

РЕАКЦИЯ ФОТОСЕНСИБИЛИЗАЦИИ НА ФЕНОБАРБИТАЛ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ИБУПРОФЕНА

С.С. Постников¹, М.Н. Костылева¹, Е.С.Ильина², Т.А. Финогенова¹, М.А. Островская²

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, 117997, Москва, Россия

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российская детская клиническая больница». 117997, Москва, Россия

Резюме: В работе представлено описание редкой серьезной нежелательной реакции на фенобарбитал - фотосенсибилизацию. Реакция возникла у ребенка в возрасте 1 года, принимавшего ибупрофен. После проведенного лечения пациент был выписан из больницы спустя 1 месяц после поступления.

Ключевые слова: нежелательная реакция, фотосенсибилизация, фенобарбитал, ибупрофен.

Библиографическое описание: Постников СС, Костылева МН, Ильина ЕС, Финогенова ТА, Островская МА. Реакция фотосенсибилизации на фенобарбитал после применения ибупрофена. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; (4): 6-9.

A PHOTSENSITIVITY REACTION TO PHENOBARBITAL AFTER USE OF IBUPROFEN

S.S. Postnikov¹, M.N. Kostileva¹, E.S. Ilina², T.A. Finogenova¹, M.A. Ostrovskaya²

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Russia, Moscow

² State Budgetary Healthcare Institution «Russian Children's Clinical Hospital», 117997, Russia, Moscow

Summary: The paper presents a description of a rare serious adverse reaction to the phenobarbital - photosensitivity. The reaction occurred after use taking ibuprofen in a child aged 1 year. After treatment child was discharged from the hospital after 1 month.

Key words: adverse reaction, photosensitivity, phenobarbital, ibuprofen.

Bibliographic description: Postnikov SS, Kostileva MN, Ilina ES, Finogenova TA, Ostrovskaya MA. A photosensitivity reaction to phenobarbital after taking ibuprofen. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; (4): 6-9.

Принято считать, что специфическая противоэпилептическая терапия синтетическими препаратами берет начало с момента введения в 1912 г. в клиническую практику фенобарбитала, который с тех пор смог сохранить свои позиции.

Эффективность фенобарбитала обусловлена широким спектром противосудорожной активности, а основным показанием к его применению являются генерализованные клонико-тонические судороги. Кроме того, он с успехом используется при фокальной эпилепсии.

Однако в некоторых случаях врачи и пациенты вынуждены прерывать лечение фенобарбиталом из-за развития нежелатель-

ных реакций (НР), о разнообразии, частоте и тяжести которых за более чем 100-летнюю историю его применения сложилось достаточно полное представление [1].

Среди наиболее редких нежелательных реакций (НР) на фенобарбитал (0,13%), по данным FDA [2], являются фотосенсибилизационные реакции.

Об их низкой эпизодичности говорит тот факт, что ни в отечественной литературе, ни во многих иностранных источниках эта НР даже не упоминается.

Фотосенсибилизацию в общем понимании - любая аномально высокая, чрезмерная кожная реакция на инсоляцию от естественного или искусственного источника света, а

в более узком она подразделяется на фототоксические (более частые) и фотоаллергические реакции.

Более 160 лекарственных средств (ЛС) обладают способностью повышать фотосенсиitivность, из них тетрациклины, сульфонамиды, тиазидные диуретики и фенотиазины способны вызывать оба типа реакций [3].

Фототоксичность включает в себя солнечные ожоги (фототравматические реакции), обусловленные избыточным облучением кожи и реакции, вызванные химическими фотосенсибилизаторами, в том числе и ЛС.

Эти реакции в виде эритемы и отека в местах, подвергающихся инсоляции, могут возникнуть уже после первого приема «виновного» препарата (хотя могут быть дозозависимыми) и являются неиммунными по своей природе.

В процессе развития эритема переходит в стойкую гиперпигментацию, как правило, с шелушением.

Механизм лекарственной фотосенси- тизации

Попадая в организм и накапливаясь в коже, фотоактивные ЛС (или их метаболиты) могут действовать как хромофоры – субстанции, способные поглощать ультрафиолетовый спектр солнечного света и, подвергаясь при этом фотодеструкции с образованием свободных радикалов, оказывать повреждающий эффект. Биологическими целями фототоксических ЛС являются клеточные структуры кожи – мембраны, цитоплазма, органеллы, ядро [4].

Фотоаллергические реакции являются вариантом контактного дерматита.

Ультрафиолетовая часть солнечного спектра, реагируя с ЛС или его метаболитом, накопившимся в коже, индуцирует в них структурные изменения, превращающие их в гаптен, который затем образует с белком кожи гаптен-протеиновый комплекс (полный антиген). Повторный прием ЛС и инсоляция вызывают фотоаллергическую реакцию [5, 6].

Описание нежелательной реакции

Мы наблюдали фотосенсиitivную реакцию у ребенка раннего возраста на фоне приема фенobarбитала.

Ребенок в возрасте 1 года поступил в отделение психоневрологии для детей младшего возраста РДКБ 22.04.2015 с направляющим диагнозом инфантильные спазмы, синдром Веста.

Со слов матери известно, что ребенок родился весом 3550 г. и ростом 53 см при

нормально протекавших беременности и родах и до 3-х месяцев развивался в соответствии с возрастом.

При этом обращали на себя внимание указания на инсектную аллергию у ребенка, токсикодермическую реакцию на сироп ибупрофена и проявления атопического дерматита в виде легкого покраснения щек и сухости кожи в подколенных ямках.

Начало заболевания мать ребенка связывает с прививкой в 3-х месячном возрасте поливалентной вакциной Пентаксим (коклюш, дифтерия, столбняк, полиомиелит, гемофилюс), вскоре после которой появились сначала отведение головы, а затем токсические спазмы.

После консультации в Японии в октябре 2014 г. был выставлен диагноз синдрома Веста и проведена АКТГ-терапия с кратковременным эффектом, а затем назначен депакин в дозе 100 мг 2 раза в день.

В отделении РДКБ было продолжено лечение депакином, но в более высокой дозе – по 200 мг 2 раза в день, а в связи с генерализованным характером судорог с 14 мая 2015 г. был добавлен фенobarбитал по 25 мг 3 раза в день.

26 мая с 12 до 13 часов ребенок подвергся инсоляции. В этот период мощность солнечного излучения была на 50% выше, чем в остальное время дня.

На следующий день в местах, обращенных к солнцу (правая щека, обе кисти и нижняя треть правой голени) появилась яркая гиперемия с незначительным отеком и четкими границами, поднялась температура до 38°.

Эти изменения напоминали солнечный ожог (рис. 1).

Был выставлен диагноз фотодерматоз, ассоциированный с фенobarбиталом, и в рамках терапии был отменен прием фенobarбитала и исключена инсоляция. С учетом длительного периода выведения фенobarбитала (29–80 часов) у детей раннего возраста и рН-зависимого характера элиминации проводилось ощелачивание мочи 5% раствором гидрокарбоната натрия для ускорения экскреции неметаболизированной фракции препарата.

Изначально, не будучи уверенными в типе фотосенсиitivной реакции, применяли также дексаметазон и супрастин.

Температура нормализовалась на 3-й день, а гиперемия в облученных местах вскоре перешла в стойкую пигментацию (без шелушения и зуда), сохранившуюся вплоть до выписки ребенка через месяц.



Рис. 1. Фотосенсибилизация фенобарбиталом

Обсуждение

Диагноз фотосенсибилизационной реакции на фенобарбитал не вызывает сомнений, однако несколько сложнее было решить вопрос о ее характере (патогенезе), т.е. какая из 2-х ее разновидностей – фототоксическая или фотоаллергическая – наблюдалась в приведенном клиническом случае.

Необходимо отметить очень интересную, и ранее не упоминавшуюся в специальной литературе фармакокинетическую особенность фенобарбитала – его способность накапливаться в коже в виде основного вещества или метаболитов и играть роль фотосенсибилизаторов – веществ, способных под влиянием ультрафиолета индуцировать изменения в биологических структурах кожи.

С одной стороны, с учетом особенностей ребенка – выявление основного заболевания после вакцинации (иммунологическая «встряска») и отягощенного аллергологического анамнеза – склонности к кожной

атопии (атопический дерматит, инсектная аллергия, токсикодермия на сироп ибупрофена) можно сделать вывод, что здесь могла иметь место фотосенсибилизационная реакция на фенобарбитал иммунологического типа, т.е. кожа ребенка была предрасположена к еще одной аллергической реакции, на этот раз связанной с инсоляцией (фотоаллергическая реакция).

С другой стороны, есть веские аргументы в пользу фототоксического типа фотосенсибилизации у данного ребенка и не только потому, что этот тип реакции встречается чаще.

Во-первых, это характер кожных высыпаний, которые напоминали солнечный ожог, в то время как при фотоаллергической реакции сыпь часто полиморфна – везикулярная, геморрагическая, буллезная, уртикарная, экзематозная и такого рода сыпь тем более следовало бы ожидать, учитывая, что у ребенка имеются проявления атопического дерматита.

Во-вторых, эритематозные изменения ограничивались местами, подвергающимися облучению, за пределами которых не было других элементов, как это обычно бывает при фотоаллергических реакциях.

В-третьих, эритема в процессе своего развития перешла (как это и положено при «загаре») в стойкую пигментацию, сохранившуюся на всем протяжении пребывания ребенка в отделении.

Кроме того, известно [5], что ибупрофен (который ранее применялся у ребенка с жаропонижающей целью) относится к числу фототоксических ЛС, а склонность к фотосенсибилизации может сохраняться в течение нескольких месяцев после окончания приема.

Таким образом, в приведенном клиническом случае имело место последовательное применение двух фотоактивных ЛС и предварительное введение ибупрофена повысило вероятность возникновения фототоксической реакции при последующем использовании фенобарбитала.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Phenobarbital side effects [Электронный ресурс]: <http://www.drugs.com/sfx/phenobarbital-side-effects.html> (дата обращения: 28.09.15).
2. Study of possible correction between photosensitivity reaction and phenobarbital tab [Электронный ресурс]: <http://factmed.com/study-phenobarbital-tab-causing-photosensitivity-reaction.php> (дата обращения: 28.04.15).
3. Julie M. Koehler «Photosensitivity». В кн. James E. Tisdale, Douglass A. Miller «Drug-induced diseases. Prevention, detection and management. Second edition. Chapter 8, p. 117.
4. Лепяхин ВК, Переверзев АП, Романов БК. Сравнительная оценка количества сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Безопасность и риск фармакотерапии. 2015; 1: 30–36.

5. Лепакхин ВК, Романов БК, Торопова ИА. Анализ сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2012; 1: 22-25.
6. Аляутдин РН, Романов БК, Гусейнов МД, Лопатин ПВ, Зилфикаров И. Экспериментальная скрининговая оценка стресспротекторного действия фитопрепаратов. Российский медицинский журнал. 2008; 3: 29-33.

REFERENCES:

1. Phenobarbital side effects [Electronic resource]. – Available from: <http://www.drugs.com/sfx/phenobarbital-side-effects.html> (cited 2015 Sep 28).
2. Study of possible correction between photosensitivity reaction and phenobarbital tab [Electronic resource]. – Available from: <http://factmed.com/study-phenobarbital-tab-causing-photosensitivity-reaction.php> (cited 2015 Sep 28).
3. Julie M. Koehler «Photosensitivity». In: James E. Tisdale, Douglass A. Miller «Drug-induced diseases. Prevention, detection and management. Second edition. Chapter 8, p. 117.
4. Lepakhin VK, Pereverzev AP, Romanov BK. Comparative evaluation of information on adverse reactions to medicines. Safety and Risk of Pharmacotherapy. 2015; 1: 30–36.
5. Lepakhin VK, Romanov BK, Toropova IA. The analysis of reports on adverse drug reactions. Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products Bulletin. 2012; 1: 22-25.
6. Alyautdin RN, Romanov BK, Guseynov MD, Lopatin PV, Zilfikarov I. Experimental screening evaluation of the stress protective action of herbal remedies. Russian medical journal. 2008; 3: 29-3.

ОБ АВТОРАХ:

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова. Российская Федерация, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1.

Федеральное государственное бюджетное учреждение. «Российская детская клиническая больница». 117997, Россия, г. Москва, Ленинский проспект, 117

Постников Сергей Сергеевич. Профессор кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова. Академик РАН, докт. мед. наук, профессор.

Костылева Мария Николаевна. Зав. учебной частью кафедры клинической фармакологии РНИМУ им. Н.И.Пирогова, ассистент, канд.мед. наук.

Ильина Елена Сергеевна. Зав. отделением психоневрологии №2 ФГБУ «РДКБ», канд.мед. наук.

AUTHORS:

Pirogov Russian National Research Medical University. 1 Ostrovitjanova st., Moscow, 117997, Russian Federation.

State Budgetary Healthcare Institution «Russian Pediatric Clinical Hospital», 117, Leninskij pr., Moscow, 117997, Russian Federation.

Postnikov SS. Professor of Department of Clinical Pharmacology of Russian State Medical University. Doctor of Medical Sciences, Professor.

Kostileva M.N. Head of curriculum of the Department of Clinical Pharmacology of Russian State Medical University in the State Budgetary Healthcare Institution «Russian Pediatric Clinical Hospital». Candidat of Med. Sciences.

Irina E.S. Head of the Psychoneurology Department #2 of the State Budgetary Healthcare Institution «Russian Pediatric Clinical Hospital». Candidat of Med. Sciences

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ:

Постников Сергей Сергеевич, rsmu@rsmu.ru

Статья поступила 07.09.2015 г.

Принята к печати 10.09.2015 г.