C. Angioedema. Pathogenesis, differential diagnosis, and treatment // *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002; 23 (2): 217–231.
25. Lasser E. C. Chasing Contrast Molecules: A 45 Year Quixotic Quest // *Acad Radiol.* 2004; 11: 1190–1196.
26. Bush W. H., Segal A. J. Recognition and Treatment of Acute Contrast Reactions // *Appl Radiol* December. 2009: 21,16–21.
27. Brenner S., Bialy-Golan A., Ruocco V. Drug-induced Pemphigus // *Clin Dermatol.* 1998; 6 (3): 393–397.
28. Халиулин Ю. Г., Урбанский А. С. Современные подходы к диагностике и медикаментозной терапии дерматозов. Учебное пособие для системы послевузовского и дополнительного профессионального образования врачей. Кемерово: КемГМА, 2011. 165 с.
29. Valeyrie-Allanore L., Sassolas B., Roujeau J.-C. Drug-Induced Skin, Nail and Hair Disorders // *Drug Safety.* 2007; 30

(11): 1011–1030.

30. *Virendra N. S., Sanjiv J., Sambit N. B.* Cutaneous drug reactions // JEADV. 1993, 2: 281–295.
 31. *Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C.* et al. Oral Manifestations of Adverse Drug Reactions: Guidelines // JEADV. 2008, 22: 681–691.
 32. *Tack D. A., Rogers R. S.* Oral Drug Reactions // Dermatologic Therapy 2002, 15: 236–250.
 33. *Moore D. E.* Drug-Induced Cutaneous Photosensitivity. Incidence, Mechanism, Prevention and Management // Drug Safety. 2002; 25 (5), p. 356.
-

Ю. Г. Халиулин¹, кандидат медицинских наук

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

¹ Контактная информация: yuriy.khaliulin@gmail.com

Кожные реакции на лекарства. Как распознать? (Часть 2)/ Ю. Г. Халиулин, Д. Ш. Мачарадзе

Для цитирования: Лечащий врач № 11/2018; Номера страниц в выпуске: 79-83

Теги: кожа, аллергические реакции, гиперчувствительность

© «Открытые системы», 1992-2018. Все права защищены.