

Л.Д. Калюжна, д.м.н., професор, кафедра дерматовенерології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ

Можливі шляхи подолання токсичних реакцій у дерматології

Останніми роками заявила про себе проблема, що відображає деякі несподівані сторони сучасної медицини і, як не дивно, пов'язана іноді з бурхливим розвитком фармацевтичних напрямів.

Дійсно, безперервне вдосконалення медикаментозних напрямів дозволило впоратися з важкими недугами, перейти до клінічних протоколів, що ґрунтуються на доказовій медицині. Крім того, йдеться про можливі побічні ефекти. Останні десятиліття характеризуються масштабним розвитком фармакологічних напрямів, з'явилися сотні медикаментів, що дозволяють лікувати важкі захворювання. Зокрема, поява нових препаратів у дерматології стала революцією в лікуванні важких хронічних дерматозів. Упевненості лікарю додає той факт, що ці препарати при прийнятті рішення проходять складний шлях багатоетапних, прискіпливих, багатоцентрих досліджень. Проте на переконливому та бездоганному шляху впровадження зазначених засобів зустрічається низка несподіваних труднощів. Останнім часом почастішали випадки відсутності настороженості щодо можливої

індивідуальної непереносимості лікарських засобів, широких масштабів досягли самолікування (через рекламу препаратів у соціальних мережах і хибну «неєвропейську» практику безрецептурного продажу) і прихильність до невинуватеної поліпрагмації. Ці сторони прогресу в медичній науці, звичайно, спричинили неприємні ускладнення у вигляді медикаментозно зумовлених токсичних реакцій. Поряд з проявами з боку внутрішніх органів і систем помітно зросла кількість токсичних реакцій шкіри різного ступеня тяжкості. Шкіра є найпоширенішою мішенню медикаментозно індукованих реакцій, можливо, через їх наочні прояви. Більшість проявів (приблизно 90%) належать до медикаментозної гіперчутливості. Медикаментозно зумовлені висипання переважно спричинені системними препаратами. Більшість ліків можуть індукувати еритематозні висипання майже в 1% осіб, які

приймають їх. Саме шкірні прояви змушують клініциста звертати увагу на досить нову проблему та шукати шляхи запобігання та лікування цих реакцій.

Клінічна картина медикаментозно зумовлених токсичних реакцій на шкірі надзвичайно різноманітна. Так, в 1-3% хворих, які вживали ліки, спостерігається транзиторна доброякісна еритема, що виникає на 6-9-й день після прийому засобу, а в одного з 10 тис. пролікованих розвиваються тяжкі токсичні ураження шкіри. Нерідко встановлення діагнозу токсичного ураження шкіри викликає труднощі. Проте саме ця здогадка про індивідуальну реакцію на засіб допомагає встановити діагноз, виключити причинний препарат і в деяких випадках зберегти життя хворого. Клініцисту важливо при діагностичному пошуку встановити категорію тяжкості шкірних реакцій, розрізнити тип реакції та навіть визначити можливий прогноз смертності.

Відповідно до сучасної класифікації розрізняють такі клінічні варіанти токсичних уражень шкіри: тяжкі шкірні небажані реакції (SCAR); бульозні фіксовані медикаментозно індуковані висипання (BFDE); гострий генералізований екзематозний пустульоз (AGEP); медикаментозні реакції з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром); синдром Стівенса-Джонсона (SJS); токсичний епідермальний некроліз (TEN).

Деякі форми токсичних шкірних реакцій настільки прогностично важкі, що можуть завершуватися летальним наслідком навіть незалежно від вжитих заходів. Так, встановлено, що порівняльна оцінка прогнозу смертності становить: при FDE – 0%, при AGEP – 5%, при DRESS – 10%; при SJS/TEN – 25% (найвища небезпека).

На сьогодні проводиться скринінгове оцінювання майже всіх груп лікарських засобів, що дозволило визначити досить високий рівень шкірних реакцій на ліки, який загалом становить 0,1-1% серед пролікованих пацієнтів навіть у домаркетингових випробуваннях більшості препаратів. Встановлено, що лідирують у цьому оцінюванні амінопеніциліни, сульфаніламідні, протисудомні препарати, нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту. Здебільшого медикаменти специфічні в кожному окремому випадку. Згідно зі статистичними даними лише від побічних ефектів застосування лікарських



Л.Д. Калюжна

засобів у світі щорічно страждає 1 млн осіб (у 180 тис. випадків – летальний наслідок).

Особливу тривогу викликає медикаментозна непереносимість у дитячій практиці. Показано, що найбільш популярними лікарськими засобами, які призначаються дітям в амбулаторних умовах, є антибіотики (74% хворих), антигістамінні препарати (74%), імунотерапія (52%), вітаміни (42%), ноотропи (39%), пробіотики (30%), НПЗЗ (22%), уросептики (17%), сорбенти (13%), муколітики (12%).

Клініка шкірних висипань різноманітна та має свої особливості щодо швидкості виникнення й, що суттєво, тяжкості.

Звичайні медикаментозні реакції становлять 90% усіх шкірних медикаментозно індукованих проявів. З'являються вони з 4-го по 14-й день після початку нового лікування та навіть на 1-2-й день припинення (т. зв. висипання 9-го дня). Часто саме така клініка оцінюється як багатоглиба ексудативна еритема (БЕЕ). Слід підкреслити, що й досі триває дискусія щодо оцінювання БЕЕ як першого етапу подальшої трансформації процесу в SJS.

Уртикарії й ангіоневротичний набряк у 50% випадків можуть поєднуватися, а у 80-100 випадках (на 1 млн хворих з цим діагнозом) супроводжуються анафілаксією.

Гострий генералізований екзематозний пустульоз характеризується температурою та пустульозним висипанням. Клінічно на шкірі (здебільшого на обличчі та руках) спостерігаються висипання у вигляді нефолікулярних пустул на тлі еритеми та набряку. При більш тяжких випадках у хворих відзначають наявність пурпур, везикул, пухирів, висипань на слизових оболонках. Висипання зазвичай з'являються через 2 дні після прийому ліків, а спонтанне зникнення настає через 15 днів. За нашими спостереженнями, почастішали пурпурозні висипання при досить частому призначенні антикоагулянтів.

Медикаментозна реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром) спостерігається в одному з 10 тис. випадків застосування ліків, а летальність становить 10%. Клінічні прояви починаються через 2-6 тиж після першого використання засобу, що став конкретним тригерним фактором. Клінічно фіксують тяжкі поліморфні висипання (еритема, уртикарії,

Гепаргін

джерело амінокислот

АРГІНІНУ ТА БЕТАЇНУ ДЛЯ ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІЙ ПЕЧІНКИ*



✓ Позитивно впливає на печінкову гемодинаміку¹

✓ Має ліпотропні властивості¹

✓ Збільшує детоксикаційні можливості печінки^{1*}

✓ Покращує енергозабезпечення гепатоцитів¹



*-Листок-вкладання до дієтичної добавки Гепаргін.
1- Н.В. Харченко, д-р мед. наук, Г.А. Анохіна, «Корекція метаболічних та гемодинамічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки», Терapia, 2017р.

Не є лікарським засобом. Реклама дієтичної добавки.
УКР/ПРОМО/02/2018/ГЕП/ПБ/002.
Виробник: ПАТ "Фармак", вул. Фрунзе, 63, Київ, 04080, Україна.
Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-97-97, e-mail: info@farmak.ua

геморагії, пухирі), лімфаденопатію, лихоманку, гематологічні розлади. Вісцеральні розлади при цьому різноманітні та тяжкі: гепатит, артралгія, легеневі інфільтрати, нефрит.

Серед токсичних уражень шкіри в практиці дерматолога найчастіше спостерігаються фіксовані токсичні висипання. Клінічно відзначають: еритематозні бляшки (може бути в центрі пухир); можливе ураження слизових (губи, геніталії); через кілька днів залишається пост-запальна пігментація; відсутність ерозій на слизових і конституціональних симптомів. Здебільшого така клінічна картина розвивається після барбітуратів, тетрацикліну, сульфаніламідів.

Частота SJS і TEN становить 1-2 випадки на 1 млн у рік. Клінічно відзначають високу температуру тіла, системні маніфестації у вигляді гепатиту, інтестинальних і легневих проявів. При SJS з'являються дрібні пухирі на плямах пурпурного кольору, зазвичай на тулубі (іноді уражено до 10% поверхні тіла). У разі TEN спостерігаються такі ж висипання з пухирями, що зливаються, де провідна ознака – симптом Нікольського з відторгненням >30% поверхні шкіри. З високим ризиком пов'язують багато лікарських засобів, тому така реакція є для всіх несподіванкою, а виявлена причина не обов'язково є попередженням для інших.

Крім гострих реакцій, можуть бути хронічні токсичні шкірні прояви. Діагностичними ознаками хронічних шкірних реакцій можуть бути пігментні зміни, індукований медикаментозний пемфігус, медикаментозно індукований бульозний пемфігоїд, медикаментозно індукований червоний вовчак, псевдолімфома, акнеформні висипання.

Щодо токсичних медикаментозно зумовлених уражень шкіри, то не можна обійти увагою ще одну «катастрофу» сучасного лікування – поліпрагмазію. Остання – це одночасне призначення одному хворому (часто невинуватиме) більше 2 препаратів різного хімічного складу (на 1 прийом або протягом 1 доби). За даними ретроспективного дослідження, проведеного в Норвегії, 66% госпіталізованих пацієнтів застосовували ≥5 препаратів; 46% – >7; 21% – ≥10 засобів.

У США групою авторів було проведено серйозну роботу з вивчення сучасного стану питання щодо поліпрагмазії. Виявилось, що при госпіталізації в 90% випадків діти віком до 1 року отримували 11 препаратів, старше 1 року – 13, до 7 років – близько 18 засобів. Поліпрагмазія здебільшого стосується пацієнтів старшого віку. На осіб похилого віку припадає 25-30% усіх застосовуваних лікарських форм. Оскільки в 1 пацієнта віком >60 років виявляють до 4-5 різних захворювань, збільшується ймовірність взаємодії препаратів. Часто токсична дія ліків призводить до медикаментозного гепатиту (через кілька діб або кілька років).

Останніми роками істотно зросла кількість медикаментозно індукованих уражень печінки, що в 10-20%

випадків є причиною розвитку гострої печінкової недостатності. Саме при лікуванні медикаментозно зумовлених уражень шкіри віддають перевагу різним варіантам детоксикації. Синдром ендогенної інтоксикації бере участь у формуванні клінічної картини різних захворювань шкіри та майже завжди сприяє реалізації токсикодермії.

Серед численної групи гепатопротекторів актуальними є препарати амінокислот (бетаїн, аргінін, орнітин, глутамін, метіонін), що мають всебічну лікувальну дію та характеризуються цитопротекторними, дезінтоксикаційними, антиастеничними, енергозберігаючими, ангіопротекторними, антиоксидантними властивостями. Новий вітчизняний гепатопротектор Гепаргін (компанія «Фармак») містить 2 природні амінокислоти (аргінін і бетаїн) і випускається у формі розчину для перорального застосування. Кожен флакон Гепаргіну об'ємом 10 мл містить аргініну цитрату нейтрального 1000 мг, бетаїну гідрохлориду 500 мг, бетаїну 500 мг. Препарат має виражену антиастеничну, детоксикаційну, метаболічну, енергозберігальну, загальнозміцнювальну дію. В організмі людини аргінін відіграє роль субстрату для синтезу оксиду азоту (NO) – важливого фактора, що забезпечує підтримання судинного гомеостазу. NO бере участь у регуляції тонусу судин, проліферації й апоптозу клітин судинної стінки, а також нормалізує окислювально-відновні процеси. Бетаїн – похідне холіну, що є важливим донором метильної групи для перетворення гомоцистеїну на метіонін і, можливо, єдиним джерелом метильних груп для цього провідного метаболічного шляху в умовах дефіциту кобаламіну або фолієвої кислоти. Широка фармакологічна дія амінокислот L-аргініну та бетаїну, що входять до складу препарату Гепаргін, дозволяють розглядати його як гепато- і цитопротектор, що може застосовуватися при хронічних захворюваннях печінки. Фармакодинамічні особливості Гепаргіну виправдовують його призначення у разі токсичних реакцій шкіри середнього ступеня тяжкості.

Іншою стороною попередження розвитку токсичних реакцій шкіри є така особливість лікування, як можливість широкого використання топічної терапії. Сприяє такому підходу поява низки засобів, в яких молекули системних препаратів введені в лікарські форми для зовнішнього використання. Діюча речовина таких медикаментів здатна потрапляти в дерму та придатки шкіри.

Лікування оніхомікозів складається із системної терапії, коли антимікотик призначають усередину, та місцевої, коли препарат використовують місцево зовнішньо на ураженому нігті. Системна терапія має низку недоліків, пов'язаних з накопиченням препаратів в організмі хворого та наявністю можливих побічних реакцій. При цьому системні антимікотики проти-показані при вагітності та в період грудного вигодовування, особам

із захворюваннями печінки та медикаментозною алергією.

На сьогодні чітко сформульовано перелік факторів, які впливають на вибір місцевої терапії: ураження не більше 3 нігтів; захворювання, що є протипоказанням для призначення системних протигрибкових; периферична ангіопатія. Суттєвим є суб'єктивне негативне ставлення хворого до прийому системних засобів. У разі місцевого лікування препарат не всмоктується в кров, а отже, такий спосіб лікування є безпечним, не дає токсичних ефектів. Недоліком місцевої терапії є те, що при нанесенні на поверхню нігтя засіб не завжди досягає збудника. Відтак, потрібна певна підготовка нігтя.

До сучасних топічних антимікотиків відносять імідазоли (клотримазол, кетоконазол, міконазол) і аліламіни (тербінафін і нафтифін). Похідні імідазолу діють шляхом зв'язування цитохрому P450 і блокування синтезу ергостеролу. Механізм дії аліламінів полягає в інгібуванні синтезу епоксидази сквалєну. Протигрибкові складники кремів і мазей не проникають крізь нігтьову пластинку, тому сучасними формами антимікотиків, що дозволяють провести санацію нігтя, вважають лаки та розчини. Вивчаючи проникнення розчину нафтифіну гідрохлориду в ніготь, було додано розчин брильянтового зеленого. При використанні відеодерматоскопа були помітні дистально-фронтальні частини нігтів з каналами розшарованого

кератину, який був пронизаний підфарбованим розчином нафтифіну. Експериментально було доведено можливість проникнення в піднігтьові канали та порожнини проти-грибкового 1% водно-спиртового розчину нафтифіну гідрохлориду. Це дозволило стверджувати про наявність процесу проникнення розчинів у ніготь.

У 2007 р. F. Crawford та S. Hollis представили плацебо-контрольований метааналіз порівняльної ефективності зовнішніх засобів. Вони узагальнили дані 8 міжнародних досліджень (n=962) і дійшли висновку, що при топічній терапії антимікотики-аліламіни, представником яких є нафтифін, проявили більш високу клінічну ефективність, ніж імідазоли. Це з позиції доказової медицини підтверджує, що нафтифін (Естезифін, компанія «Фармак») є одним з найбільш ефективних препаратів у лікуванні оніхомікозів. Показано, що найперспективнішими для клінічного використання є протигрибкові розчини, що діють на всій товщині нігтьової пластинки.

Отже, можна назвати такі підходи до подолання токсичних медикаментозно зумовлених реакцій: виключення поліпрагмазії, своєчасна діагностика токсичних медикаментозно індукованих реакцій, призначення гепатопротекторів, виключення прийому системних препаратів шляхом заміни їх топічними.



Естезифін

лікування грибкових уражень нігтів та шкіри 1, 3, 4

- Широкий спектр протигрибкової дії на нігтях 1, 2, 3, 4
- Зручне нанесення на ніготь та під ніготь завдяки крапельниці 1
- Великий флакон, що забезпечить тривалий курс лікування грибка нігтів 1

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Естезифін розчин.
 1 - Naftifine "A Review" Aditya K. Gupta, Jennifer E. Ryder, and Elizabeth A. Cooper, 2008.
 2 - Інструкція для медичного застосування Естезифін крем.
 3 - Інструкція для медичного застосування Естезифін спрей.
 4 - Інструкція для медичного застосування Естезифін розчин.

Назва препарату: ЕСТЕЗИФІН
Лікарська форма: Розчин наскірний, спрей наскірний, крем.
Діюча речовина: нафтифін гідрохлорид. Код АТХ D01A E22.

Показання до застосування.
 Місцеве лікування грибкових інфекцій, спричинених чутливими до нафтифіну патогенами: грибові інфекції шкіри та шкірних складок; міжпальцеві мікози; грибові інфекції нігтів (оніхомікози); шкірні кандидози; висівкоподібні лишай; запальні дерматомікози, із свербіжем або без нього.

Спосіб застосування та дози.
 Наносити на уражену поверхню шкіри 1 раз на добу після її очищення, застосовуючи 1см ділянку шкіри. Тривалість лікування: при дерматомікозах - 2-4 тижні (у разі необхідності - до 8 тижнів); при кандидозах - 4 тижні; при інфекції нігтів - до 6 місяців. При грибкових захворюваннях нігтів рекомендується застосовувати 2 рази на добу. Перед першим застосуванням необхідно видалити уражену частину нігтя. При мікозах зовнішнього слухового проходу - лікування не менше 14 днів. Лікування слід проводити шляхом

вкладання у вухо ватних турунд, змочених розчином, на 5-8 хвилин 1-2 рази на добу. Для загоєння рецидивів лікування слід продовжувати не менше 2 тижнів після зникнення основних симптомів захворювання.

Протипоказання.
 Підвищена чутливість до нафтифіну або пролілілгліколю. Препарат не можна наносити на ранову поверхню. Не застосовувати для лікування очей.

Побічні реакції.
 У рідкоземельних випадках можуть проявлятися місцеві реакції: сухість шкіри, почервоніння та відчуття печіння, еритема, свербіж, місцеве подразнення. Побічні ефекти зазвичай мають оборотний характер та не потребують відміни лікування.

Для отримання більш детальної інформації про лікарський засіб ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування Естезифін.

Виробник.
 ПАТ «Фармак», вул. Фрунзе, 63, м. Київ, 04080, Україна. Додаткова інформація за тел. +38 (044) 496-87-87, e-mail: info@farmak.ua.
 РП №UA/14783/01/01 від 14.12.2015, РП №UA/15944/01/01 від 28.04.2017
 РП №UA/15499/01/01 від 03.11.2016. УКР/ПРОМО/01/2019/ЕС/1/ДМ/001

Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях та симпозіумах.