Острые состояния в дерматологии: токсические реакции и их терапия

Л.Р. Сакания^{1,2}, К.Т. Плиева², Е.В. Денисова^{1,2}, И.М. Корсунская^{✉1,2}

¹ФГБУН «Центр теоретических проблем физико-химической фармакологии» РАН, Москва, Россия;

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

Аннотация

Особую сложность в дерматологической практике представляют острые тяжелые состояния, вызванные применением разных лекарственных средств. В группу токсидермических реакций входят такие состояния, как DRESS-синдром, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, острый генерализованный экзантематозный пустулез и эритродермии разного генеза. Опасность представляет не только кожный процесс, но и развитие токсических реакций внутренних органов, что в свою очередь без надлежащей терапии уже может привести к летальному исходу. Препаратами 1-го выбора при подобных реакциях становятся системные глюкокортикостероиды, в частности производные бетаметазона. Собственный опыт и многочисленные исследования подтверждают эффективность таких препаратов. Однако стоит помнить, что бесконтрольное или длительное применение системных глюкокортикостероидов может усугубить состояние пациента и повлечь за собой нежелательные побочные реакции.

Ключевые слова: токсидермия, эритродермия, лекарственные реакции, системные глюкокортикостероиды, бетаметазон

Для цитирования: Сакания Л.Р., Плиева К.Т., Денисова Е.В., Корсунская И.М. Острые состояния в дерматологии: токсические реакции и их терапия. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 668–671. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201180

REVIEW

Acute conditions in dermatology: toxic reactions and their treatment

Luiza R. Sakaniya^{1,2}, Kristina T. Plieva², Elena V. Denisova^{1,2}, Irina M. Korsunskaya^{✉1,2}

¹Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow, Russia;

²Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology, Moscow, Russia

Abstract

Acute severe conditions caused by the use of various drugs are of particular difficulty in dermatological practice. Toxicodermic reactions include DRESS syndrome, Stevens–Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, acute generalized exanthematous pustulosis and erythroderma of various origins. These disorders are characterized not only by skin lesions, but also toxic reactions in internal organs, which if untreated properly can be life-threatening. The first choice drugs for such reactions are systemic glucocorticosteroids, in particular betamethasone derivatives. Our own experience and numerous studies confirm the effectiveness of such drugs. However, it should be remembered that uncontrolled or prolonged use of systemic glucocorticosteroids can aggravate the patient's condition and lead to unwanted adverse reactions.

Key words: toxidermia, erythroderma, drug reactions, systemic glucocorticosteroids, betamethasone

For citation: Sakaniya LR, Plieva KT, Denisova EV, Korsunskaya IM. Acute conditions in dermatology: toxic reactions and their treatment. Consilium Medicum. 2021; 23 (8): 668–671. DOI: 10.26442/20751753.2021.8.201180

В настоящее время реакции на лекарственные препараты – достаточно актуальная проблема. Есть несколько механизмов, которые объясняют вариабельность реакций на лекарства. Такие реакции можно разделить на две основные категории: иммунологические и неиммунологические [1]. Большинство (75–80%) побочных реакций на лекарства вторичны по отношению к предсказуемым, неиммунологическим эффектам, тогда как остаточные (20–25%) побочные реакции вызваны непредсказуемыми

эффектами, некоторые из которых могут быть иммуноопосредованными [2]. Только 5–10% всех побочных реакций на лекарства являются иммуноопосредованными [3]. Иммуноопосредованные реакции чаще всего состоят из немедленных или отсроченных иммунологических механизмов, опосредованных клеточными или гуморальными иммунными ответами.

Большинство препаратов системного действия служат потенциальными причинами кожных побочных реакций.

Информация об авторах / Information about the authors

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

Сакания Луиза Руслановна – врач-дерматолог ФГБУН ЦТП ФХФ, врач-дерматовенеролог ГБУЗ МНПЦДК.
ORCID: 0000-0003-2027-5987

Плиева Кристина Тимуровна – врач-дерматолог ГБУЗ МНПЦДК.
ORCID: 0000-0001-9351-1034

Денисова Елена Валерьевна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. ФГБУН ЦТП ФХФ, зам. зав. филиала по медицинской части ГБУЗ МНПЦДК.
ORCID: 0000-0002-4887-284X

✉ **Irina M. Korsunskaya** – D. Sci. (Med.), Prof., Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology.
E-mail: marykor@bk.ru; ORCID: 0000-0002-6583-0318

Luiza R. Sakaniya – dermatologist, Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology.
ORCID: 0000-0003-2027-5987

Kristina T. Plieva – dermatologist, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology.
ORCID: 0000-0001-9351-1034

Elena V. Denisova – Cand. Sci. (Med.), Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology, Moscow Scientific and Practical Center of Dermatology, Venereology and Cosmetology.
ORCID: 0000-0002-4887-284X

Контрастные средства и определенные классы лекарств, такие как антибиотики, противосудорожные, противоопухолевые, нестероидные противовоспалительные препараты и аллопуринол, как известно, являются частыми причинами аллергических реакций. При лечении антибиотиками и противоэпилептическими препаратами осложнения токсидермией развиваются в 1–5% случаев [4, 5].

Тяжелые реакции (токсидермии), включая буллезные реакции (синдром Стивенса–Джонсона – ССД, токсический эпидермальный некролиз – ТЭН), острый генерализованный экзантематозный пустулез (ОГЭП) и лекарственные реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), составляют 2% нежелательных кожных реакций на лекарства [6, 7]. Эти реакции необходимо быстро идентифицировать, чтобы скорректировать лечение и снизить смертность.

Есть несколько типов токсидермий, которые различаются по причине их уникальных клинических проявлений [8–10].

ТЭН, также известный как синдром Лайелла, и ССД являются наиболее серьезными проявлениями токсидермии, на них приходится 25% смертности. Существует разделение между ССД и ТЭН, которые различаются по степени поражения кожи (<10% при ССД, >30% при ТЭН, от 10 до 30% при сочетании ССД–ТЭН). Симптомы появляются через 21 день после начала приема лекарств, вызывающих реакцию. С момента появления сыпи прогрессирование кожных поражений занимает от нескольких часов до нескольких дней. Поражения кожи обычно представляют собой темно-красную или пурпурную макулярную сыпь, объединяющуюся в участки отслаивающейся кожи и эрозии. Высыпания часто начинаются на лице, а затем постепенно симметрично распространяются на все тело. Специфическим индикатором ССД или ТЭН служит наличие положительного симптома

Никольского. Этот симптом клинически проявляется как отслоение эпидермиса от подлежащей дермы под действием силы сдвига. Еще один признак ССД или ТЭН – болезненные эрозии слизистых оболочек, затрагивающие как минимум две анатомические области (конъюнктиву, нос, рот, анальную или генитальную область). Общее состояние здоровья пациента серьезно ухудшается из-за высокой температуры, быстрого обезвоживания и суперинфекции кожных высыпаний. Ухудшение дыхательной функции с тахипноэ и гипоксией может быть признаком основного некроза бронхиального дерева, который коррелирует с неблагоприятным клиническим прогнозом.

DRESS-синдром, также известный как синдром лекарственной гиперчувствительности, характеризуется поздним началом кожной сыпи через 2–6 нед после начала приема лекарства. Высыпания неспецифичны и обычно проявляются в виде зудящей макулопапулезной экзантемы или фебрильной эритродермии; 30% случаев связано с инфильтрированным отеком лица. Редко могут появиться небольшие пустулы, пурпура или многоформная эритема. DRESS-синдром отличается от других медикаментозных высыпаний своей ассоциацией с обширными аденопатиями в нескольких лимфатических узлах и поражением внутренних органов. Общие поражения органов включают печень (гепатит), почки (интерстициальный нефрит), легкие, сердце и поджелудочную железу. Клиническая картина DRESS-синдрома дополняется эозинофилией и синдромом, подобным мононуклеозу. Висцеральные последствия DRESS-синдрома могут сохраняться в течение нескольких недель и проявляться после появления кожной сыпи. Кроме того, на начальной стадии заболевания может отсутствовать эозинофилия. Точный патогенез неизвестен. Пациенты, страдающие тяжелыми кожными проявлениями DRESS-синдрома, должны

быть госпитализированы и пройти тщательное клиническое наблюдение после госпитализации.

ОГЭП представляет собой скарлатиноподобную эритематозную сыпь с пустулами, преимущественно в крупных складках (подмышечные, паховые). Пустулы могут сливаться и впоследствии приводить к шелушению поверхности кожи. Поражение слизистой оболочки возможно, но ограничено. Обычно ОГЭП вызывается антибиотиками, чаще всего аминопенициллинами и макролидами. Эти высыпания, как правило, появляются внезапно, в период от 24 ч до 4 дней после начала приема лекарств. Наиболее частые симптомы – жжение и кожный зуд. Высыпания обычно проходят через 10 дней. Диагноз ОГЭП устанавливается на основании анамнеза, клинических проявлений и лабораторных данных. Генерализованный пустулезный псориаз похож на дерматологическую патологию, которую следует дифференцировать с ОГЭП. Пациенты с генерализованным пустулезным псориазом часто имеют в анамнезе псориаз, и эти поражения клинически не развиваются в такой степени. Кроме того, две патологии обладают противоположными гистологическими данными. Точный диагноз ОГЭП важен ввиду его потенциально тяжелого прогноза и 5% смертности.

Термин «эритродермия» (эксфолиативный дерматит) впервые ввел Фон Хебра в 1868 г. Эритродермия проявляется диффузной эритемой и шелушением более 90% поверхности тела. Это реакция и кожное проявление множества основных заболеваний, включая псориаз и экзему, или реакция на прием определенных лекарств. Хотя некоторые эксперты считают, что эритродермия не представляет значительного риска смерти, она является потенциально опасным для жизни состоянием, требующим надлежащей диагностики, определения основной этиологии и лечения [11, 12].

Ряд факторов считается триггерами эритродермии, эти факторы могут быть сгруппированы в несколько общих категорий, включая уже существующие дерматозы, лекарства и злокачественные новообразования, в то время как некоторые случаи эритродермии являются идиопатическими или врожденными [13, 14].

Наиболее распространенная причина эритродермии – уже существующие кожные заболевания, и многочисленные исследования указывают на псориаз как особенно частый причинный дерматоз, на который приходится примерно 1/2 случаев эритродермии [11, 13, 15, 16]. Экзематозные дерматозы – также хорошо известная причина эритродермии [11–13].

Всего 1% пациентов с эритродермией имеют злокачественное новообразование [11]. Некоторые злокачественные новообразования также сильно связаны с эритродермией, включая, помимо прочего, кожную Т-клеточную лимфому, грибовидный микоз и синдром Сезари, В-клеточный хронический лимфоцитарный лейкоз и злокачественные новообразования внутренних органов [11, 13, 15].

Эритродермия чаще встречается у мужчин, средний возраст дебюта – от 40 до 60 лет [17].

Эритродермия может быть тяжелой и опасной для жизни и потребовать госпитализации [18, 19]. Лечение эритродермии преимущественно включает мониторинг и обеспечение метаболической и гемодинамической стабильности [11].

Основными препаратами для купирования острых тяжелых проявлений токсидермий являются системные глюкокортикостероиды (ГКС). Наиболее широко в повседневной практике применяются бетаметазон и его производные. Особый интерес представляет суспензия для инъекций Дипромета, состоящая из комбинации бетаметазона дипропионата (БД) и бетаметазона натрия фосфата (БНФ), выпускающаяся в преднаполненном шприце и в комплекте с иглой для внутримышечного введения.

БНФ и БД – синтезированные ГКС, которые способны снижать выработку медиаторов воспаления [20, 21]. БНФ

Рис. 1. Схема метаболизма препарата Дипромета.

хорошо растворим в воде и после внутримышечного введения быстро подвергается гидролизу и практически сразу абсорбируется в месте введения, что обеспечивает скорое начало терапевтического действия [22, 23]. Гидролиз БНФ происходит настолько быстро, что концентрация в плазме крови не определяется, однако его основной метаболит достигает максимальной концентрации через $2,8 \pm 1,7$ ч. Терапевтический эффект от БНФ сохраняется в течение $9,6 \pm 3,6$ ч [24], и данный метаболит бетаметазона практически полностью выводится в течение 1 дня после введения.

БД в месте инъекции образует депо, которое медленно высвобождает бетаметазон и отвечает за продление активности лекарства, тем самым контролируя симптомы в течение более длительного периода времени. Максимальная концентрация БД в плазме достигается через 15 ± 9 ч, а период полувыведения занимает $80,8 \pm 22,7$ ч [24, 25]. Схематично фармакокинетика препарата Дипромета показана на рис. 1.

Бетаметазон хорошо связывается с белками плазмы (62,5%). Метаболизируется в печени с образованием преимущественно неактивных метаболитов. Выводится главным образом почками. После однократной инъекции бетаметазон обнаруживается в крови даже спустя 14 дней [26].

Показаниями к применению препарата Дипромета являются лекарственная аллергия, дерматологические заболевания, такие как атопический и контактный дерматит, фотодерматит, крапивница, красный плоский лишай, дискоидная красная волчанка, псориаз, обыкновенная пузырчатка и другие, а также системные заболевания соединительной ткани (склеродермия, системная красная волчанка и др.).

Препарат в форме преднаполненного шприца весьма удобен в применении, поскольку имеет в комплекте атравматическую иглу и точно дозирован (1 мл раствора). При необходимости препарат можно вводить прямо в очаг поражения внутривожно. Важно также отметить, что препарат Дипромета следует назначать короткими курсами – 1–2 инъекции с интервалом не менее 10–14 дней.

Наш собственный опыт применения комбинации БНФ и БД у пациентов с токсидермией, эритродермией и хронической крапивницей показывает, что для снятия остроты процесса достаточно однократного применения препарата в дозе 1–2 мл (в зависимости от массы тела пациента и выраженности кожного процесса) в комплексе с дезинтоксикационной терапией с последующим переходом на использование антигистаминных препаратов и топических ГКС.

Терапия острых тяжелых лекарственных реакций – сложная проблема на стыке специальностей. Системные ГКС выходят на первый план для купирования остроты процесса, но должны применяться с особой осторожностью, в строгом соответствии с инструкцией для предупреждения нежелательных реакций и ухудшения текущего состояния пациента. Бесконтрольное применение данной группы препаратов влечет за собой множество тяжелых последствий для организма. Однако рациональное применение системных производных бетаметазона позволяет получить быстрый клинический эффект.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

- Nayak S, Achariya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol*. 2008;53(1):2-8.
- Executive summary of disease management of drug hypersensitivity: a practice parameter. Joint Task Force on Practice Parameters, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, and the Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;83(6 Pt. 3):665-700.
- DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA*. 1997;278(22):1895-906.
- Niebel D, Wenzel J. Immunopathology of cutaneous drug eruptions. *Pathologe*. 2018;39(6):563-70.
- Graudins LV, Trubiano JA, Zubrinich CM, et al. Medication-related anaphylaxis treated in hospital: Agents implicated, patient outcomes, and management lessons. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2018;27(9):1029-33.
- Formica D, Sultana J, Cutroneo PM, et al. The economic burden of preventable adverse drug reactions: a systematic review of observational studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(7):681-95.
- Aung AK, Tang MJ, Adler NR, et al. Adverse Drug Reactions Reported by Healthcare Professionals: Reaction Characteristics and Time to Reporting. *J Clin Pharmacol*. 2018;58(10):1332-9.
- Allegaert K, Smits A, van den Anker JN. Drug evaluation studies in neonates: how to overcome the current limitations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(4):387-96.
- Van Schandevyl G, Bauters T. Thiopeta-induced cutaneous toxicity in pediatric patients: Case report and implementation of preventive care guidelines. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(3):689-93.
- Amsler E, Soria A. Hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Rev Med Interne*. 2017;38(11):737-48.
- Okoduwa C, Lambert WC, Schwartz RA, et al. Erythroderma: review of a potentially life-threatening dermatosis. *Indian J Dermatol*. 2009;54(1):1-6. DOI:10.4103/0019-5154.48976
- Akhyani M, Ghodsi ZS, Toosi S, Dabbaghian H. Erythroderma: a clinical study of 97 cases. *BMC Dermatol*. 2005;5:5. DOI:10.1186/1471-5945-5-5
- César A, Cruz M, Mota A, Azevedo F. Erythroderma. A clinical and etiological study of 103 patients. *J Dermatol Case Rep*. 2016;10(1):1-9. DOI:10.3315/jdcr.2016.1222
- Rice AS, Crane JS. Epidermolytic Hyperkeratosis. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
- Tan GF, Kong YL, Tan AS, Tey HL. Causes and features of erythroderma. *Ann Acad Med Singap*. 2014;43(8):391-4.
- Banerjee S, Ghosh S, Mandal RK. A Study of Correlation Between Clinical and Histopathological Findings of Erythroderma in North Bengal Population. *Indian J Dermatol*. 2015;60(6):549-55. DOI:10.4103/0019-5154.169124
- Sehgal VN, Srivastava G. Exfoliative dermatitis. A prospective study of 80 patients. *Dermatologica*. 1986;173(6):278-84.
- Mistry N, Gupta A, Alavi A, Sibbald RG. A review of the diagnosis and management of erythroderma (generalized red skin). *Adv Skin Wound Care*. 2015;28(5):228-36; quiz 237-8. DOI:10.1097/01.ASW.0000463573.40637.73
- Karakayli G, Beckham G, Orenko I, Rosen T. Exfoliative dermatitis. *Am Fam Physician*. 1999;59(3):625-30.
- Daudén E, Bewley A, Lambert J, et al. Expert recommendations: the use of the fixed combination calcipotriol and betamethasone dipropionate gel for the topical treatment of psoriasis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2014;28(Suppl. 2):22-32. DOI:10.1111/jdv.12443
- Czock D, Keller F, Rasche FM, Häussler U. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of systemically administered glucocorticoids. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(1):61-98. DOI:10.2165/00003088-200544010-00003
- He C, Fan H, Tan J, et al. Pharmacokinetics of betamethasone and betamethasone 17-monopropionate in Chinese healthy volunteers after intramuscular injection of betamethasone phosphate/betamethasone dipropionate. *Arzneimittelforschung*. 2011;61(7):417-20. DOI:10.1055/s-0031-1296220
- Salem II, Najib NM. Pharmacokinetics of betamethasone after single-dose intramuscular administration of betamethasone phosphate and betamethasone acetate to healthy subjects. *Clin Ther*. 2012;34(1):214-20. DOI:10.1016/j.clinthera.2011.11.022
- Simon A, de Almeida Borges VR, Cabral LM, de Sousa VP. Development and validation of a discriminative dissolution test for betamethasone sodium phosphate and betamethasone dipropionate intramuscular injectable suspension. *AAPS PharmSciTech*. 2013;14(1):425-34. DOI:10.1208/s12249-012-9920-2
- Zou JJ, Dai L, Ding L, et al. Determination of betamethasone and betamethasone 17-monopropionate in human plasma by liquid chromatography-positive/negative electrospray ionization tandem mass spectrometry. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2008;873(2):159-64.
- Jobe AH, Milad MA, Peppard T, Jusko WJ. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Intramuscular and Oral Betamethasone and Dexamethasone in Reproductive Age Women in India. *Clin Transl Sci*. 2020;13(2):391-9. DOI:10.1111/cts.12724

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 11.10.2021

OMNIDOCTOR.RU