

# Кожные реакции на кардиологические препараты: клинический случай

З.А. Невозинская<sup>1,2</sup>, А.Л. Пирузян<sup>3</sup>, И.М. Корсунская<sup>✉3</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

<sup>2</sup>ГБУЗ «Московский научно-практический центр дерматовенерологии и косметологии» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

<sup>3</sup>ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия

✉ marykor@bk.ru

## Аннотация

Фотодерматиты, вызванные применением лекарственных препаратов, являются важной и актуальной проблемой в практике врачей. Это связано с тем, что вызывать развитие фотодерматитов может целый ряд широко используемых в медицине лекарственных средств – антибиотики и сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные препараты, противоопухолевые препараты, диуретики, гипотензивные и антиаритмические препараты, антидиабетические и психиатрические средства, третиноин и изотретиноин, а также некоторые другие. Фотодерматиты, вызванные применением лекарственных средств, протекают по типу фототоксических реакций. Лекарственные вещества в данной ситуации в коже могут играть роль фотосенсибилизатора. Патомеханизм развития фототоксических реакций основан на накоплении в коже вещества, которое обладает свойствами фотосенсибилизатора, и одновременного воздействия на кожу солнечного излучения. Фотосенсибилизатор, повышая чувствительность кожи к видимой или ультрафиолетовой части спектра, приводит к развитию высыпаний. В своей статье мы описали случай 64-летнего пациента, у которого развился фотодерматит на фоне длительного приема амиодарона.

**Ключевые слова:** фотодерматит, фототоксические реакции, амиодарон.

**Для цитирования:** Невозинская З.А., Пирузян А.Л., Корсунская И.М. Кожные реакции на кардиологические препараты: клинический случай. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 80–82. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200267

Clinical Case

## Skin reactions to cardiac drugs: a clinical case

Zofia A. Nevozinskaia<sup>1,2</sup>, Anastas L. Piruzian<sup>3</sup>, Irina M. Korsunskaja<sup>✉3</sup>

<sup>1</sup>Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

<sup>2</sup>Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenereology and Cosmetology, Moscow, Russia;

<sup>3</sup>Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia

✉ marykor@bk.ru

## Abstract

Drug-induced photodermatitis is an important problem in a doctor's practice. This is due to the fact that a number of drugs widely used in medicine can cause the development of photodermatitis - antibiotics and sulfonamides, non-steroidal anti-inflammatory drugs, antineoplastic drugs, diuretics, antihypertensive and antiarrhythmic drugs, antidiabetic and psychiatric drugs, tretinoin and isotretinoin, as well as some others. Drug-induced photodermatitis proceeds as phototoxic reactions. In this situation, medicinal substances in the skin can act as a photosensitizer. The pathological mechanism of development of phototoxic reactions involves both an accumulation in the skin of a substance that possess effect of a photosensitizer and the simultaneous effect of solar radiation on the skin. The photosensitizer causes rashes by increasing skin sensitivity to visible or ultraviolet part of the spectrum. This article describes the case of a 64-year-old patient who developed photodermatitis while taking amiodarone for a long time.

**Key words:** photodermatitis, phototoxic reactions, amiodarone.

**For citation:** Nevozinskaia Z.A., Piruzian A.L., Korsunskaja I.M. Skin reactions to cardiac drugs: a clinical case. Consilium Medicum. 2020; 22 (10): 80–82. DOI: 10.26442/20751753.2020.10.200267

Весенне-летний период все чаще на прием к врачу-дерматологу обращаются пациенты с заболеваниями, в развитии которых важная роль отводится солнечному облучению: солнечная крапивница, световая оспа, дерматиты, вызванные контактом с растениями, и др. Группа кожных заболеваний, в патогенезе которых большое значение отводится солнечному облучению, называется фотодерматитами. Одним из примеров такого дерматита может выступать фотодерматит, вызванный приемом лекарственных средств.

Фотодерматозы, вызванные приемом лекарств, можно разделить на две категории: фототоксические и фотоаллергические реакции [1, 2]. И то, и другое требует местного или системного сенсбилизатора и воздействия ультрафиолетового излучения (УФИ), но механизмы, посредством которых эти процессы вызывают дерматит, отличаются [3, 4]. Воздействие спектра УФИ приводит к образованию свободных радикалов (фототоксическая реакция) или превращает структуру лекарственного средства в форму, вызывающую иммунный ответ (фотоаллергическая реакция). Оба типа реакций связаны с наличием в организме химического вещества (фотосенсибилизатора), который способен повышать чувствительность кожи к УФИ. Свойствами фотосенсибилизаторов обладает ряд лекарственных препаратов: антибиотики, нестероидные противовоспалительные пре-

параты, диуретики, нейролептики, ретиноиды, антиаритмические препараты [5–7]. Диагноз основывается на факте приема препарата, характере высыпаний и воздействия солнечных лучей на кожные покровы [8].

Дерматологические осложнения на фоне приема кардиологических препаратов встречаются часто. Так, заболеваемость в популяции пациентов при длительном применении антиаритмического препарата амиодарон достигает почти 75% по разным данным [9]. Амиодарон используется врачами более 50 лет и часто является единственным препаратом выбора. Показаниями к применению препарата являются желудочковые аритмии, включая желудочковую тахикардию и фибрилляцию желудочков, наджелудочковые пароксизмальные тахикардии, мерцательная аритмия (фибрилляция предсердий) и трепетание предсердий, а также лечение нарушений ритма у пациентов с ишемической болезнью сердца и/или нарушениями функции левого желудочка.

Основными изменениями кожи, вызванными амиодароном, являются фототоксические реакции и гиперпигментация. В специальной литературе встречается много статей, в которых описывается развитие кожных высыпаний, которые развиваются на фоне приема амиодарона. Так, V. Vongard и соавт. (2006 г.) описали 98 случаев развития характерной гиперпигментации у пациентов, получавших

Клиническая картина фотодерматита, развившегося на фоне приема препарата амиодарон.



длительное время амиодарон [10]. В исследовании, проведенном с марта 1994 по апрель 1997 г., А. Аммоу и соавт. (2008 г.) описали случай 64-летнего мужчины с III фототипом кожи, который жаловался на появление гиперпигментации серовато-голубого цвета на коже, медленно развивающейся на фоне инсоляции. При этом больной принимал амиодарон в течение 4 лет (кумулятивная доза 277 г). Субъективные ощущения отсутствовали. Авторы пришли к выводу, что гиперпигментация на фоне приема амиодарона развивается в связи с накоплением в коже амиодарона [11]. S. Yones и соавт. (2005 г.) также описали случай пациентки, у которой на фоне приема амиодарона развились фотосенсибилизация кожи и высыпания серовато-синеватого цвета на коже. После отмены препарата кожная симптоматика медленно редуцировалась (в течение 2 лет) [12]. Также N. Shah и соавт. в 2004 г. описали случай развития фотодерматита в периоральной области у 74-летнего европейца, принимавшего амиодарон [13]. После отмены препарата и замены его на другой антиаритмический препарат высыпания в периоральной области начали медленно разрешаться.

Клиническая картина фотодерматита, вызываемого амиодароном, представлена очагами гиперпигментации голубовато-серого цвета на открытых участках кожного покрова, чаще всего на коже лица. Субъективные ощущения обычно отсутствуют. Изменения кожи обычно происходят после по крайней мере 4 мес терапии и при минимальной кумулятивной дозе, которая составляет 40 г [14]. Очаги имеют типичный эритематозный или экзематозный вид, возникают на участках, подверженных воздействию солнечного света, обычно на руках, лице и шее, могут сопровождаться зудом. Высыпания менее заметны на подбородке, нижней губе и за ушами [8]. Симптомы начинаются через несколько минут после воздействия солнечного света, продолжаются до 24 ч и обычно проходят примерно через 48 ч,

но в некоторых случаях они сохраняются до 72 ч. Фототоксические и фотоаллергические реакции могут возникнуть даже через несколько месяцев после отмены амиодарона из-за его длительного времени элиминации, которое в среднем занимает 35–40 дней.

Гиперпигментация кожи является еще одним важным побочным эффектом, затрагивающим 4–9% пациентов, принимающих амиодарон [15]. В отличие от фототоксических реакций, которые не зависят от типа кожи, гиперпигментация обычно возникает у пациентов с I фототипом кожи [14]. У этих пациентов длительная терапия амиодароном приводит к характерным сине-серым обесцвечиваниям, расположенным в основном на лице, ушах и ладонях рук.

Гиперпигментация обычно происходит через 20 мес в режиме лечения амиодароном, а иногда и после более длительных периодов времени [16]. Дозы применяемого препарата выше у пациентов с гиперпигментацией (400–800 мг/сут) по сравнению с пациентами, у которых наблюдается только фототоксическая реакция. Минимальная накопленная доза составляет около 160 г [14]. Изменения имеют сине-серое окрашивание, но у 10% пациентов происходит желто-коричневая пигментация. Прекращение приема препарата обычно вызывает постепенное уменьшение симптомов [17]. Полная ремиссия обычно достигается через несколько месяцев или даже несколько лет, что является следствием медленного выведения амиодарона и его метаболитов из тканей.

Дифференцировать фотодерматит, вызванный приемом лекарственного препарата, необходимо с токсидермией, простым и аллергическим контактным дерматитом, солнечным дерматитом, а также дискоидной красной волчанкой. Основой терапии являются отмена препарата и восстановление липидных слоев кожи. Также назначаются местный глюкокортикостероид средней силы и интенсивное солнцезащитное средство (SPF 50+) [8].

**Клинический случай.** К нам обратился 64-летний пациент с жалобами на высыпания на лице. Субъективные ощущения отсутствовали. Со слов больного, высыпания появились в начале лета и усиливались с течением времени, пациент же рассматривал их как загар. Однако в осенние месяцы цвет высыпаний не изменился, в связи с чем больной обратился на прием к врачу-дерматологу. Среди сопутствующих заболеваний отмечались гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, мерцательная аритмия. При сборе анамнеза обратил на себя внимание тот факт, что пациент принимает Кордарон (амиодарон 600 мг) по поводу мерцательной аритмии около 2 лет.

При осмотре на коже лица имеются пятна голубовато-серого цвета с нечеткой границей (см. рисунок). Очаги локализованы в области лба, щек и носа. В области подбородка, губ и височных областях высыпания были менее выражены. Субъективные жалобы отсутствовали.

Пациенту рекомендовано обратиться к кардиологу для коррекции терапии. Также назначены депигментирующий крем и солнцезащитное средство при выходе на открытые пространства. Повторная консультация назначена через 3 мес после коррекции кардиологической терапии.

Проблема фотодерматозов становится особенно актуальной в весенне-летний период, в частности у пациентов старшей возрастной группы. Фотореакции на лекарственные препараты весьма распространены, и кардиологические препараты не являются исключением. Осложнения длительной терапии амиодароном вынуждают лечащего врача информировать пациента обо всех возможных побочных реакциях, методах их предотвращения и необходимости консультации специалиста при появлении симптомов. Любой врач, к которому обратился пациент с повреждениями кожи, вторичными по отношению к амиодарону, должен знать о рисках прекращения лечения, поскольку это

может усугубить степень аритмии и даже привести к внезапной остановке сердца. Сотрудничество между кардиологами и дерматологами, несомненно, обеспечит принятие оптимальных решений для проведения безопасной терапии и уменьшения побочных эффектов лекарственных средств.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare that there is not conflict of interests.

#### Литература/References

1. Wilm A, Berneburg M. Photoallergy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 7–12.
2. Bylaite M, Grigaitiene J, Lapinskaite GS. Photodermatoses: classification, evaluation and management. *Br J Dermatol* 2009; 161 (Suppl. 3): 61–8.
3. Honari G. Photoallergy. *Rev Environ Health*. 2014; 29: 233–42.
4. Stein KR, Scheinfeld NS. Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 431–43.
5. Ladizinski B, Elpern DJ. Dronaderone-induced phototoxicity. *J Drugs Dermatol* 2013; 12 (8): 946–7.
6. Maoz KB, Dvash S, Brenner S, Brenner S. Amiodarone-induced skin pigmentation and multiple basal-cell carcinomas. *Int J Dermatol* 2009; 48 (12): 1398–400. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2008.03819.x
7. Lankerani L, Baron ED. Photosensitivity to exogenous agents. *J Cutan Med Surg* 2004; 8 (6): 424–31.
8. Drucker AM, Rosen CF. Drug-induced photosensitivity: culprit drugs, management and prevention. *Drug Saf* 2011; 34 (10): 821–37. DOI: 10.2165/11592780-000000000-00000
9. Jaworski K, Walecka I, Rudnicka L et al. Cutaneous adverse reactions of amiodarone. *Med Sci Monit* 2014; 20: 2369–72. DOI: 10.12659/MSM.890881
10. Bongard V, Marc D, Philippe V et al. Incidence rate of adverse drug reactions during long-term follow-up of patients newly treated with amiodarone. *Am J Ther* 2006; 13 (4): 315–9.
11. Ammoury A, Michaud S, Paul C et al. Photodistribution of blue-gray hyperpigmentation after amiodarone treatment: molecular characterization of amiodarone in the skin. *Arch Dermatol* 2008; 144 (1): 92–6. DOI: 10.1001/archdermatol.2007.25
12. Yones SS, O'Donoghue NB, Palmer RA et al. Persistent severe amiodarone-induced photosensitivity. *Clin Exp Dermatol* 2005; 30 (5): 500–2.
13. Shah N, Warnakulasuriya S. Amiodarone-induced peri-oral photosensitivity. *J Oral Pathol Med* 2004; 33 (1): 56–8.
14. Rappersberger K, Honigsmann H, Ortel B et al. Photosensitivity and hyperpigmentation in amiodarone-treated patients: incidence, time course, and recovery. *J Invest Dermatol* 1989; 93: 201–9.
15. Vassallo P, Trohman RG. Prescribing amiodarone: an evidence-based review of clinical indications. *JAMA* 2007; 298 (11): 1312–22.
16. Ferguson J, Addo HA, Jones S et al. A study of cutaneous photosensitivity induced by amiodarone. *Br J Dermatol* 1985; 113: 537–49.
17. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2 (4): 253–62.

#### ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Невозинская Зоя Анатольевна** – канд. мед. наук, врач-дерматовенеролог, ГБУЗ МНПЦДК, ассистент каф. кожных болезней и косметологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. ORCID: 0000-0002-5913-9635

**Пирузян Анастас Львович** – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ. ORCID: 0000-0001-8039-8474

**Корсунская Ирина Марковна** – д-р мед. наук, проф., зав. лаб. ФГБУН ЦТП ФХФ. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

**Zofia A. Nevozinskaia** – Cand. Sci. (Med.), Moscow Scientific and Practical Center for Dermatovenerology and Cosmetology, Pirogov Russian National Research Medical University. ORCID: 0000-0002-5913-9635

**Anastas L. Piruzian** – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. ORCID: 0000-0001-8039-8474

**Irina M. Korsunskaja** – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology. E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Статья поступила в редакцию / The article received: 16.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 10.09.2020