

Лукьянов А.М., Музыченко А.П.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Lukyanau A., Muzychenka H.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Эффективность Фенкарولا в терапии лекарственно-индуцированных реакций на коже

Drug-induced skin reactions: Phencarol efficiency

Резюме

В практической деятельности врача любой специализации лекарственно-индуцированные реакции (ЛИР) не являются редкостью. Регистрация случаев ЛИР у пациентов, которым назначают системную терапию колеблется от 0,1% до 1% [13, 14]. Документальное подтверждение того, что реакции на лекарственное средство (ЛС) являются основной причиной смертельного исхода, удается подтвердить в ряде стран более чем в 0,3% случаев [14]. Токсико-аллергическая воспалительная реакция со стороны кожи в ответ на поступление лекарственного препарата в организм – одно из самых частых проявлений ЛИР. Эксперты ВОЗ считают, что около 2% лекарственно-индуцированных реакций на коже (ЛИРК) могут рассматриваться как серьезные (средней и тяжелой степени тяжести) [13, 15].

Цель настоящего исследования состояла в оценке клинической эффективности, переносимости и безопасности применения хифенадина (Фенкарол) у пациентов с лекарственно-индуцированными реакциями на коже.

В открытое, проспективное исследование были включены 45 пациентов с различными вариантами токсидермий. Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась на основании динамического клинического наблюдения за объективными и субъективными показателями состояния пациентов и изучения частоты возникновения нежелательных реакций, связанных с применением ЛС. Оценка терапевтической эффективности ЛС проведена по показателям: IGA (Investigator's global assessment), ДИКЖ (Дерматологический индекс качества жизни), индекс клинической оценки зуда, шкала эффективности терапии в баллах.

Внутримышечное использование хифенадина (Фенкарола) в терапии токсидермии позволяло в короткие сроки купировать зуд и достигать быстрого регресса токсико-

аллергических реакций, что положительно влияло на показатели качества жизни пациентов основной группы. Хифенадин (Фенкарол) в растворе для инъекций обладает хорошими показателями безопасности и переносимости и может быть рекомендован для применения в качестве основного препарата, а также в составе комбинированной терапии у пациентов с аллергодерматозами.

Ключевые слова: лекарственно-индуцированные реакции на коже, токсидермия, токсикодермия, Фенкарол, хифенадин, IGA, ДИКЖ, индекс клинической оценки зуда.

Abstract

Adverse drug reactions are a major health concern everywhere. It occurs in 0,1% to 1% of patients taking systemic medications [13, 14]. The incidence of fatalities due to all drug reactions for hospitalized patients has been documented to be 0,3% [14]. Toxic allergic inflammatory skin reaction due to drug exposure are a common problem. Approximately 2% of drug-induced skin eruptions meet the World Health Organization definition of a serious reaction (moderate and severe) [13, 15].

The aim of this study was to assess the clinical efficacy, tolerability and safety of Quifenadine (Phencarol) in patients with drug-induced skin reactions.

A total of 45 patients with the varied drug-induced skin eruptions were enrolled in open prospective study. Safety and tolerability were evaluated using subjective and objective indexes of patients conditions and incidence of adverse reactions due to quifenadine. Efficacy of Quifenadine was evaluated using IGA (Investigator's global assessment), DLQI (Dermatology Life Quality Index), Itch Severity Scale (ISS), the efficacy of therapy in score.

Administration of Quifenadine (Phencarol) in patients with drug-induced skin eruptions leads to suppressing pruritus and reducing skin eruptions rapidly. It significantly influences on the indexes of life quality. Quifenadine (Phencarol) solution for injection has good safety and tolerability. It can be recommended as a monotherapy or in combination therapy for drug-induced skin eruptions.

Key words: drug-induced skin eruptions, toxicodermia, toxicodermatitis, toxicodermatosis, phencarol, quifenadine, Investigator's global assessment, DLQI, ISS

В странах бывшего СССР исторически лекарственно-индуцированные реакции на коже принято рассматривать и относить в/к группе токсидермий. Токсидермия (син.: токсикодермия, токсико-аллергический дерматит) – острое воспалительное заболевание кожи, а иногда и слизистых оболочек, развивающееся вследствие гематогенного

распространения аллергена/гаптена. Таким образом, можно говорить о двух основных путях проникновения веществ в организм при токсидермиях:

- энтеральный (перорально, интаректально, сублингвально);
- парэнтеральный (ингаляционный, вследствие всасывания при наружном применении, вагинальное, внутриуретральное, внутримышечное, внутривенное, внутриартериально, подкожно).

В 2015 г. по данным дерматовенерологической службы Республики Беларусь было зарегистрировано 14 887 первичных диагнозов «L27 Дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь», что составило 3% от общей заболеваемости. Дерматологи вынуждены констатировать неблагоприятную тенденцию к затяжному и торпидному течению, хронизации и частому рецидивированию воспалительного процесса при токсидермиях. Заболевание встречается во всех возрастных группах, несколько чаще болеют женщины, что вероятно у них связано с перекрестной сенсибилизацией бытовыми аллергенами.

Течение токсидермий характеризуется широкой вариабельностью клинических форм – от локализованных до распространенных, вплоть до вовлечения в патологический процесс других органов и систем.

Термин «токсикодермии» впервые был предложен немецким дерматологом J. Jadassohn (1905) для обозначения целого ряда дерматозов, развивающихся под влиянием химических веществ. «Токсидермии» (токсикодермии) – термин условный, поскольку наиболее частыми причинами развития состояния являются аллергические реакции, а не токсическая природа заболевания. В зарубежной литературе в качестве синонима употребляют термин «токсико-аллергические экзантемы» или «лекарственные экзантемы», «лекарственно-индуцированные реакции на коже» (drug-induced skin reactions). Согласно МКБ 10 пересмотра токсидермия может быть отнесена к группе «L27 Дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь», которая включает в себя:

L27.0 Генерализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами;

L27.1 Локализованное высыпание на коже, вызванное лекарственными средствами и медикаментами;

L27.2 Дерматит, вызванный съеденной пищей;

L27.8 Дерматит, вызванный другими веществами, принятыми внутрь;

L27.9 Дерматит, вызванный неуточненными веществами, принятыми внутрь.

Точный механизм для многих ЛИРК до конца не изучен, однако установлено, что он может быть результатом как иммунных, так и неиммунных механизмов:

- аллергические реакции (феномен сверхчувствительности в результате предварительной специфической сенсибилизации; аллергическая реакция со стороны кожи может протекать как по ГНТ, так и по ГЗТ);

- прямое повреждающее действие ЛС (токсическое повреждение стенок сосудов, местное раздражающее действие);

- кумуляция (развитие меланоза при лечении препаратами брома, йода, золота);

- идиосинкразия (врожденная непереносимость лекарственного препарата);

- комбинированное действие ЛС и УФО (повышение чувствительности кожи к УФО при применении фотосенсибилизаторов).

Выделены ряд характеристик ЛС, которые повышают риск развития ЛИРК:

- молекулярная масса >4000 Da (например, инсулин, эритропоэтин);

- наличие чужеродных белков или крупных полипептидов нечеловеческого происхождения (стрептокиназа, говяжий или свиной инсулин, химерные/мышинные моноклональные антитела);

- способность исходного ЛС или его активного метаболита проявлять свойства гаптена, связываться с белком-носителем и образовывать полный антиген (пенициллины и сульфаниламиды) [16].

В клинической практике ЛИРК принято классифицировать на острые и хронические. К острым относят эритематозные высыпания; крапивницу, отек Квинке и анафилактические реакции; фиксированные эритемы; синдром гиперчувствительности; синдром Стивенса-Джонсона (SJS – Stevens-Johnson syndrome) и синдром токсического эпидермального некролиза (TEN – Toxic epidermal necrolysis); варфарин-индуцированный некроз кожи; васкулиты; сывороточную болезнь как синдром; острый генерализованный пустулез (AGEP – Acute generalized exanthematous pustulosis); фоточувствительность. Хронические ЛИРК включают лекарственно-индуцированную волчанку, лекарственно-индуцированные акне и дисхромии (таблица 1) [15-30].

Таблица 1 – типы лекарственно-индуцированных реакций на коже

Тип	Причинные факторы
Острые лекарственно-индуцированные реакции на коже	
Эритематозные высыпания	пенициллины цефалоспорины сульфонамиды антиконвульсанты

	аллопуринол
Крапивница, отек Квинке и анафилактические реакции	НПВС антимикробные противоопухолевые ЛС ингибиторы АПФ кортикостероиды
Фиксированные эритемы	тетрациклины барбитураты сульфонамиды кадеин карбамазепин ацетаминофен НПВС
Синдром лекарственной гиперчувствительности	аллопуринол сульфонамиды антиконвульсанты (барбитураты, фенитоин, карбамазепин, ламотриджин) дапсон миноциклин соли золота
Синдром Стивенса-Джонсона, синдром токсического эпидермального некролиза	антибактериальные сульфонамиды антиконвульсанты НПВС-оксикамы аллопуринол невирапин
Варфарин-индуцированный некроз кожи	варфарин
Лекарственно-индуцированные васкулиты	аллопуринол НПВС циметидин

	<p>пенициллин</p> <p>цефалоспорины</p> <p>фторхинолоны</p> <p>сульфонамиды</p> <p>гидантоин</p> <p>пропилтиоурацил</p> <p>миноциклин</p> <p>изотретиноин</p> <p>метотрексат</p> <p>колониестимулирующий фактор</p>
Сывороточная болезнь как синдром	<p>цефаклор</p> <p>миноциклин</p> <p>пенициллины</p> <p>пропранолол</p>
Острый генерализованный пустулез	<p>аминопенициллины</p> <p>макролиды</p> <p>хинолоны</p> <p>дилтиазем</p> <p>антималарийные препараты</p>
Фоточувствительность	<p>Фототоксичные:</p> <p>хинолоны, амиодарон, псоралены, метотрексат, вориконазол, фуросемид, тетрациклины, сульфонамиды, деготь, НПВС, антинеопластические агенты</p> <p>Фотоаллергенные:</p> <p>сульфонамиды, сульфонилмочевина, тиазиды, НПВС, хлорохин, карбамазепин, фторхинолоны, фенотиазин, фибраты, статины, ингибиторы АПФ, блокаторы Ca²⁺ каналцев, противоопухолевые препараты, топические ЛС (антисептики, фотоэкраны, косметические средства)</p>
Хронические лекарственно-индуцированные реакции на коже	

Лекарственно-индуцированная волчанка	прокаинамид и гидралазин (высокий риск) хинидин (средний риск) изониазид, метилдопа, миноциклин и хлорпромазин (низкий риск) ингибиторы ФНО (риск не классифицирован в настоящее время)
Лекарственно-индуцированное акне	кортикостероиды, андрогены, некоторые антиконвульсанты, изониазид, литий, КОКи, азатиоприн, ингибиторы эпидермального фактора роста, ингаляционные кортикостероиды
Дисхромии	Гиперпигментации: миноциклин, антималярийные препараты, амиодарон, КОКи, имипрамин, противоопухолевые препараты, НПВС Гипопигментации: топические тритеноин, кортикостероиды Депигментации: монобензиловый эфир гидрохинона, контакт с катехолами, фенолами, хинонами

Токсидермическая реакция возникает в сенсibilизированном организме, как правило, остро (спустя несколько часов), либо на 2-3 день после воздействия причинного фактора. В некоторых случаях наблюдают пролонгацию до 10-20 суток.

Важно помнить, что клиническая картина ЛИРК не имеет специфических проявлений, она может характеризоваться возникновением практически любых первичных морфологических элементов, за исключением специфических (бугорки, гуммы): пятнами, папулами, уртикарными, везикулезными, буллезными, пустулезными, узловатыми эффоресценциями. Высыпания чаще мономорфные, реже полиморфные: пятнисто-папулезные, пятнисто-везикулезные, везикуло-буллезные и др.

Предсказать развитие токсико-аллергических реакций, как правило, невозможно. Тщательно собранный анамнез имеет исключительное значение в диагностике ЛИРК, при

этом особое внимание обращают на наличие профессиональных факторов риска развития заболевания, прием ЛС, имеющих высокую вероятность развития токсико-аллергических реакций (таблица 1). Необходимо иметь в виду и возможность перекрестных аллергических реакций.

Диагностика причинного фактора развития ЛИРК, как и токсикодермии в целом – непростая задача. Диагностические провокационные пробы *in vivo* (аппликация, скарификация, капельный тест, компрессионный тест, внутрикожный тест) в настоящее время имеют очень ограниченное применение, поскольку их постановка связана с опасностью развития тяжелых аллергических реакций, кроме того они нередко обладают низкой достоверностью. Иммунологические тесты *in vitro* (тесты дегрануляции базофилов и бласттрансформации лимфоцитов, реакция агломерации лейкоцитов, реакция торможения миграции лейкоцитов, моноцитарный тест, гемолитические тесты и др.) имеют ограниченную информативность и могут быть как ложноотрицательными, так и ложноположительными. Следует иметь в виду, что постановка иммунологических тестов ограничена перечнем лекарственных средств, к которым можно определять антиген-специфические IgE. При этом отсутствие специфических IgE к ЛС не исключает аллергической реакции на его введение.

Патоморфологическая картина биоптатов при ЛИРК неспецифична: периваскулярные инфильтраты, расширенные сосуды, отек дермы. Лишь вариант фиксированной сульфаниламидной эритемы имеет характерные признаки, когда в верхнем слое дермы скапливается много пигмента (типа «неудержания пигмента») [8, 4].

В основе терапии лежит прекращение поступления в организм всех веществ, предположительно вызвавших токсидермию, в том числе медикаментов, кроме жизненно необходимых, которые невозможно заменить лекарственными средствами иной группы.

Объем медикаментозной терапии зависит от степени тяжести заболевания [3].

Критериями тяжести ЛИРК являются:

- генерализованный характер высыпаний;
- тенденция к развитию суб- или эритродермии («L26 Эксфолиативный дерматит»);
- поражение слизистых оболочек;
- наличие геморрагических пятен, полостных элементов (булл, пустул);
- симптомы общей интоксикации (слабость, недомогание, головная боль, головокружение, повышение температуры тела);
- вовлечение в процесс внутренних органов;

- изменения в лабораторных анализах (лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, повышение СОЭ).

В качестве патогенетической терапии у пациентов с ЛИРК принято использовать большой арсенал лекарственных средств, действие которых связано с ингибированием аллергических реакций. При этом всегда следует учитывать ключевое патогенетическое звено процесса – развитие воспаления с массивным выделением биологически активных веществ. Антигистаминные препараты (АГП) могут рассматриваться как препараты первой линии терапии при ЛИРК, поскольку гистамин является ключевым фактором формирования клиники аллергии. Характеристика противогистаминной активности разных препаратов базируется на способности ингибировать периферические эффекты основного медиатора аллергических реакций гистамина, и именно в тех тканях, которые преимущественно вовлекаются в клинические проявления аллергии. Следует отметить, что термин «антигистаминные препараты» несколько устарел, поскольку не отражает особенностей фармакодинамики большинства новых препаратов, являющихся антагонистами не только гистамина, но и других медиаторов аллергии. Тем не менее, основным механизмом противоаллергического эффекта средств этого класса остается способность конкурентно блокировать H₁-рецепторы гистамина посткапиллярных венул, не оказывая выраженного влияния на H₂- и H₃-рецепторы [2, 7, 9, 10, 12].

Эффективность АГП в лечении токсидермий связана с антисеротониновым действием и активацией разрушения гистамина в тканях ферментом диаминооксидазой. На сегодняшний день

применение АГП I поколения неоправданно ограничено из-за опасения развития нежелательных побочных эффектов. Вместе с тем они являются незаменимыми во врачебной практике для купирования острых аллергических реакций, т.к. среди представителей второй генерации АГП нет инъекционных форм.

Фенкарол относится к хинуклидиновым производным, угнетает H₁-гистаминовые и 5-HT₁-серотониновые рецепторы, блокируя действие основных медиаторов кожного зуда – гистамина и серотонина. В отличие от классических антигистаминных препаратов Фенкарол также активирует диаминооксидазу – фермент, расщепляющий гистамин, и вызывает тем самым уменьшение концентрации тканевого гистамина. Все это объясняет высокую эффективность Фенкарола у пациентов, лечение которых другими АГП не дает желаемого результата [31, 32].

Фенкарол оказывает не только выраженное противозудное действие, но и обладает антиэкссудативным, десенсибилизирующими и противовоспалительным эффектом.

Особенностью Фенкарола является его высокая безопасность: он не угнетает ЦНС, не оказывает седативного и снотворного действия, не обладает М-холинолитическим и адренолитическим действием (не вызывает сухости слизистых оболочек полости рта, носа, горла, бронхов, расстройства мочеиспускания, гипотензии и др.), не обладает кардиотоксическим (проаритмогенным) эффектом [33, 34].

Цель исследования

Оценка клинической эффективности, переносимости и безопасности хифенадина (Фенкарола) в лечении лекарственно-индуцированных реакций на коже.

Материал и методы.

Нами проведено открытое, проспективное исследование эффективности и безопасности Фенкарола (Olainfarm, Латвия) в терапии токсидермий. Под наблюдением находились 45 пациентов в возрасте от 19 до 50 лет (средний возраст $38,4 \pm 4,3$) с различными клиническими вариантами ЛИРК. Длительность заболевания на момент первичного осмотра составила от 1 до 13 дней.

На каждого из пациентов, включенных в исследование, заполнялась индивидуальная регистрационная карта, которая содержала данные о возрасте пациента, сопутствующей патологии, сроках начала лечения, отражала динамику клинических и лабораторных показателей в процессе лечения и наличие нежелательных явлений. Оценка безопасности и переносимости препарата проводилась на основании динамического клинического наблюдения за субъективными и объективными показателями состояния пациентов (жалобы, данные физикального осмотра, лабораторные показатели) и изучения частоты возникновения нежелательных реакций, связанных с применением препарата.

Группы пациентов были сформированы с учетом разработанных критериев включения/исключения в/из исследования (табл. 2).

Таблица 2

Критерии включения/исключения в/из исследование

Критерии включения:	<ul style="list-style-type: none">• Мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет включительно;• Верифицированный диагноз L27 Дерматит, вызванный веществами, принятыми внутрь• Надежная контрацепция у женщин;
---------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> • Способность пациента выполнять все требования программы наблюдения.
Критерии исключения:	<ul style="list-style-type: none"> • Беременность или лактация; • Гиперчувствительность к любому из компонентов исследуемого лекарственного средства в анамнезе; • Наличие тяжелых сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, нервной системы, печени, эндокринной системы, желудочно-кишечного тракта, легких (в т.ч. бронхиальная астма), дерматологическое заболевание, болезнь глаз (в т.ч. глаукома), заболевание почек (клиренс креатинина ≤ 50 мл/мин), судороги и/или другие тяжелые заболевания, которые могут явиться препятствием для участия пациента в наблюдении; • Терапия системными глюкокортикостероидными гормонами в течение 2-ух недель до начала исследования; • Участие в любом другом клиническом наблюдении в течение последних 28 дней.

Для оценки терапевтической эффективности ЛС были использованы следующие показатели:

1. Оценка состояния кожного процесса в динамике терапии с использованием показателя IGA (Investigator's global assessment) по степеням тяжести от 0 до 5 (табл. 3).

Таблица 3

Показатель IGA (Investigator's global assessment)

0	Чисто	Может присутствовать остаточная гиперпигментация и эритема
1	Почти чисто	Площадь поражения составляет менее 10%, слабая эритема
2	Легкая форма	Площадь поражения составляет 10-29%, неярко выраженная эритема
3	Умеренная форма	Площадь поражения составляет 30-49%, умеренная эритема
4	Тяжелая степень	Площадь поражения составляет 50-79%, яркая эритема, поражение слизистых оболочек, наличие геморрагических пятен,

		везикул, булл, пустул
5	Очень тяжелая степень	Площадь поражения составляет свыше 90%, яркая эритема, поражение слизистых оболочек, наличие геморрагических пятен и полостных элементов; лейкоцитоз, анемия, тромбоцитопения, повышение СОЭ, наличие симптомов общей интоксикации

2. Тестирование по неспецифическому опроснику – ДИКЖ (Дерматологический индекс качества жизни), русифицированному Н. Г. Кочергиным (2001), варианту индекса Finlay (Dermatology Life Quality Index – DLQI; A.Y. Finlay, 1994), оценивающему влияние дерматологического заболевания на качество жизни пациента. ДИКЖ состоит из 10 пунктов. Оценочные показатели ДИКЖ: от 0 до 3 баллов, максимальная сумма баллов – 30 (качество жизни пациента обратно пропорционально сумме баллов). При анализе результатов проводили детализацию по 6 разделам – симптомы и ощущения, ежедневная деятельность, отдых (досуг), работа и учеба, межличностные отношения, лечение [Ошибка! Источник ссылки не найден.].

3. Субъективные характеристики зуда оценивались с помощью индекса клинической оценки зуда по 4-балльной шкале:

- 0 – нет зуда;
- 1 – слабый зуд (единичные экскориации);
- 2 – умеренный зуд (постоянный или интермиттирующий зуд/расчесы, не влияющие на сон);
- 3 – тяжелый зуд (тяжелый беспокоящий зуд, экскориации, влияющие на сон) [1].

4. Клиническую эффективность терапевтических мероприятий в группах оценивали по абсолютному и относительному количеству различных исходов и по шкале эффективности терапии в баллах:

- Ухудшение, в процессе лечения наблюдается утяжеление кожного процесса, развитие осложнений и побочных эффектов, появление новых высыпаний на фоне уже имеющихся – 1 балл;
- Отсутствие клинического эффекта, проводимая терапия не обеспечивает позитивных изменений клинических данных, имевших место до начала лечения – 2 балла;
- Улучшение, частичный регресс (не менее 50%) воспалительных элементов – 3 балла;
- Значительное улучшение, полное отсутствие субъективных ощущений, регресс не менее 70% воспалительных элементов – 4 балла;

- Клиническая ремиссия/выздоровление, полное отсутствие жалоб со стороны пациента, полный регресс морфологических элементов сыпи в очагах поражения и отсутствие свежих высыпаний – 5 баллов.

Для оценки безопасности применения препарата Фенкарол двукратно в ходе исследования – до начала курса лечения (0-й день) и после окончания курса лечения (7-8-й день) – пациентам было проведено лабораторное общеклиническое и иммунологическое обследование: общий анализ крови, общий анализ мочи и биохимический анализ крови (общий белок, АЛАТ, АСАТ, общий билирубин, глюкоза, креатинин), уровень иммуноглобулинов класса E.

Оценка переносимости препарата Фенкарол произведена на основании субъективных ощущений пациента и сведений о возникновении нежелательных реакций, которые были учтены и проанализированы для установления возможной связи с приемом препарата.

Статистическая обработка результатов проводилась с применением пакета статистических программ Statistica 6.0. Проводилась оценка рядов наблюдений на тип распределения с уровнем значимости 95%. Нормально распределяемые показатели приводились в их среднем значении со средней квадратичной ошибкой: $M \pm m$. Сравнение рядов наблюдений проводилось с использованием t-критерия Стьюдента. При этом достоверность результатов соответствовала 0,05 при условии нормального распределения исследуемых признаков.

По результатам стратифицированной рандомизации пациенты были распределены на две группы. Статистически значимых клинических, гендерных и возрастных различий между группами не отмечалось ($p > 0,05$). Первая клиническая группа (основная группа) из 30 пациентов (22 женщины и 8 мужчин), средний возраст – $36,6 \pm 6,3$ лет, получала в качестве антигистаминной терапии хифенадин (Фенкарол) согласно рекомендуемой схеме. Фенкарол, раствор для инъекций 10 мг/мл в дозе 20 мг (2,0 мл раствора) внутримышечно 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 5-7 последовательных дней в зависимости от динамики клинических проявлений.

Вторая клиническая группа (группа сравнения), 15 человек (11 женщин и 4 мужчин), средний возраст – $38,1 \pm 7,1$ года, получала лечение согласно протоколам, утвержденным Министерством здравоохранения Республики Беларусь (Приказ №142 от 25.02.2008 г.), которое включало пероральный прием антигистаминных лекарственных средств в рекомендуемых суточных дозировках, энтеросорбенты.

Продолжительность терапии в обеих группах составляла 5-7 дней. Точки контроля: 0 (начало терапии), 2 (4-е сутки терапии), 3 (8-е сутки терапии).

Результаты и обсуждение.

По клиническим формам пациенты распределились следующим образом: у 29 (64,4%) пациентов наблюдалась пятнистая токсидермия, у 6 (13,3%) – уртикарная, у 8 (17,8%) – пятнисто-папулезная, у 2 (4,5%) – везикуло-буллезная. В качестве возможных причин развития заболевания 23 (51,1%) пациента указывали на медикаменты (чаще антибиотики и нестероидные противовоспалительные средства), при этом у 30,4% больных выявить лекарственное средство, послужившее причиной развития токсидермии, было невозможно, в связи с одновременным приемом нескольких препаратов (рис. 1).

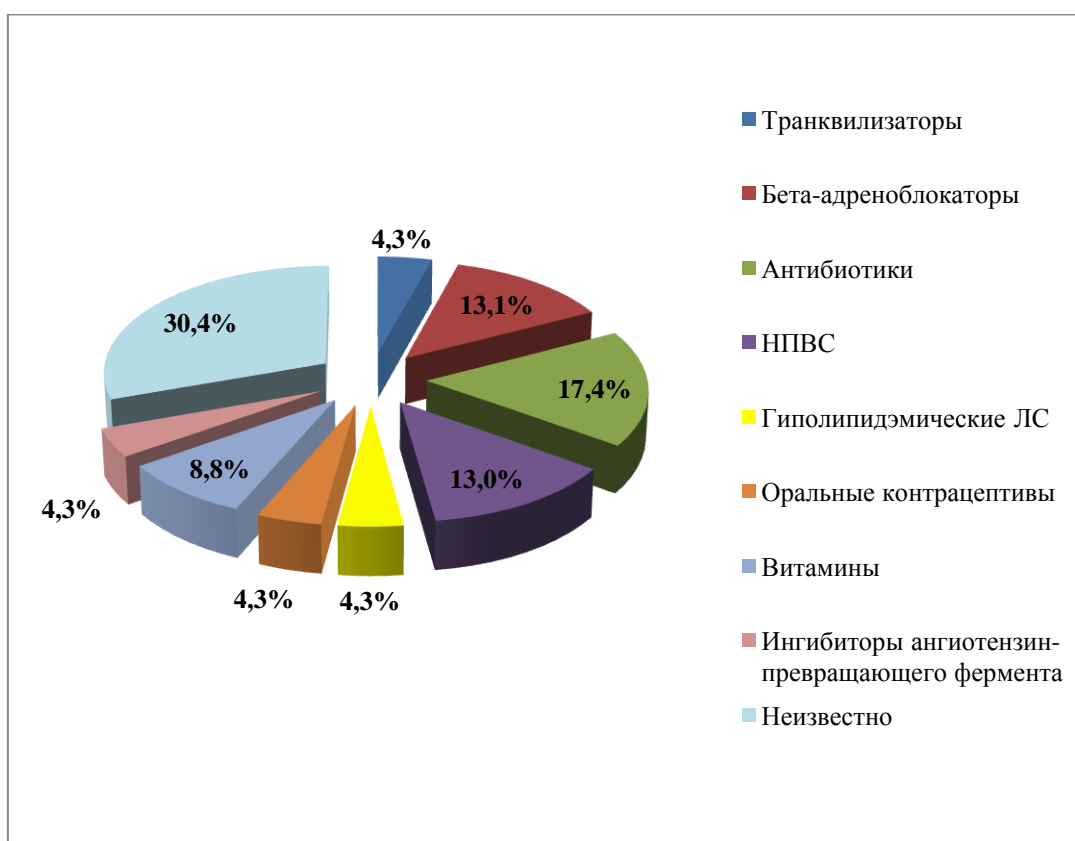


Рис. 1. Причины развития медикаментозных токсидермий

Сопутствующие заболевания выявлены у 29 (64,4%) пациентов. При этом чаще всего диагностировались заболевания желудочно-кишечного тракта (n=12), сердечно-сосудистой системы (n=6), эндокринопатии (n=4), хронические аллергические заболевания (бронхиальная астма, поллиноз, n=7). Наследственная отягощенность по аллергическим заболеваниям наблюдалась у 9 (20,0%) пациентов.

До начала лечения у большинства (82,2%) пациентов степень тяжести токсидермии расценивалась как тяжелая (4 балла) или умеренная (3 балла), у 17,8% пациентов наблюдалась легкая степень тяжести дерматоза.

У 77,8% пациентов наблюдалось разной степени выраженности снижение качества жизни. Средне групповой показатель ДИКЖ составил $15,2 \pm 2,4$, что соответствовало значительному влиянию заболевания на качество жизни.

При оценке клинической эффективности проведенного лечения ни в одной из групп не было отмечено случаев ухудшения состояния пациентов. Все пациенты перенесли терапию удовлетворительно, побочных реакций и нежелательных явлений ни в одном случае отмечено не было. При проведении стандартной пероральной антигистаминной терапии выздоровление и значительное улучшение были достигнуты у 46,7% пациентов (таблица 4).

При использовании раствора фенкарола по 2,0 мл внутримышечно 2 раза в сутки наблюдались статистически значимые различия по результатам лечения с группой стандартной терапии – выздоровление и значительное улучшение достигнуты в 90,0% случаев ($\chi^2 = 10,2$ при $p < 0,05$).

Таблица 4

Сравнительная эффективность различных методов лечения токсидермии

Группы обследованных пациентов	Непосредственные результаты лечения				
	число случаев/процент				
	ухудшение	без эффекта	улучшение	значительное улучшение	выздоровление
Группа исследования (n=30)	0	0	3/30%	19/63,3%	8/26,7%
Группа стандартной терапии (n=15)	0	0	8/53,3%	5/33,3%	2/13,4%

В группе пациентов, получавших в качестве антигистаминной терапии Фенкарол, достоверно в более короткие сроки, чем в группе сравнения, наблюдались купирование зуда, разрешение основных клинических проявлений заболевания (гиперемии, воспалительного отека тканей, везикуло-буллезных и папулезных элементов). Уже на 2-3 сутки от начала терапии Фенкаролом у большей части наблюдавшихся нами пациентов отмечалось прекращение появления свежих эффоресценций, снижение степени выраженности воспалительной реакции, зуда (табл. 5).

Таблица 5

Временные показатели регресса клинических проявлений токсидермии

Группы обследованных пациентов	Регресс клинических симптомов, день терапии				
	зуд	везикулы/буллы	отек	папулы	гиперемия
Группа исследования (n=30)	2,8±0,28*	3,4±0,18*	3,46±0,14*	6,3±0,18	3,0±0,28*
Группа стандартной терапии (n=15)	4,6±0,48	5,3±0,28	5,9±0,26	7,4±0,24	5,2±0,45

Примечание: * статистически значимые различия с группой стандартной терапии, p<0,05

Показатель IGA улучшился в обеих группах, при этом терапия с применением парентерального Фенкарола оказалась более эффективной в сравнении с пероральной антигистаминной терапией (рис. 2).

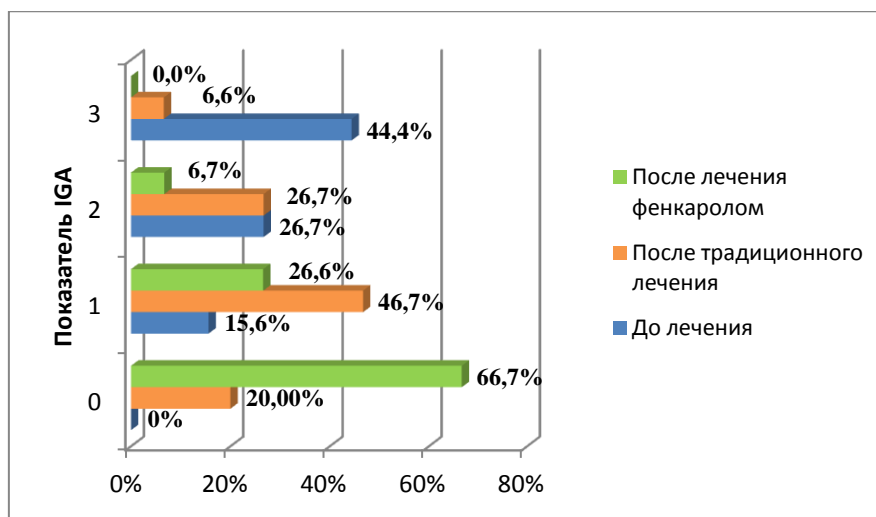


Рис. 2. Динамика индекса IGA в зависимости от способа лечения

Об эффективности терапии также судили по динамике диагностического индекса качества жизни. После окончания лечения показатели качества жизни достоверно улучшились в обеих группах, однако имелись различия в степени влияния на изучаемый показатель метода лечения. Так, ДИКЖ в группе пациентов, получавших стандартную

пероральную антигистаминную терапию, после проведенного лечения составил $6,1 \pm 0,5$ баллов; в группе пациентов, получавших Фенкарол внутримышечно, наблюдались достоверно лучшие результаты – $4,0 \pm 0,2$ при $p < 0,001$ (рис. 3).

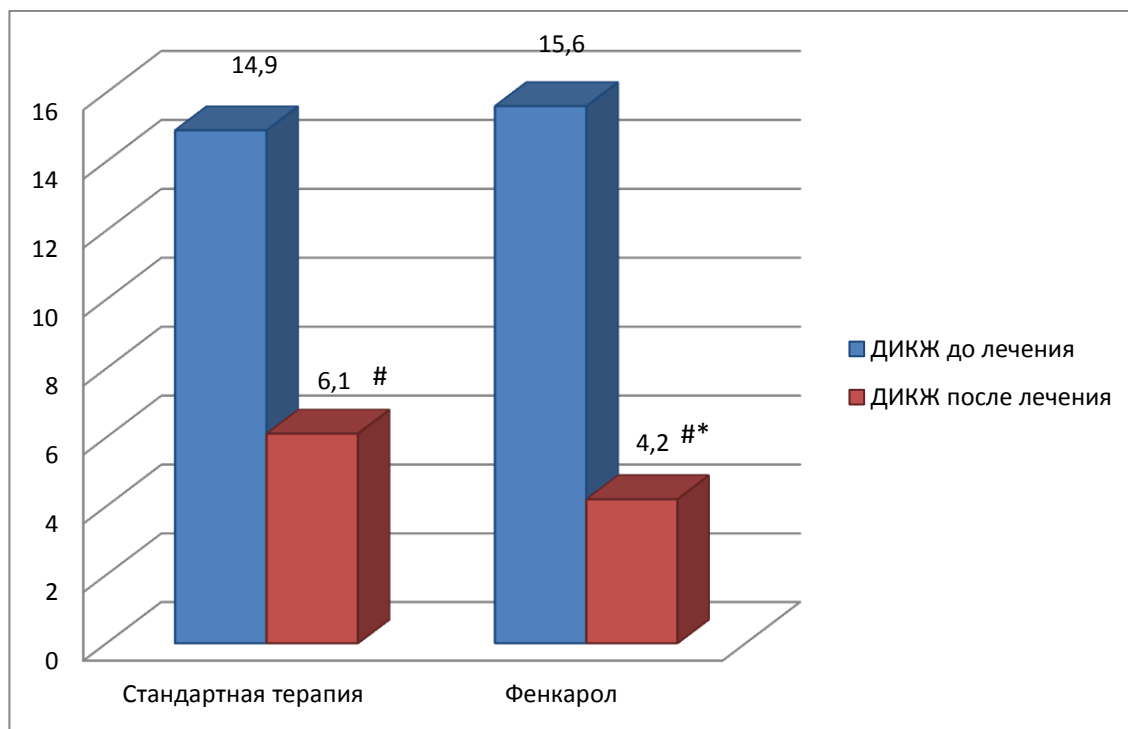


Рис. 3. Динамика индекса ДИКЖ у пациентов при различных методах лечения (в баллах)

Примечание:

* – статистически значимые различия с группой стандартной терапии; $p < 0,05$;

– статистически значимые различия по сравнению с результатами до лечения; $p < 0,01$

Выводы

1. Применение Фенкарола в дозе 20 мг (2,0 мл раствора) внутримышечно 2 раза в сутки с интервалом 12 часов в течение 5-7 дней позволяет в короткие сроки купировать зуд и достигнуть ремиссии токсико-аллергических реакций, а также значительно улучшить качество жизни пациентов.

2. Раствор Фенкарола для парентерального введения может использоваться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с другими методами лечения и лекарственными средствами в составе комбинированной терапии аллергических заболеваний.

3. Полученные результаты подтверждают высокую терапевтическую эффективность и безопасность парентерального применения Фенкарола в терапии острых токсидермий средней степени тяжести и обоснованность рекомендаций для внедрения

лекарственного средства в клиническую практику дерматовенерологов, аллергологов, врачей терапевтического профиля.

References

1. Adaskevich VP. Diagnosticheskie indeksy v dermatologii. M: Medkniga, 2004: 165 p.
2. Callen, J.P. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin.* 2007; 25:255-261.
3. Celik W. Drug allergy. In: C CJ, editor. Middleton's allergy: principles and practice. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders. 2010. p.1205-26.
4. Chosidow O. Drug-induced exanthemas. *Rev Prat.* 2000; 50(12): 1310-1313.
5. Diaz L. Cutaneous and systemic adverse reactions to antibiotics. *Dermatol Ther.* 2012; 25: 12-22.
6. Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol.* 1994; 19: 210-216.
7. Gillard M. Histamine H1 receptor occupancy and pharmacodynamics of second generation H1-antihistamines. *Inflamm Res.* 2005; 54(10): 367-372.
8. Greenberger P.A. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2006; 117(2): 464-470.
9. Johansson SG. Revised nomenclature for allergy for global use: report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-836.
10. Knowles SR, Shear NH. Recognition and management of severe cutaneous drug reactions. *Dermatol Clin.* 2007; 25: 245-253.
11. Olivier-Abbal P. Measuring the preventability of adverse drug reactions in France: A 2015 overview. *Therapie.* 2016; 71(2): 195-202.
12. Simons FE. Advances in H1-antihistamines / *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 2203-2217.
13. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2004; 24: 399-423.
14. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 1998; 279: 1200-1205.
15. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med.* 1995; 333: 1600-1607.
16. Sylvia LM. Drug allergy, pseudoallergy, and cutaneous diseases. In: Tisdale JE, Miller DA, eds. *Drug-Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management.* 2nd ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2010: 51-97.

17. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail, and hair disorders. *Drug Saf.* 2007; 30: 1011-1030.
18. Law RM, Law DTS. In: Dipiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, eds. *Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach*. 8th ed. New York, NY: The McGraw Hill Companies, Inc. 2008: 1661-1672.
19. Chia FL, Leong KP. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007; 7: 305-309.
20. Wolf R, Orion E, Marco B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clin Dermatol.* 2005; 23: 171-181.
21. Merkel PA. Drug-induced vasculitis. *Rheum Dis Clin North Am.* 2001; 27: 849-862.
22. ten Holder SM, Joy MS, Falk RJ. Cutaneous and systemic manifestations of drug-induced vasculitis. *Ann Pharmacother.* 2002; 36: 130-147.
23. Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: clinical pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; 7: 142-162.
24. Gould JW, Mercurio MG, Elmetts CA. Cutaneous photosensitivity diseases induced by exogenous agents. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 33: 551-573.
25. Dufner KS, Buss LA, Kizito J. Drug-induced photosensitivity. *Hosp Pharm.* 2006; 41: 196-206.
26. Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1108: 166-182.
27. Rubin RL. Drug-induced lupus. *Toxicology.* 2005; 209: 135-147.
28. Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus. *Drug Saf.* 2011; 34: 357-374.
29. Hsu S, Le EH, Khoshevis MR. Differential diagnosis of annular lesions. *Am Fam Physician.* 2001; 64: 289-296.
30. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation: epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001; 2: 253-262.
31. Belan EB. Antigistaminnye proizvodnye qinukledinov. *Klinicheskaya dermatologia i venerologia.* 2010; 5: 1-7.
32. Baumanis EA, Gorkin VZ, Kalninya IE. Vliyanie antigistaminnogo preparata fencarol I drugih hinuklidinkarbinolov na aktivnost tkanevyh aminooksidaz. *Farmacologia I toxicologia.* 1980; 1: 36-40.

33. Luss LV, Shartanova NV. Antigistaminnye preparaty – proizvodnye hinukledina pri allergicheskikh zabolvaniyakh. *Terapevtichesky archive*. 2013; 1: 1-4.

34. Luss LV. Vybor antigistaminnykh preparatov v lechenii allergicheskikh I psevdoallergicheskikh reaktsiy. *Asthma ta alergiya*. 2010;1(2): 1-7.

Поступила / Received: 02.05.2016

Контакты / Contacts: alexlukyanau@gmail.com