

Кожные проявления лекарственной аллергии

Е. В. Дворянкова, д.м.н.^{1,3}

З. А. Невозинская, к.м.н.²

И. М. Корсунская, д.м.н., проф.¹

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» Российской академии наук, г. Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы

³ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии» Федерального медико-биологического агентства России, г. Москва

Skin manifestations of allergic reactions

E. V. Dvoryankova, Z. A. Nevozhinskaya, I. M. Korsunskaya

Centre for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Centre for Dermatovenereology and Cosmetology, Federal Scientific and Clinical Centre for Otorhinolaryngology; Moscow, Russia

Резюме

В работе приводятся данные об эпидемиологии и патогенезе лекарственных аллергических реакций. Подробно рассмотрены и проиллюстрированы наиболее часто встречаемые кожные проявления аллергии на медикаментозные препараты. Обозначены основные принципы терапии лекарственной аллергии.

Ключевые слова: аллергия, лекарственная аллергия, аллергические дерматозы.

Summary

This paper presents data of the epidemiology and pathogenesis of medicinal allergic reactions. The most frequently observed skin manifestations of allergy to medications are described and illustrated. The basic principles of therapy of allergy to medications are outlined.

Key words: allergy, allergy to medications, allergic dermatosis.

Аллергические реакции, вызванные приемом лекарственных препаратов, в настоящее время являются важной и актуальной проблемой всех направлений современной медицины. Подсчитано, что неблагоприятные последствия медикаментозной терапии в виде различных аллергических проявлений возникают у 10–20 % больных, находящихся на стационарном лечении, и в 5 % случаев они сами являются причиной госпитализации [1]. Наиболее часто реакции гиперчувствительности на медикаменты развиваются у больных в возрасте старше 50 лет, из которых женщин около 63–70 % [2]. Кроме возраста и пола, фактором риска развития лекарственных аллергических реакций является прием антитромбоцитарных препаратов, антикоагулянтов, петлевых и тиазидовых диуретиков, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, противоэпилептических средств [3]. Также аллергические реакции, вызванные лекарственными препаратами, часто, в 20–80 % случаев наблюдаются у больных с ВИЧ и примерно у 30 % больных с муковисцидозом [4].

Наиболее часто лекарственные аллергические реакции развиваются на фоне приема антибиотиков, особенно β -лактамов [5]. При этом аллергия на антибиотики имеется в среднем у 2–3 % от общей популяции [6], которая наиболее часто появляется в виде кожных высыпаний. Системные анафилактические реакции довольно редки и возникают в среднем в 0,004–0,015 % случаев, однако примерно 10 % из них являются фатальными [7].

Побочные эффекты, развивающиеся на фоне приема лекарственных средств, условно можно разделить на иммунологические и неиммунологические. К неиммунологическим относятся реакции непереносимости того или иного лекарственного вещества, псевдоаллергия, идиосинкразия, которые часто вызываются нестероидными противовоспалительными препаратами, рентгенологическими контрастными веществами, опиатами и местными анестетиками. Аллергические лекарственные реакции являются более непредсказуемыми, и работа иммунной системы играет важную роль в их патогенезе [8].

Аллергические реакции на лекарства могут проявляться в виде как местных, так и системных реакций. Примерами системных аллергических реакций являются анафилаксия, сыпороточная болезнь, различные виды высыпаний на коже, сопровождающиеся эозинофилией и пр. [8]

Следует отметить, что развитию лекарственной аллергии способствует частое и продолжительное применение препарата, нарушение его выведения из организма в силу различных причин, наличие в составе лекарственного средства различных добавок и консервантов. Интересен тот факт, что у больных с атопией не наблюдается высокой частоты развития аллергических реакций на лекарственные средства, однако если таковая возникает, то протекает значительно тяжелее, чем у лиц без атопических проявлений и часто сопровождается развитием анафилаксии [5].

При развитии лекарственных аллергических реакций наиболее часто в качестве аллергенов выступают макромолекулярные вещества, такие как гормоны, ферменты и сыворотки.

Однако только некоторые из них, имеющие в своем составе белки и пептиды, являются полными аллергенами. Большинство лекарств представляют собой небольшие молекулы, которые снижают способность организма индуцировать иммунный ответ и выступают в качестве гаптенов.

Кожные аллергические реакции могут проявляться в виде крапивницы и ангиоотека, аллергического кожного васкулита, контактного аллергического дерматита, фиксированной эритемы и других фиксированных токсидермий, феномена Артюса-Сахарова, многоформной экссудативной эритемы, фотодерматитов, эксфолиативной эритродермии, узловатой эритемы, острого генерализованного экзантематозного пустулеза.

Причиной развития кожных проявлений лекарственных аллергий являются иммунокомплексные реакции, в большинстве случаев развивающиеся на 7–8-й день в виде крапивницы и на 7–21-й день после приема причинно-значимого препарата в виде васкулита. Другой причиной кожных аллергических реакций, вызванных приемом лекарственных средств, являются реакции гиперчувствительности замедленного типа. Так, при активации Th-1 и выработке ИФγ в течение трех недель могут развиваться экзема и контактный аллергический дерматит. При активации Th-2 и выработке ИЛ-4, ИЛ-5 в течение от одного до нескольких дней возникает макулопапулезная экзантема или спустя 2–6 недель DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) — лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, сопровождающаяся макулопапулезными высыпаниями на коже. В случае активации цитотоксических Т-клеток могут возникнуть фиксированная эритема (через 1–2 дня), макулопапулезная экзантема, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, пустулезная экзантема через 4–28 дней от начала лечения [12].

Клинически лекарственная аллергия наиболее часто проявляется в виде кожных высыпаний, которые



Фото 1. Макулопапулезная сыпь на БАД для похудения.



Фото 2. Крапивница на антибиотики.

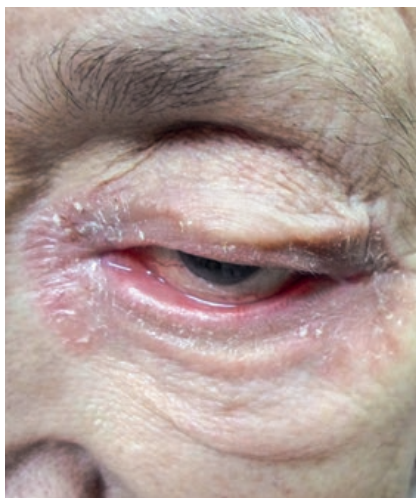


Фото 3. Контактный дерматит на тетрациклиновую мазь.

могут быть вызваны практически любым препаратом, вводимым перорально и парентерально [9], а также при накожном применении. Одним из частых дерматологических проявлений аллергии является лекарственно индуцированная макулопапулезная сыпь, сопровождающая около 75 % всех аллергических реакций, вызванных лекарственными препаратами [10], при этом нередко клиническая картина высыпаний напоминает корь или краснуху. На коже наблюдаются пятна, папулы, эритема, нередко расположенные симметрично. Макулопапулезные высыпания чаще всего локализуются на туловище и конечностях, могут сопровождаться повышением температуры, эозинофилией и сильным зудом (фото 1). Проявления на коже имеют склонность к распространению и инфильтрации, как правило, развиваются на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов, ингибиторов АПФ, β-блокаторов, барбитуратов и антибиотиков [11]. Могут трансформироваться в синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз. Но в большинстве случаев они разрешаются спустя несколько дней после отмены препарата, что сопровождается обширной эксфолиацией эпидермиса.

Одной из наиболее тяжелых форм кожных проявлений лекарственной аллергии, описанных в последние годы, является острый генерализованный экзантематозный пустулез (acute generalized exanthematous pustulosis, AGEP), возникающий на фоне активации Т-лимфоцитов и выработки ИЛ-8 [13]. Его первые симптомы в виде генерализованной эритемы развиваются течение нескольких часов после приема лекарственного препарата и сопровождаются лихорадкой. Затем на фоне эритемы изначально на лице возникают множественные стерильные пустулы, распространяющиеся в дальнейшем на туловище и конечности, что сопровождается продолжающейся лихорадкой и лейкоцитозом в периферической крови, купирующимися через 10–15 дней после отмены причинно-значимого

лекарственного средства. Причиной данного заболевания в большинстве случаев являются аминопенициллины, сульфаниламиды, макролиды, блокаторы кальциевых каналов, карбамазепин, тербинафин.

Развитие крапивницы, проявляющейся в виде волдырей разного размера и различной локализации, единичных или множественных, сливных (фото 2), которые в дальнейшем исчезают бесследно, но могут и сопровождаться ангиоотеком, наиболее часто провоцируется приемом НПВС, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, рентгеноконтрастных веществ, витаминов группы В, наркотических анальгетиков, антибиотиков, сульфаниламидов.

Контактный аллергический дерматит, развивающий под воздействием лекарственных средств, сопровождается эритемой, отеком, при этом возможно образование везикул и булл на месте воздействия лекарственного препарата (фото 3). Данные симптомы нередко возникают под воздействием неомидина, левомицетина, пенициллина и других антибиотиков, сульфаниламидов, эфиров бензойной кислоты, производных этилендиамина.

Аллергический васкулит на фоне приема сульфаниламидов, барбитуратов, солей золота и препаратов йода проявляется в виде симметричных петехиальных высыпаний, обычно локализующихся на голенях, лодыжках, ягодицах и верхних конечностях, оставляющих пигментацию после разрешения.

Фиксированная эритема проявляется в виде разнообразных рецидивирующих высыпаний (эритематозных, буллезных, в виде отечных бляшек) разных размеров с четкими границами (фото 4) на одном и том же месте после повторного применения лекарственного препарата, вызвавшего аллергию: барбитуратов, сульфаниламидов, тетрациклинов, НПВС. Симптомы заболевания возникают, как правило, спустя два часа после приема лекарства и сохраняются 2–3 недели, оставляя после разрешения длительно существующую поствоспалительную пигментацию.



Фото 4. Фиксированная эритема на НПВС.

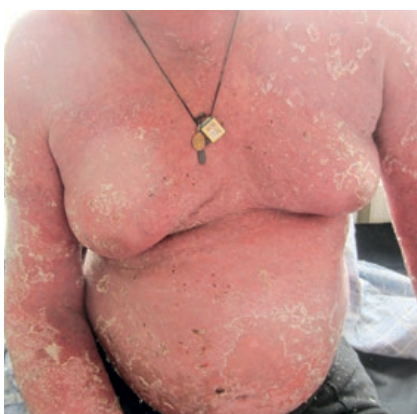


Фото 5. Эксфолиативная эритродермия на БАД с содержанием растительных компонентов.

Фотодерматиты на фоне местного воздействия некоторых лекарственных средств, содержащих галогенизированные фенольные соединения, ароматические вещества (мускат, мускус, 6-метилкумарин), а также при приеме внутрь НПВС, сульфаниламидов, фенотиазин, проявляются под воздействием ультрафиолета в виде эритематозных высыпаний на открытых частях тела с возможным образованием везикул и булл.

Другая местная аллергическая реакция — феномен Артюса-Сахарова возникает спустя 7–9 дней после введения гетерологичных сывороток, антибиотиков, инсулина в виде инфильтрата, абсцесса или фистулы.

Узловатая эритема в виде симметричных, болезненных при пальпации подкожных узлов красного цвета разного размера, чаще всего локализованных на передней поверхности голеней, которые могут результиро-

вать недомоганием, субфебрилитетом, артралгиями и миалгиями, может быть спровоцирована приемом сульфаниламидов, пенициллинов, оральных контрацептивов, барбитуратов, препаратов брома и йода.

Эксфолиативная эритродермия является жизнеугрожающим распространенным (более 50% поверхности кожного покрова) поражением кожи и проявляется в виде гиперемии, инфильтрации, обширного шелушения (фото 5). Это состояние могут вызывать препараты золота, мышьяка, ртути, а также пенициллины, барбитураты и сульфаниламиды.

Общими принципами терапии кожных проявлений лекарственной аллергии являются:

- отмена лекарственного средства, вызвавшего реакцию;
- назначение дезинтоксикационной терапии;
- назначение антигистаминных препаратов;
- назначение глюкокортикостероидов системно.

Целесообразно назначение антигистаминных препаратов блокаторов H1-гистаминовых рецепторов второго поколения, в частности, эбастина. Особенностью эбастина является очень быстрая метаболизация в фармакологически активный метаболит каребастин. Выраженное противоаллергическое действие препарата начинается через один час после однократного приема эбастина 10 или 20 мг (Кестина). Эбастин обладает высокой биодоступностью. Прием пищи не влияет на скорость наступления клинического эффекта, что позволяет принимать Эбастин независимо от приема пищи. Максимальная концентрация каребастина в плазме крови возрастает в зависимости от принятой дозы Эбастина, но время достижения максимальной концентрации и конечный период полувыведения остаются стабильными как у молодых, так и у пожилых лиц, что позволяет принимать этот препарат всем пациентам без коррекции дозы вне зависимости от возраста. Не обнаружено взаимодействия каребастина с этанолом и диазепамом, что избавляет от не-

Лети, лети, лепесток,
Найди аллергию исток,
Быстро симптомы сними
И долго эффект сохрани

Противоаллергическое
средство

**НЕ
ТРЕБУЕТ
ЗАПИВАНИЯ
ВОДОЙ**

КЕСТИН®

Действующее вещество: эбастин

ПОЯВЛЯЕТСЯ и АЛЛЕРГИЯ РАСТВОРЯЕТСЯ



- мгновенно растворяется во рту¹
- действует быстро¹
- после 5-дневного курса лечения антигистаминная активность сохраняется 72 часа^{2,3}
- совместим с алкоголем^{1,2,3}
- не вызывает седативный эффект^{1,2,3}
- детям с 12 лет^{1,2,3}



Alvogen

FROM  ICELAND

1. Инструкция по применению препарата Кестин® таблетки, лиофилизированные 20 мг №10 ЛП 000789-200314

2. Инструкция по применению препарата Кестин® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 10 мг №5 и 10 П №01154/01-200514

3. Инструкция по применению препарата Кестин® таблетки, покрытые пленочной оболочкой 20 мг №10 ЛС - 001146-170214

ООО «АЛВОГЕН ФАРМА»
123610, г. Москва, Краснопресненская наб., д.12, ЦМТ, подъезд 6, офис 1347
тел.: +7 (499) 350-13-48; www.alvogen.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. НЕОБХОДИМО ПОЛУЧИТЬ КОНСУЛЬТАЦИЮ У СПЕЦИАЛИСТА И ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ.

обходимости менять образ жизни или принимаемое по поводу других заболеваний лечение [14].

Ввиду того что эбастин (Кестин) — единственный препарат на российском рынке, разрешенный к применению в двойной дозе, терапию можно начинать с дозировки 20 мг с последующим переходом на 10 мг. Кроме того, прием эбастина может быть рекомендован пациентам, склонным к аллергическим реакциям, в виде лиофилизированных таблеток при первых проявлениях заболевания. Такая форма эбастина имеет наибольшее удобство применения: его не требуется запивать водой, можно применять в любое время в любом месте, что повышает комплаентность терапии [15].

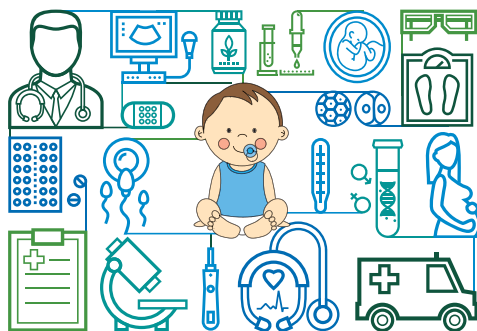
Топическая терапия должна назначаться в зависимости от выраженности клинических проявлений.

Важно помнить, что специалист любого направления может столкнуться с кожными проявлениями лекар-

ственной аллергии. Своевременная постановка диагноза поможет избежать тяжелых осложнений и летальных исходов.

Список литературы

1. Bogus-Buczyńska I, Kuna P. Allergy to drugs. A difficult problem for physicians, a danger to patients. *Terapia* 2005; 4: 12–9.
2. Anderson JA. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1992; 20: 2845–57.
3. Kongkaew C, Hann M, Mandal J, et al. Risk factors for hospital admissions associated with adverse drug events. *Pharmacotherapy*. 2013 Aug; 33 (8): 827–37.
4. Gruchalla RC, Pirmohamed M. Clinical practice. Antibiotic allergy. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 601–9.
5. Georgy M, Wickern M, William M, Nish A. Allergy to betalactams: a survey of current practices. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1994; 94: 724–31.
6. Borch JE, Andersen KE, Bindselev-Jensen C. The prevalence of suspected and challenge-verified penicillin allergy in a university hospital population. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006; 98: 357–62.
7. Rudzki E. Allergy to drugs. *Czelej, Lublin* 2002, 45–78.
8. Czarnobilska E, Czarnobilski K, Obtutowicz A, Obtutowicz K. Allergic diseases of the elderly. Part II. Allergic diseases of the skin, allergy to medicines. *Gerontol. Pol.* 2010; 18: 57–65.
9. Herstowska M, Komorowska O, Cubata WJ, et al. Severe skin complications in patients treated with antidepressants: a literature review. *Postep. Derm. Alergol.* 2014; 31: 92–97.
10. Finsenzon-Albala F, Auzeir V, Mahe E, et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br. J. Dermatol.* 2003; 149: 1018–22.
11. Nedorost ST, Stevens SR. Diagnosis and treatment of allergic skin disorders in the elderly. *Drugs Aging* 2001; 18: 827–35.
12. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению лекарственной аллергии. Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов (РААКИ). Москва, 2014, 20 с.
13. Jabłońska S, Chorzelski T. Drug rash. In: *Diseases of the skin*. Jabłońska S (ed.). PZWL, Warsaw 2002; 187: 441.
14. Курбачева О.М., Ильина Н.И., Лусс Л.В. Патогенетически обоснованный подход к лечению аллергического ринита: выбор антигистаминного препарата. *РАЖ*. 2007; 2: 83–88.
15. Плиева К.Т., Мельниченко О.О., Невозинская З.А., Корсунская И.М. Возможности контроля кожных аллергических реакций. *Эффективная фармакотерапия*. 2016; 26: 6–10.



XII ЕЖЕГОДНЫЙ КОНГРЕСС СПЕЦИАЛИСТОВ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

СОВРЕМЕННАЯ ПЕРИНАТОЛОГИЯ: ОРГАНИЗАЦИЯ, ТЕХНОЛОГИИ, КАЧЕСТВО

24-25 СЕНТЯБРЯ 2017 ГОДА

г. Москва, Ленинградский пр-кт, 31а, стр.1
гостиница Ренессанс Москва Монарх Центр

Регистрация на сайте:
www.ormiz2raspm.ru