



Белорусский государственный
медицинский университет
кафедра кожных и венерических болезней

Клинические особенности
медикаментозных реакций у реципиентов
солидных органов

Музыченко Анна Павловна
заведующий кафедрой кожных и венерических болезней УО БГМУ, к.м.н., доцент

25.01.2022



МЕДИКАМЕНТОЗНО-ИНДУЦИРОВАННЫЕ ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Лекарственно-индуцированная кожная реакция определяется как любое непреднамеренное и вредное морфологическое изменение кожи, возникшее при системном или местном использовании лекарственного средства в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики (ВОЗ, 2006)*.

- ▶ Индуцированные лекарствами дерматологические аллергические реакции отмечаются у 5-7% индивидуумов популяции и составляют ~19% всех лекарственных побочных эффектов с частотой летального исхода 0,9%**.

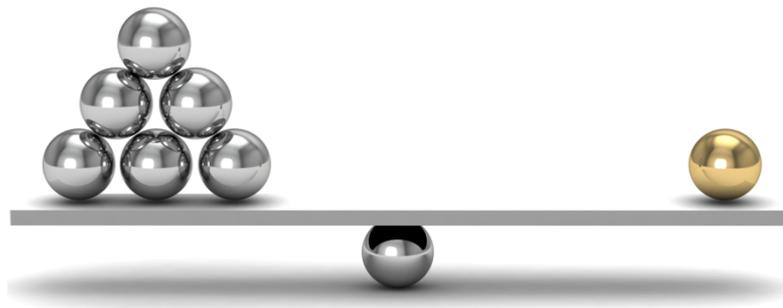
*World Health Organisation. Technical report no. 498: International drug monitoring: the role of national centres. 1972. Available from <https://www.who-umc.org/media/2680/who-technical-report-498.pdf>. Accessed 17 Sep, 2018

** Uppsala Monitoring Centre Annual Report (July 2015 – June 2016). 2018. Available from: https://www.who-umc.org/media/3081/umc-annual-report-final-version_small.pdf. Accessed 17 Sep, 2018.

**VigiBase, Uppsala Monitoring Centre. 2017. Accessed 17 Oct, 2017.

Цель иммуносупрессивной терапии:

возможность обеспечить максимальную продолжительность жизни реципиента с функционирующим трансплантатом.



Баланс между адекватным подавлением аутоиммунного ответа с одной стороны и минимизацией риска побочных эффектов иммунодепрессантов с другой.

Иммуносупрессивные ЛП в трансплантологии

Лекарственный препарат	Дерматологические осложнения
Системные глюкокортикостероиды	Стероидные акне, атрофия кожи, пурпура, стрии, экзогенный синдром Кушинга
Антитимоцитарные глобулины	Сывороточная болезнь (крапивница, морбиллиформные высыпания, лихорадка, артралгии или артриты, васкулит мелких сосудов, лимфаденопатия)
Циклоспорин	Гиперплазия десен, гипертрихоз, акне, фолликулит, эпидермальные кисты, фолликулярный кератоз
Такролимус	Телогеновая алопеция
Азатиоприн	Пятнисто-папулезные, везикулезные, пустулезные высыпания, узловатая эритема, нейтрофильные дерматозы (синдром Свита), алопеция, фототоксические реакции
Микофенолата мофетил	Афтозный стоматит, акне, дисгидротическая экзема кистей и стоп
Ингибиторы рапамицина (сиролимус и эверолимус)	Афтозный стоматит, акнеформные высыпания, замедление эпителизации ран, лейкоцитокластический васкулит, , эксфолиативный кератолиз, онихолизис, пиогенная гранулема, геморрагии

ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ

Изменения кожи наблюдаются у $\approx 50\%$ пациентов при приеме преднизолона в суточной дозе 20 мг и более в течение 3 месяцев.



СТЕРОИДНЫЕ АКНЕ

Лечение:

- Топические ретиноиды (адапален 0,1%, тазаротен 0,1%),
- Бензоил пероксид 2,5% в сочетании с топическими антибиотиками (эритромицин 2% или клиндамицин 1%),
- Доксциклин per os в дозе 100 мг/сутки.



АТРОФИЯ



Лечение:

- Топические ретиноиды (адапален 0,1%, тазаротен 0,1%),
- 12% лактат аммония



СТРИИ

(striae distensae)



Лечение:

- Топические ретиноиды,
- 20% гликолевая кислота,
- Лазерная терапия

Медикаментозный синдром Иценко – Кушинга



- ✓ Развивается у 25% пациентов, получающих преднизолон в суточной дозе $\geq 7,5$ мг в течение 1 года, по сравнению с 4% пациентов, принимающих ГКС в дозе менее 5 мг в сутки.

Является дозозависимым и полностью обратимым после отмены ГКС.

ЦИКЛОСПОРИН

Большинство дерматологических побочных реакций циклоспорина связаны с патологией пилосебацейного комплекса.



Гиперплазия сальных желез



- ✓ Развивается у 30% реципиентов трансплантата, принимающих циклоспорин

Лечение:

- Криотерапия,
- Поверхностный химический пилинг,
- Лазерная терапия,
- Электрокоагуляция,
- Системные ретиноиды (изотретиноин в стартовой суточной дозе 1 мг/кг)

Гипертрихоз



- ✓ Развивается у 70% реципиентов трансплантата, принимающих циклоспорин,
- ✓ Является дозозависимым побочным эффектом



Лечение:

- Лазерная эпиляция,
- Изменение схемы терапии с заменой циклоспорина на такролимус

Гиперплазия десен



- ✓ Развивается у 30% реципиентов трансплантата через 3 месяцев терапии циклоспорином

Лечение:

- Гигиена полости рта,
- Снижение дозы циклоспорина,
- Азитромицин 500 мг в в сутки в течение 3 дней



Акне, индуцированные циклоспорином



- ✓ Характеризуется тяжелым течением (нодулярная/кистозная форма)



Лечение:

- Системные антибиотики (доксциклин)
- Системные ретиноиды (изотретиноин)

Псевдофолликулит барбе



- ✓ Характеризуется торпидным течением и резистентностью к консервативным методам лечения

Лечение:

- ✓ Положительная динамика наблюдается в результате снижения дозы циклоспорина



ТАКРОЛИМУС

- ▶ По сравнению с циклоспорином такролимус обладает менее выраженным спектром дерматологических побочных эффектов.



Телогеновая алопеция



✓ Развивается у 29% реципиентов трансплантата в любой период от 1 месяца до 1 года после начала приема такролимуса.

После отмены такролимуса наблюдается полное восстановление роста волос.

Лечение:

✓ 5% раствор миноксидила



МИКОФЕНОЛАТА МОФЕТИЛ

- ▶ Микофенолата мофетил, как и такролимус, обладает ограниченной кожной токсичностью.



Афтозный стоматит



Более тяжелое течение у пациентов, на комбинированной иммуносупрессивной терапии: ММФ + ингибиторы рапамицина (mTOR).

Лечение:

- Снижение дозы ММФ обычно приводит к эпителизации эрозий,
- В случае недостаточного эффекта показаны аппликации 0,05% крема клобетазола;
- ▶ После отмены ММФ афты эпителизируются в течение 7-10 суток.

Дисгидротическая экзема кистей и стоп



- ✓ Развивается у 10% реципиентов трансплантата, принимающих ММФ



АЗАТИОПРИН

- ▶ Дерматологические побочные эффекты азатиоприна встречаются у 2% пациентов и обусловлены развивающейся через 1-4 недели после начала приема ЛП реакцией гиперчувствительности IV типа.



Фоточувствительный лекарственный дерматит



Синдром Свита (острый фебрильный нейтрофильный дерматоз)



Острая узловатая эритема



Ингибиторы рапамицина (mTOR): сиролимус и эверолимус

- ▶ Применение сиролимуса и эверолимуса может сопровождаться разнообразными кожными побочными реакциями, в том числе афтозным стоматитом (10-20%), акнеформными высыпаниями, замедлением эпителизации ран, лейкоцитокластическим васкулитом, онихолизисом, пиогенной гранулемой, геморрагиями.



Васкулиты кожи

✓ Лейкоцитокластический васкулит



Ладонно-подошвенный эксфолиативный кератолитиз



- ✓ Развивается в течение первого месяца после начала терапии, носит транзиторный характер и в большинстве случаев не требует отмены ЛП.

Лечение:

Эмоленты с 10-30% содержанием мочевины



ТИПЫ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ КОЖНЫХ РЕАКЦИЙ*

- **ДЕРМАТИТ (КОНТАКТНЫЙ, АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ);**
- **КРАПИВНИЦА / АНГИОНЕВРОТИЧЕСКИЙ ОТЕК;**
- **ДЕРМАТИТ, ВЫЗВАННЫЙ ВЕЩЕСТВАМИ, ПРИНЯТЫМИ ВНУТРЬ (ТОКСИДЕРМИЯ);**
- **КОЖНЫЙ ЗУД;**
- **МНОГОФОРМНАЯ ЭКССУДАТИВНАЯ ЭРИТЕМА;**
- **СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА И ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЛИЗ (SJS / TEN);**
- **ФИКСИРОВАННАЯ ЭРИТЕМА;**
- **ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ЭКСФОЛИАТИВНЫЙ ДЕРМАТИТ;**
- **DRESS-СИНДРОМ (ЛЕКАРСТВЕННО-ОБУСЛОВЛЕННАЯ ЭОЗИНОФИЛИЯ С СИСТЕМНЫМИ СИМПТОМАМИ);**
- **ОСТРЫЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫЙ ЭКЗАНТЕМАТОЗНЫЙ ПУСТУЛЕЗ;**
- **СИНДРОМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ;**
- **ДИСФУНКЦИЯ ПОТОВЫХ ЖЕЛЕЗ (ГИПЕРГИДРОЗ, ГИПОГИДРОЗ);**
- **ЛЕКАРСТВЕННАЯ ПУРПУРА;**
- **ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ (ФОТОДЕРМАТИТ, ФОТОТОКСИЧЕСКИЕ / ФОТОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ);**
- **ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ДЕРМАТОЗЫ (АЛОПЕЦИЯ, КРАСНЫЙ ПЛОСКИЙ ЛИШАЙ, АКНЕФОРМНЫЕ ВЫСЫПАНИЯ, НАРУШЕНИЯ ПИГМЕНТАЦИИ (ДИСХРОМИИ), ВАСКУЛИТ, СВИТ-СИНДРОМ)**

*Sui Yung Chan, D Spontaneous cutaneous adverse drug reaction reports-An analysis of a 10-year dataset in Singapore Pharmacol Res Perspect. 2019 Mar 13;7(2):e00469. doi: 10.1002/prp2.469. Apr.

**ДЕРМАТИТ, ВЫЗВАННЫЙ ВЕЩЕСТВАМИ, ПРИНЯТЫМИ ВНУТРЬ
(ТОКСИДЕРМИЯ)**



ФИКСИРОВАННАЯ ТОКСИДЕРМИЯ (ФИКСИРОВАННАЯ ЭРИТЕМА)



Лекарственно-индуцированный красный плоский лишай



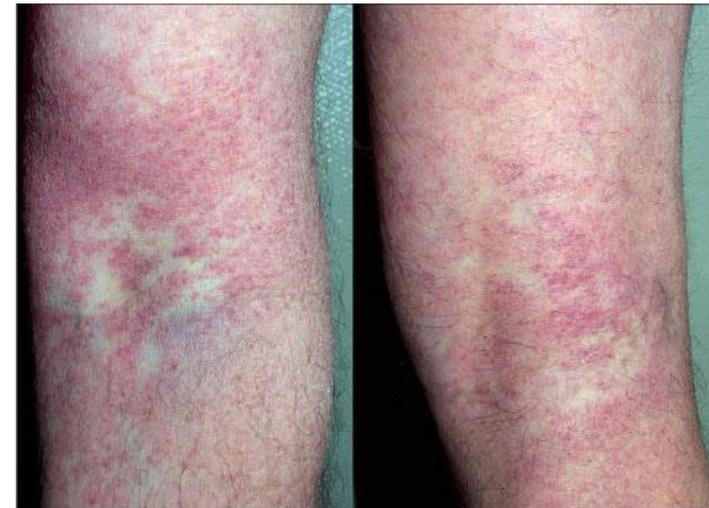
Токсико-аллергическая форма многоформной экссудативной эритемы



ТЯЖЕЛЫЕ КОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ (Severe cutaneous adverse reaction - SCAR)

DRESS-синдром (лекарственно-обусловленная эозинофилия с системными симптомами)*.

- ▶ Развивается в сроки 3-8 недель от воздействия причинного фактора;
- ▶ Степень поражения кожи более 50%;
- ▶ Поражение СОПР в 50% случаев;
- ▶ Эозинофилия крови у 66-95% пациентов
атипичный лимфоцитоз у 27-67% пациентов;
- ▶ Лихорадка;
- ▶ Лимфаденопатия у 54%;
- ▶ Системные поражения (гепатит - 75-94%
нефрит, пневмония, кардит, тиреоидит);
- ▶ Летальность 10-20%.



*Cho Y. T., Yang C. W., Chu C. Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an interplay among drugs, viruses, and immune system. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(6, article E1243)

ТЯЖЕЛЫЕ КОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ (Severe cutaneous adverse reaction - SCAR)

Острый генерализованный экзантематозный пустулез* (Acute generalised exanthematous pustulosis, AGEP)

- ▶ Острое начало (от 4 до 10 дней после воздействия триггера);
- ▶ Десятки - сотни стерильных нефолликулярных пустул на фоне отечной эритемы, с преимущественным поражением складок;
- ▶ Поражение СОПР – редко!
- ▶ Лихорадка \uparrow 38С;
- ▶ Лейкоцитоз (нейтрофилез);
- ▶ Системные поражения (печень, почка, легкие и костный мозг);
- ▶ Прогноз, как правило, благоприятный.

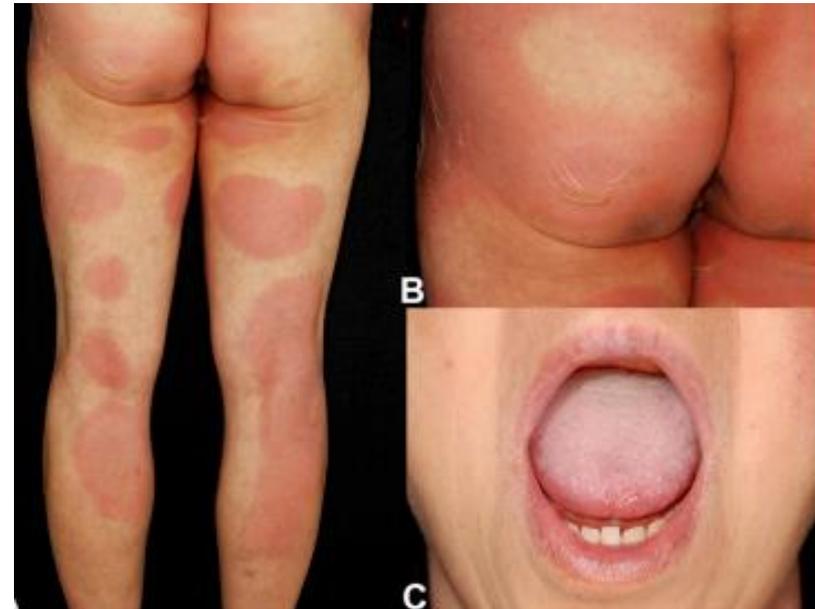


*Sidoroff A. Acute generalised exanthematous pustulosis. *Chemical Immunology and Allergy*. 2012;97:139–148. doi: 10.1159/000335625

ТЯЖЕЛЫЕ КОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ (Severe cutaneous adverse reaction - SCAR)

Генерализованные буллезные фиксированные высыпания на лекарственные средства (GBFDE)*

- ▶ Редкая тяжелая форма фиксированной лекарственной эритемы;
- ▶ Может напоминать проявления ССД / ТЭН;
- ▶ Рецидивирующее течение с высыпаниями на ранее пораженных участках;
- ▶ Латентный период ~3 дня;
- ▶ Поражение СОПР – у 43%;
- ▶ Висцеральные поражения – редко;
- ▶ ↑ уровня сывороточного гранулезина;
- ▶ Прогноз благоприятный.



*Cho Y. T., Lin J. W., Chen Y. C., et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(3):539–548. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.015.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- ▶ Медикаментозно индуцированные реакции, вызванные как иммунодепрессантами, так и другими лекарственными средствами у реципиентов трансплантата солидных органов отличаются по клиническим проявлениям, степени тяжести и прогнозу.
- ▶ Нежелательные дерматологические реакции являются мультидисциплинарной проблемой и требуют внимания врачей многих специальностей (трансплантологов, дерматологов, аллергологов, клинических фармакологов).



СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ

