

# До питання класифікації побічних реакцій лікарських засобів та підходів до їх диференціації (бібліографічний огляд)

О.В. Матвєєва<sup>1</sup>, О.П. Вікторов<sup>1</sup>, В.Є. Бліхар<sup>1</sup>, Б.М. Пухлик<sup>2</sup>,  
В.В. Чоп'як<sup>3</sup>, В.П. Яйченя<sup>1</sup>, І.О. Логвіна<sup>1</sup>, І.І. Биканова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Державне підприємство «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України»

<sup>2</sup>Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

<sup>3</sup>Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

**Резюме.** *Мета роботи.* Аналіз інформації щодо класифікацій побічних реакцій (ПР) лікарських засобів (ЛЗ), зокрема алергічного генезу, причин їх виникнення, патогенезу та факторів ризику. Обґрунтування та наукові підходи до розробки алгоритму дій лікаря при диференціації ПР ЛЗ. *Предмет.* Наявні класифікації ПР ЛЗ. *Методи.* Бібліографічний, семантичний, статистичний, а також системного підходу та описового моделювання. *Об'єкт.* Побічні реакції, що виникають при медичному застосуванні ЛЗ, зокрема, алергічні та анафілактичні. *Висновки.* Зіставлення даних доступних джерел літератури, інтернет-ресурсу свідчить про доцільність використання певних класифікаційних підходів при вивченні та оцінці ПР ЛЗ, зокрема анафілактичного генезу. Аналіз світових даних демонструє високий рівень виникнення ПР типу А та В при медичному застосуванні ЛЗ. Останнє потребує розробки оптимальних підходів до диференціації ПР з метою подальшого забезпечення медичного застосування певних фармакологічних груп ЛЗ та окремих їх представників.

**Ключові слова:** побічні реакції, класифікація побічних реакцій лікарських засобів, диференціація побічних реакцій.

## Результати

Не викликає сумніву, що медичне застосування лікарських засобів (ЛЗ) перш за все має супроводжуватися терапевтичною дією, однак негативним наслідком цього процесу є можливість виникнення побічних реакцій (ПР). За різними оцінками, у госпіталізованих хворих у 15–30% випадків виникають ПР на ЛЗ. Летальні наслідки виникають у 1 з 10 тис. алергічних реакцій (Boston Collaborative Drug Surveillance Program, 1973). ПР ЛЗ бувають причиною смерті у 0,01% хірургічних та у 0,1% — терапевтичних стаціонарних хворих (Borda I.T. et al., 1968; Bush W.H., Swanson D.P., 1995; Мурзіч А.В. і соавт., 1999).

ПР — це будь-яка небажана негативна реакція, яка виникає при застосуванні ЛЗ у звичайних дозах, рекомендованих для профілактики, діагностики та лікування захворювань або з метою модифікації фізіологічних функцій організму (МОЗ України, 2006; WHO Adverse Reaction Terminology (WHO-ART), <http://www.who-umc.org>).

ПР можуть виникати з багатьох причин, цьому сприяють певні ризик-фактори з боку ЛЗ, організму людини, довкілля та суспільства.

Існують різні класифікації ПР ЛЗ згідно з якими ПР розрізняють за патогенезом виникнення, системними проявами тощо (Купчинская Ю.К. і соавт., 1972; Лопатин А.С., 1992; Дюкс М.Н. (ред.), 1995; Змушко Е.І., Белозеров Е.С., 2001; ВОЗ, 2005).

Сучасному рівню знань про ПР ЛЗ відповідає класифікація, згідно з якою ПР

поділяються на чотири типи — А, В, С, D (Wade O.L., Beelley L., 1976; Чекман І.С., 1980; Royer R.J., 1997; Астахова А.В., Лепяхин В.К., 2004). Слід зазначити, що розподіл ПР на чотири типи є умовним, оскільки до їх розвитку одночасно можуть бути причетними декілька механізмів (Астахова А.В., Лепяхин В.К., 2004). Однак на сьогодні ВОЗ та переважна більшість країн, включаючи Україну, притримуються класифікаційних підходів, відображених у табл. 1.

Таблиця 1 Класифікація ПР ЛЗ

Тип ПР	Ефект
<b>А</b> ПР ЛЗ, які залежать від дози	Надлишковий терапевтичний ефект Фармакологічний побічний ефект Токсичний ефект Вторинний ефект
<b>В</b> ПР ЛЗ, які не залежать від дози	Імуноалергічні Генетично детерміновані Невідомого механізму
<b>С</b> ПР ЛЗ, які виникають в результаті тривалої терапії	Толерантність Залежність Синдром відміни Кумулятивні ефекти Ефекти пригнічення виробки гормонів
<b>Д</b> відтерміновані ПР	Мутагенність Канцерогенність Тератогенність

Найчастіше при медичному застосуванні ЛЗ виникають ПР типу А (близько 75%). Їх виникнення зумовлено фармакологічними властивостями або токсичністю самого ЛЗ чи його метаболітів, тому вони є передбачуваними, для них не характерна висока летальність.

У менше ніж 5% виникають ПР типу С та D (Овчинникова Е.А., 2003).

ПР типу В можуть бути імунного генезу, генетично детерміновані чи зумовлені іншими, невідомими причинами. Цей тип ПР не залежить від дози, шляху введення ЛЗ. Такі ПР досить часто бувають серйозними, тяжкими за перебігом, їх важко передбачити, для них характерна висока летальність. ПР типу В становлять близько 20% загальної кількості зареєстрованих ПР (Delage C., Irely N.S., 1972; Астахова А.В., Лепяхин В.К., 2004).

У зв'язку з різними механізмами виникнення ПР типу В їх появі не завжди вдається запобігти. Так, у 32,9% пацієнтів, у яких підозрювалася алергія до β-лактамних антибіотиків, шкірна проба була негативною, однак провокаційні тести були позитивні (Bousquet P.J. et al., 2007). За даними P.A. Clement та співавторів (1981), I. Moneo та співавторів (1995) навіть після негативних шкірних тестів на індивідуальну чутливість у 40% випадків виникали ПР типу В. Ймовірність виникнення цього типу ПР потребує настороженості лікарів при здійсненні фармакотерапії певними ЛЗ, проведенні та оцінці результатів проб на індивідуальну чутливість та високого ступеня готовності надання невідкладної допомоги при виникненні ПР негайного типу. З урахуванням того, що майже 40% ПР серед загальної кількості випадків ПР, які містяться у Національній базі даних України, саме стосуються ПР типу В, вони й потребують ретельного аналізу щодо механізму виникнення, розробки превентивних заходів та лікування.

Анафілаксія — термін, який є найбільш оптимальним при розгляді негайних реакцій гіперчутливості типу В. Це слово грецького походження, яке складається з двох слів ана (проти) та phylaxis (захист). Термін «анафілактоїдні реакції», який використовувався раніше, на сьогодні вважається застарілим (Pawankar R. et al., 2011).

Хоча на сучасному етапі не існує консенсусу щодо визначення цього поняття, на нашу думку, одним із найбільш сприйнятливих є таке: анафілаксія — гостра життєвоzagрозлива реакція гіперчутливості, яка охоплює весь організм, та зазвичай розвивається після застосування ЛЗ (перорально чи парентерально) чи вживання продуктів харчування. Анафілаксія буває алергічного, неалергічного та ідіопатичного генезу (Pawankar R. et al., 2011).

### Анафілаксія, спричинена алергеном (алергічна анафілаксія)

Після першого контакту з алергеном в організмі людини, чутливої до нього, утворюються антитіла різних класів (IgE, G, M), які приєднуються до опасистих клітин і клітин кровотоку (базофілів). Наступного разу, коли в організм людини потрапить цей же алерген, в результаті взаємодії антигенів з антитілами відбудеться вивільнення з відповідних клітин біологічно активних речовин (гістаміну, серотоніну тощо) у системний кровотік, що може супроводжуватися алергічною реакцією/анафілаксією. Також алергічні ПР можуть реалізуватися через Т-клітинні механізми. У таких реакціях беруть участь два види клітин: сенсифіковані лімфоцити і макрофаги (Пыцкий В.И. и соавт., 1984; Йегер Л. (ред.), 1986; Royer R.J., 1997; Чекман I.C. та співавт., 2001; Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., 2003).

Анафілактичні алергічні реакції можуть бути локалізованими, але частіше — генералізованими (Stevenson D.D., 1998; Co Minh H.B. et al., 2006; Pawankar R. et al., 2011). Найчастіше внаслідок цього механізму виникають ПР при застосуванні антибіотиків, міорелаксантів, інсулінів та інших гормонів (Joint Task Force on Practice Parameters, 2005; Mirakian R. et al., 2008).

### Неалергічна анафілаксія

Ряд ЛЗ може спричинити виникнення анафілактичних реакцій не через імунні механізми (оскільки антитіла до певних препаратів не були ідентифіковані), хоча в деяких випадках мала місце дегрануляція опасистих клітин (Pawankar R. et al., 2011). До таких ЛЗ належать опіати, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту (АПФ), нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), рентгеноконтрастні ЛЗ, плазмозамінники. Парентеральний шлях введення ЛЗ частіше спричиняє тяжку анафілаксію неалергічного генезу (Joint Task Force on Practice Parameters, 2005; Mirakian R. et al., 2008). У вітчизняній алергології подібне явище частіше розглядається як псевдоалергічні реакції, тобто, коли відсутня імунно-

логічна фаза, а ЛЗ безпосередньо здатні викликати дегрануляцію клітин-мішеней.

### Ідіопатична анафілаксія

Хоча й доволі рідко, у жінок може відзначитися анафілаксія, спричинена прогестероном, що виділяється протягом менструального циклу. При появі у жінок таких симптомів, як гіперемія, підвищення частоти серцевих скорочень, висипання на шкірі, набряк шкіри і задишка та коли причина таких явищ невідома, встановлюють діагноз «ідіопатична (причина невідома) анафілаксія» ([http://www.worldallergy.org/public/allergic\\_diseases\\_center/anaphylaxis/anaphylaxis.php](http://www.worldallergy.org/public/allergic_diseases_center/anaphylaxis/anaphylaxis.php)).

Діагностика та лікування анафілактичних реакцій, незалежно від причини їх розвитку, не відрізняються.

Початкові симптоми анафілаксії, зазвичай, розвиваються протягом першої хвилини після потраплення в організм ЛЗ чи продуктів харчування і переважно пік серйозності спостерігається через 3–30 хв (табл. 2). Інколи може бути друга фаза реакції (через 1–8 год) після першої (World Allergy Organization, 2007).

Значна кількість ЛЗ може індукувати алергічні ПР. В основі їх виникнення лежить імунологічний конфлікт.

Деякі ліки, які є білками, глікопротеїдами та іншими складними біологічними молекулами (вакцини, сироватки, імуноглобуліни тощо) чужорідного (тваринного, мікробного) походження, легко індукують імунну відповідь і алергічні реакції. Облігатними алергенами є антисироватки (проти-правцева, протидифтерійна, проти газової гангренни, сибірської виразки, отрути змії). Аналогічно можуть діяти гормони і ферменти, білки і поліпептиди тварини (інсулін, кортикотропін, цитохром С та ін.) і мікробного (стрептокіназа) походження (Mirakian R. et al., 2008).

Інші, прості хімічні молекули невеликої молекулярної маси — гаптени — не здатні самостійно індукувати імунну відповідь. Однак, з'єднуючись із білками, полісахаридами, ліпідами та іншими макромолекулами-носіями організму, модифікують їх, створюючи високоімунногенні комплекси, що може призводити до виникнення алергічних ПР (Сергеев Ю.В., 2001).

Серйозною проблемою є перехресні алергічні реакції на ЛЗ.

Загальні детермінанти є у пеніциліну і цефалоспоринові. Інший приклад — прокаїн і сульфаніламід, які також мають близькі антигенні властивості.

ПР від дезінфікуючих ЛЗ можуть проявлятися місцево-позрадною, токсичною та контактною алергізуючою дією на шкіру, при застосуванні у вигляді аерозолу — аналогічними ефектами з боку слизової оболонки дихальних шляхів, очей.

На думку деяких авторів, ризик розвитку алергічних ПР для більшості ЛЗ коливається у межах від 1 до 3% (De Swarte R.D., 1993). Інші науковці вважають, що серед усіх ПР алергічні ПР становлять 6–10% (Borda I.T. et al., 1968). Поширеність медикаментозної алергії серед населення

**Таблиця 2** Початкові симптоми анафілаксії можуть проявлятися з боку однієї або декількох систем

Шкіра (>90% пацієнтів)
- почервоніння
- свербіж
- висипи
- ангіоневротичний набряк
Респіраторний тракт (40–70% пацієнтів)
- кашель
- свистяче дихання
- диспное
- стискання в грудях
- задишка
- смерть
Гастроінтестинальний тракт (30% пацієнтів)
- нудота
- блювання
- діарея
- метеоризм
- спастичний біль
Серцево-судинна система
- тахікардія
- гіпотензія
- запаморочення
- колапс
- смерть (шок виникає у ≈10% пацієнтів)
Інші
- металевий присмак у роті
- відчуття приреченості

України коливається між 1–2% (Пухлик Б.М., 2004; Пухлик Б.М. и соавт., 2008).

У діагностиці алергічних реакцій важливо виявити алерген, його причинний зв'язок із клінічними проявами реакції і тип імунологічної реакції. Загальноприйнятим є патогенетичний принцип виділення 4 типів алергічних реакцій, перші 3 з яких проявляються гостро і тому частіше потребують проведення ургентних заходів (табл. 3) (Gell P.G. et al., 1975).

В основі першого типу реакцій лежить реакційний механізм пошкодження тканин, опосередкований, зазвичай, через IgE, рідше — IgG. При повторному потрапленні алергену в організм людини активуються антитіла, фіксовані на мембранах базофілів і опасистих клітин, що супроводжується вивільненням у кров біологічно активних речовин: гістаміну, серотоніну, брадикініну, гепарину, повільно реагуючої субстанції анафілаксії, лейкотрієнів тощо, які призводять до порушення проникності мембран клітин, інтерстиціального набряку, спазму гладких м'язів, підвищення секреції. Типовими клінічними прикладами алергічної реакції першого типу є анафілактичний шок, бронхоспазм, кропив'янка, несправжній круп, вазомоторний риніт.

Другий тип алергічної реакції (цитотоксичний) проявляється за участю імуноглобулінів класу G і M, а також за активації системи комплементу, що веде до пошкодження клітинної мембрани. В основі цього типу алергічних реакцій лежить механізм, коли організм починає сприймати власний білок як чужорідний, він утворює комплекс із ЛЗ чи його метаболітом, в результаті чого до нього, як до чужорідного, утворюються антитіла, активуючи лізис клітин або їх фагоцитоз. Цей тип алергічних реакцій зазвичай про-

**Таблиця 3** Дослідження лікарської алергії/гіперчутливості розподіляються за імунологічним механізмом

Реакція	Механізм	Клінічні прояви	Методи дослідження
Тип I	Імуноглобулін E-опосередковані реакції	Кропив'янка*, ангіоEDEMA*, анафілаксія*, бронхоспазм*	Шкірний прик-тест Внутрішньошкірна проба Специфічний імуноглобулін E-тест Провокаційний тест FBC/комбінований тест
Тип II	Імуноглобулін G/M-опосередковані реакції	Анемія, цитопенія, тромбоцитопенія	
Тип III	Імуноглобулін G/M-опосередковані комплекси	Васкуліт, лімфаденопатія, лихоманка, артропатія, висипи, сироваткова реакція	Циркулюючі імунні комплекси, C3, C4, антинуклеарні антитіла, антинейтрофільні цитоплазмичні антитіла, тест на функціонування печінки, сечовина і електроліти, гістологія, рентгенографія грудної клітки Скарифікаційна проба (патч-тест)
Тип IVa	Th1-активовані моноцити/макрофаги через інтерферон- $\gamma$ і фактор некрозу пухлини- $\alpha$	Контактний дерматит, бульозна екзантема	
Тип IVb	Th2-еозинофільне запалення через інтерлейкін-5, -4, -13, еотаксин	Макулопапульозні та бульозні висипи тощо	Те ж саме
Тип IVc	CD41/CD81-цитотоксичні T-клітини уражують мішені через перфорин, гранзим B, Fas-ліганд	Контактний дерматит, макулопапульозна, пустулярна і бульозна екзантема тощо	Те ж саме
Тип IVd	Захоплення T-клітин і активація нейтрофілів через CXCL-8, GM-CSF	Пустулярна ксантома	Те ж саме

\*Ці реакції можуть бути неімунологічними.

являється лейкопенією, тромбоцитопенією, гемолітичною анемією, а також гемолізом під час гемотрансфузій та гемолітичною хворобою новонароджених при резус-конфлікті.

Третій тип алергічної реакції (за типом феномена Артюса) пов'язаний із пошкодженням тканин імунними комплексами, циркулюючими у кров'яному руслі, перебіг якого відбувається за участю Ig класів G і M. Циркулюючі комплекси (антиген + антитіло) фіксуються на стінках кровоносних судин малого діаметра, ушкоджують їх, також відбувається міграція нейтрофілів, активація комплекменту, лізосомальних ферментів та інших біологічно активних чинників. Цей тип реакції клінічно проявляється сироватковою хворобою, васкулітом, гломеруло-нефритом, кропив'янкою, тромбоцитопенією, агранулоцитозом. Часто такі реакції виникають при застосуванні ЛЗ при екзогенному алергічному альвеоліті, гломеруло-нефриті, алергічному дерматиті, окремих видах лікарської та харчової алергії, ревматоїдному артриті, системному червоному вовчаку тощо.

Четвертий тип алергічної реакції (туберкуліновий, «уповільнений») проявляється за участю лімфоцитів. Сенсibilізовані T-клітини продукують різні цитокіни, які запускають запальну реакцію. Такий тип реакцій характерний для інфекційно-алергічної бронхіальної астми, туберкульозу, бруцельозу і деяких інших захворювань. При медичному застосуванні ЛЗ цей тип реакцій виникає через 24–72 год після їх застосування. Клінічними проявами таких реакцій можуть бути кіроподібні висипання, контактний дерматит (Чекман І.С., 1980; Зайков Н.Н. і соавт., 1996; Мурзич А.В., 1999; Сергеев В.В., 2001; Gruchalla R.S., 2001; Акимов В.Г., 2005; Викторов А.П. і соавт. (ред.), 2007; Зайков С.В., 2009).

Однак у медичній практиці виникають ситуації, коли декілька типів алергічних PR супроводжують виникнення того чи іншого клінічного стану. Так, анафілактичний шок, кропив'янка, бронхоспазм можуть супроводжуватися реакціями як першого, так і третього типу, в патогенезі гематологічних порушень беруть участь цитотоксичні та імунокомплексні механізми.

За клінічними проявами прийнято виділяти алергічні реакції негайного і сповільненого типу.

До реакцій негайного типу відносять риніт, кон'юнктивіт, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, бронхоспазм, анафілактичний шок. Негайні алергічні реакції розвиваються швидко, від декількох секунд (анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк тощо) до 12 год (кропив'янка), а найчастіше — через 30 хв після застосування ЛЗ.

Алергічні реакції сповільненого типу розвиваються через 24–72 год, частіше виникають при тривалому контакті ліків з організмом і проявляються алергічним контактним дерматитом; інфільтратами, індукованими ліками, в різних органах і тканинах; сироватковою хворобою (Пухлик Б.М., 2004; Пухлик Б.М. і соавт., 2008; 2010).

Проте розподіл алергічних реакцій на реакції негайного та сповільненого типу значною мірою є умовним. Більшість клінічних проявів лікарської алергії супроводжується наявністю змішаних реакцій різних типів. Наприклад, кропив'янка вважається однією з форм алергічних реакцій негайного типу, однак вона може супроводжувати сироваткову хворобу як класичну форму алергії сповільненого типу.

У продромальний період будь-якої алергічної реакції спостерігається загальне нездужання, погане самопочуття, головний біль, озноб/лихоманка, нудота, іноді блювання, задишка, запаморочення,

з'являється відчуття свербіжності шкіри (часом болісне), печіння в порожнині рота і носа, оніміння, закладеність носа, безперервне чхання.

Клінічні прояви алергічних реакцій відрізняються вираженим поліморфізмом. У процес можуть залучатися будь-які тканини й органи.

Клінічні прояви алергії до ЛЗ класифікують за локалізацією, тяжкістю перебігу.

**Класифікація алергічних PR за клінічними формами (за локалізацією та ураженням органів і систем)**

Генералізовані:

- анафілактичний шок;
  - сироваткова хвороба і сироваткоподібний синдром (шкірно-вісцеральна форма лікарської алергії);
  - лихоманка;
  - генералізований васкуліт у поєднанні з іншими ураженнями.
- Локалізовані (органні та системні):
- ураження шкіри;
  - токсикодермії з ураженням внутрішніх органів (синдром Лайелла, Стівенса — Джонсона);
  - гематологічні ураження;
  - васкуліт;
  - вісцеральні (внутрішніх органів) ураження;
  - ураження слизової оболонки і дихальної системи;
  - ураження нервової системи (Gell P.G. et al., 1975; Davies D.M. et al., 1977; Сергеев Ю.В., 2001; Powell R.J. et al., 2007).

Слід зазначити, що при розвитку алергічних реакцій найчастіше страждають шкірні покриви та респіраторний шлях.

### Реакції з боку шкіри

Приблизно 30% усіх PR ЛЗ мають шкірні прояви і відзначаються у 2–3% госпіталізованих пацієнтів (Bigby M. et al., 1986; Drake L.A. et al., 1996; Svensson C.K. et al., 2001). Клінічними проявами алергічних PR є кропив'янка, мультиформна токсична еритема, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла) (Bastuji-Garin S. et al., 1993; Roujeau J.C., Stern R.S., 1994; Зайков С.В., 2009).

### Ураження респіраторного апарату

Порушення з боку дихальних шляхів при медикаментозній алергії є результатом набряку гортані, що призводить до обструкції верхніх дихальних шляхів, або набряку бронхів, або ж одного й іншого. Симптоматика цих станів різноманітна.

Третина всіх ангіоневротичних набряків виникає внаслідок застосування інгібіторів АПФ (Banerji A. et al., 2008). Ймовірніше за все, ця PR розвивається в результаті зниження інактивації брадикиніну, як і кашель, який частіше виникає у жінок (Molinaro G. et al., 2002; Morimoto T. et al., 2004).

У осіб із гіперчутливістю гостра астма та риніт можуть виникнути при прийомі НПЗП, особливо — ацетилсаліцилової

кислоти, через інгібування циклооксигенази-1 (Stevenson D.D., 1998; Szczeklik A., Stevenson D.D., 2003).

Легенева еозинofilія проявляється лихоманкою, висипами, периферичною еозинofilією крові та інфільтратами в легенях, що на рентгенограмі грудної клітки ідентифікуються як перехідні тіні. Її можуть спричинити такі препарати: НПЗП, бензилпеніцилін, міноциклін, нітрофурантоїн і сульфасалазин. Такі захворювання, як пневмосклероз, альвеоліт, пневмоніт та легенева фіброз також можуть бути результатом застосування ЛЗ. Поява інтерстиціального захворювання легень із залученням плеври також може бути результатом ПР ЛЗ (Rosenow E.C. et al., 1992).

За тяжкістю клінічних проявів і несприятливостю прогнозу слід виділити такі прояви алергічних ПР, як анафілактичний шок, синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром, який характеризується появою еозинofilії та системними ураженнями (часто — гепатитом, інколи — панкреатитом, інтерстиціальними захворюваннями легень, колітом, міокардитом, плевритом, перикардитом, нефритом), гострий генералізований екзематозний пустульоз, летальність при яких дуже висока (Mirakian R. et al., 2008; <http://www.worldallergy.org/index.php>) (табл. 4).

Алергічні ПР можуть виникати у будь-якому віці, вони не залежать від хімічних і фармакологічних властивостей алергену, його дози та шляхів введення. Однак існують дані щодо особливостей виникнення алергічних ПР від вищезазначених факторів.

Так, парентеральний та місцевий способи застосування ЛЗ частіше можуть призводити до сенсibilізації організму (Adkinson N.F.Jr., 1984; Vervloet D., Durham S., 1998).

Тривалий прийом і часте застосування ЛЗ частіше призводять до сенсibilізації, ніж однократний прийом ЛЗ у високій дозі (deShazo R.D., Kemp S.F., 1997; Gruchalla R.S., 2003). Однак відомі випадки анафілактичних реакцій при першому введенні антибіотика в організм без попередньої його сенсibilізації (Сергеев Ю.В., 2001). Ризик виникнення алергічних ПР суттєво зростає у медичних і фармацевтичних працівників (до 30%) (Пухлик Б.М., 2004).

У жінок на 35% вища частота виникнення шкірних ПР. Також у цієї категорії хворих у 2 рази вища частота виникнення анафілактичних реакцій на введення рентгеноконтрастних ЛЗ (Lang D.M. et al., 1995; deShazo R.D., Kemp S.F., 1997; Wiffen P. et al., 2002).

Серед міського населення лікарська алергія відзначається частіше у жінок, де на 1000 чоловік такі ПР виникають у 30 жінок та у 14 чоловіків, у сільській місцевості — відповідно 20 і 11.

У людей молодого віку (31–40 років) частіше виникають ПР, ніж у дітей і людей похилого віку (deShazo R.D., Kemp S.F., 1997; Сергеев Ю.В., 2001).

Схильність до atopії не підвищує ймовірності розвитку ПР, однак може впливати на розвиток більш тяжких алергічних ПР (Ad-

kinson N.F. Jr., 1984; Haddi E. et al., 1990; Ponvert C. et al., 1999; Bousquet P.J. et al., 2007).

Генетичний поліморфізм системи HLA (лейкоцитарні антигени людини) може свідчити про схильність до гіперчутливості (Dams L.E., Mongey A.B., 1994; Hughes A.R. et al., 2004; Pirmohamed M., 2006).

Вірусні інфекції, такі як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), герпес також пов'язані з підвищеною ймовірністю розвитку ПР (Gordin F.M. et al., 1984; van Arsdell P.P. Jr., 1991). Таке захворювання, як кістозний фіброз, асоційоване з підвищеним ризиком розвитку ПР до антибіотиків, можливо, внаслідок застосування їх у цих пацієнтів (Parmar J.S., Nasser S., 2005).

Протеїни, високомолекулярні пептиди і ЛЗ, що можуть гаптенувати протеїни сироватки крові, частіше викликають IgE-опосередковані реакції (deShazo R.D., Kemp S.F., 1997). Ацетилсаліцилова кислота і НПЗП можуть спричинити загострення хронічної кропив'янки (Mathelier-Fusade P., 2006), інгібітори АПФ — викликати та погіршувати перебіг ангіоневротичного набряку у осіб із підвищеною чутливістю (Slater E.E. et al., 1988; Vleeming W. et al., 1998; Agostoni A., Cicardi M., 2001; Kostis J.B. et al., 2005).

Найнебезпечнішим ризик-фактором розвитку алергічної ПР є наявність в анамнезі пацієнта ПР на такий самий або схожий компонент ЛЗ (Adkinson N.F.Jr., 1984).

Ризик-фактори, які сприяють виникненню ПР, наведені у табл. 5.

Із вищенаведеного витікає, що серед усього загалу ПР найчастіше виникають ПР типу В (які не залежать від дози) та реакції типу А (які залежать від дози) (Delage C., Irely N.S., 1972; Овчинникова Е.А., 2003; Астахова А.В., Лепашин В.К., 2004; Виктор А.П. и соавт. (ред.), 2007).

Важливим завданням, яке постає перед лікарем, у разі виникнення ПР, є оцінка ПР та її диференціація. У контексті подальшої тактики ведення хворого має значення вміння лікаря відрізнити реакції типу В

(які не залежать від дози) від реакцій типу А (які залежать від дози).

Якщо прояви ПР зумовлені механізмом дії ЛЗ, його токсичність зменшується при зниженні дози ЛЗ, це вірогідніше за все свідчитиме про належність цієї ПР до типу А. Якщо все ж таки встановлено, що ПР не залежить від дози, то за можливістю реакції гіперчутливості повинні бути диференційовані на дійсно алергічні, тобто імунологічні, та неімунологічні. Клінічна оцінка випадку має найважливіше значення для оцінки ПР, разом із відповідними шкірними пробами та лабораторними тестами, якщо такі валідовані та доступні.

#### Оцінка фахівця потрібна:

- для ранньої оцінки можливих ПР ЛЗ, коли механізм реакції неясний;
- для консультаційної допомоги, щоб відрізнити реакції на сірковмісні антибіотики від реакцій на сірковмісні ЛЗ, які не містять антибіотиків, або дієтичні сульфіти;
- для оцінки тяжких реакцій, таких як токсичний епідермальний некроліз;
- у разі, якщо неможливо уникнути призначення окремих препаратів;
- для вибору прийнятного НПЗП, коли в анамнезі у пацієнта реакція на препарат цього класу;
- при можливій гіпосенсибілізації.

Проте, поки ми не зможемо краще зрозуміти механізми, які спричиняють реакції гіперчутливості, наш вплив на такі реакції буде залишатися обмеженим.

У будь-якому разі, якщо у пацієнта виникла ПР при медичному застосуванні ЛЗ, підхід до її ідентифікації щодо типу має бути методологічним. Перш за все потрібно встановити, чи пов'язаний розвиток ПР із ЛЗ у часі. Згодом, якщо це можливо, встановити тип реакції, діючи за алгоритмом, наведеним на рис. 1 (Mirakian R. et al., 2008).

Щодо реакцій типу В, то є декілька варіантів їх менеджменту. Після розвитку серйозних життєвозагрозливих реакцій

Таблиця 4

Летальність від серйозних реакцій гіперчутливості

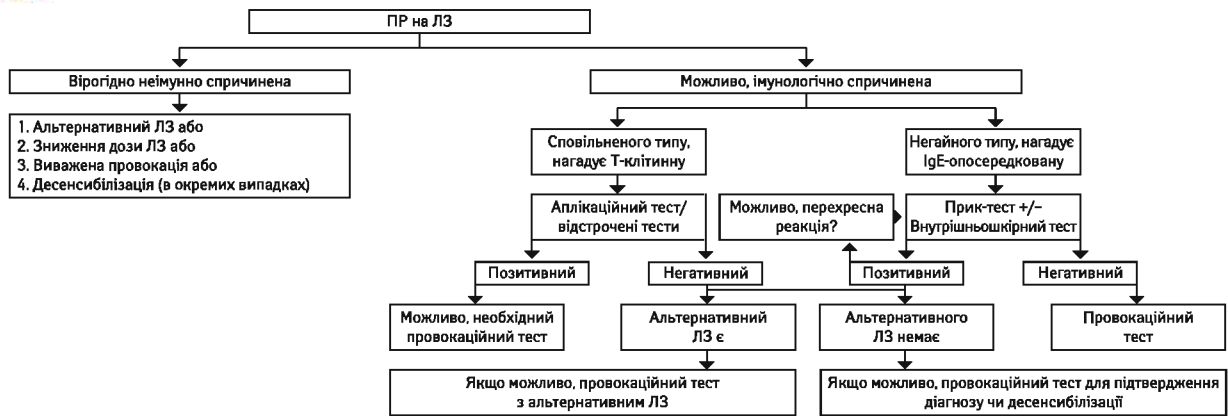
Реакція гіперчутливості	Летальність, %
Синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз: бульозна екзантема й ураження слизової оболонки	10–30
DRESS-синдром	10
Гострий генералізований екзематозний пустульоз	5
Анафілактичний шок	0,02–3

Таблиця 5

Ризик-фактори, які спричиняють розвиток алергічних ПР

Вік пацієнта	Особини молодого віку > діти/люди похилого віку
Стать пацієнта	Жінки > чоловіки
Генетика пацієнта	Атопія може призвести до більш серйозних реакцій Генетичний поліморфізм
Супутні захворювання	ВІЛ, вірус герпесу, кістозний фіброз (внаслідок частого застосування антибіотиків)
Імунний статус	Інші види алергії в анамнезі (бактеріальна, пилоквова, харчова та ін.) або позитивна шкірна проба на ЛЗ в минулому
Хімічний склад ЛЗ	β-Лактамні складові, міорелаксанти, радіоконтрастні речовини та НПЗП найчастіше викликають ПР
Депо-препарати	Високомолекулярні компоненти/гаптенформуючі ЛЗ більш імуногенні
Спосіб введення ЛЗ	Застосування depot-препаратів (наприклад бензатину бензилпеніциліну)
Доза ЛЗ	Місцевий спосіб введення > парентеральний/пероральний Тривале застосування хворими лікарських препаратів (у здорових — контакт), особливо повторними курсами
Поліпрагмація	Однотиме призначення великої кількості лікарських препаратів різних груп (поліпрагмація), продукти метаболізму яких можуть посилювати алергенну дію один одного

Рис. 1



Алгоритм дій лікаря для диференціації PR типу А від PR типу В та типу В алергічної чи неалергічної природи

прийм препарат необхідно припинити і ніколи не поновлювати. У менш серйозних випадках, можливо, потрібно провести провокаційне тестування. Менеджмент алергічних PR типу В напряму залежить від механізму їх розвитку. Якщо існує валідований підтверджуючий тест для певного ЛЗ, то необхідно провести тестування. Якщо ж такого тесту немає (а в більшості випадків саме так і є), існує декілька підходів до управління алергічними PR. Найпростіший (за наявності альтернативного ЛЗ) — уникати застосування цього ЛЗ. Якщо ж альтернативного ЛЗ не існує і при цьому PR не була життєвоzagрозливою та не-IgE-опосередкованою, то можна провести провокаційну пробу. Однак, якщо саме цей ЛЗ є препаратом вибору для цього пацієнта, тоді необхідно проводити гіпосенсибілізацію (Gruchalla R.S., 2003) (рис. 2).

На нашу думку (див. рис. 1 та 2), авторами представлено порядок дій лікаря у близьких за змістом формах (алгоритм, менеджмент) при різних типах PR (типу А та В).

Гіпосенсибілізацію можна проводити для багатьох ЛЗ. Її проводять після позитивного провокаційного тесту шляхом повторного застосування ЛЗ, починаючи з дуже низької дози і підвищуючи її щоразу у 2 рази, аж до досягнення терапевтичної дози. Але це можна здійснювати лише у спеціалізованому

стаціонарі під наглядом алерголога. Процес гіпосенсибілізації ідентичний до провокаційного тесту, окрім того, що провокаційний тест припиняється після появи реакції, а при гіпосенсибілізації застосування ЛЗ продовжується, незважаючи на появу не дуже серйозних PR. Механізм гіпосенсибілізації/десенсибілізації до кінця не зрозумілий. Відомо, що у деяких випадках спостерігається контрольована дегрануляція опасистих клітин. Однак стан десенсибілізації нестійкий (на відміну від специфічної імунотерапії стандартними алергенами), він підтримується лише добовою підтримувальною дозою ЛЗ. Відмова від підтримувальної добової дози призводить до повернення гіперчутливості (зазвичай протягом декількох днів), а отже, наступне застосування препарату необхідно починати з повторної гіпосенсибілізації. ЛЗ, для яких гіпосенсибілізація може бути успішною, включають алопуринол, ко-тримоксазол, β-лактамі антибіотики та ацетилсаліцилову кислоту (Thien F.C., 2006), протитуберкульозні препарати.

## Висновки

Проаналізувавши сучасний стан щодо класифікації PR ЛЗ, можна зробити висновок, що у практичній діяльності лікарів можна використовувати мікс-класифікацію PR ЛЗ, представлену у цій статті. Ця публі-

кація дозволить лікарям зорієнтуватися, які ЛЗ можуть спричинити виникнення певних PR, та оцінити механізми їх розвитку. Також у статті наведено алгоритм дій лікаря, який дозволяє диференціювати PR ЛЗ різного генезу.

## Література

- Акимов В.Г.** (2005) Побочные эффекты лекарственных средств: кожные проявления аллергических реакций. Журн. доказательной медицины для практикующих врачей, 7(3): 168–172.
- Астахова А.В., Лепахин В.К.** (2004) Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору. Когино-Центр, Москва, 200 с.
- Викторов А.П., Мальцев В.И., Белоусов Ю.Б. (ред.)** (2007) Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору. МОРИОН, Киев, 240 с.
- ВОЗ** (2005) Безопасность лекарственных средств: неблагоприятные реакции на лекарства. Информационный бюллетень ВОЗ, № 293, сентябрь 2005 г.
- Дюкс М.Н. (ред.)** (1995) Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 45. ВОЗ, Европейское региональное бюро, Копенгаген, Дания, Кыргызстан, Бишкек, 219 с.
- Зайко Н.Н., Быць Ю.В., Атаман А.В. и др.** (1996) Патологическая физиология. Учебник для студентов медицинских вузов. «Логос», Киев, 548 с.
- Зайков С.В.** (2009) Крапивница — актуальная проблема аллергологии и дерматологии. Новости медицины и фармации, 280 (<http://no->

Рис. 2



Менеджмент PR типу В

vosti.mif-ua.com/archive/issue-8834/article-8858/).

**Зборовский А.Б., Тюренков И.Н.** (2003) Осложнения фармакотерапии. Медицина, Москва, 544 с.

**Змушко Е.И., Белозеров Е.С.** (2001) Медикаментозные осложнения. Питер, Санкт-Петербург, 448 с.

**Йегер Л. (ред.)** (1986) Клиническая иммунология и аллергология. Т. 2. Медицина, Москва.

**Купчинская Ю.К., Василюская Б.Л., Кемпенская В.В.** (1972) Побочное действие лекарств. Медицина, Москва, 383 с.

**Лопатин А.С.** (1992) О проблеме побочного действия лекарств. Тер. архив, 10: 5–9.

**МОЗ України** (2006) Наказ від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування» ([http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20061227\\_898.html](http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20061227_898.html)).

**Мурзич А.В., Голубев М.А., Кручинин А.Д.** (1999) Лекарственная аллергия. Южно-Рос. мед. журн., 2–3: 38–43.

**Овчинникова Е.А.** (2003) Роль мониторинга безопасности лекарственных средств в решении проблемы их рационального использования. Качественная клин. практика, 4: 88–95.

**Пухлик Б.М.** (2004) Аллергічні захворювання. Навчальний посібник. Нова книга, Вінниця, 240 с.

**Пухлик Б.М., Викторов А.П., Зайков С.В.** (2008) Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии. Медицина світу, Львів, 107 с.

**Пухлик Б.М., Пухлик С.М., Анисимов М.В.** (2010) Лекарственная аллергия в стоматологии. Одесса, 109 с.

**Пыцкий В.И., Адрианова Н.В., Артомасова А.В.** (1984) Аллергические заболевания. Медицина, Москва, 272 с.

**Сергеев Ю.В.** (2001) Лекарственная аллергия. Лечащий врач, 3: 15–20.

**Чекман И.С.** (1980) Осложнения фармакотерапии. Здоров'я, Киев, 236 с.

**Чекман И.С., Горчакова Н.О., Туманов В.А. та ін.** (2001) Фармакологія. Вища школа, Київ, 598 с.

**Adkinson N.F.Jr.** (1984) Risk factors for drug allergy. J. Allergy Clin. Immunol., 74(4 Pt. 2): 567–572.

**Agostoni A., Cicardi M.** (2001) Drug-induced angioedema without urticaria. Drug Saf., 24(8): 599–606.

**Banerji A., Clark S., Blanda M. et al.** (2008) Multicenter study of patients with angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced angioedema who present to the emergency department. Ann. Allergy Asthma Immunol., 100(4): 327–332.

**Bastuji-Garin S., Rzany B., Stern R.S. et al.** (1993) Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens — Johnson syndrome, and erythema multiforme. Arch. Dermatol., 129(1): 92–96.

**Bigby M., Jick S., Jick H., Arndt K.** (1986) Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA, 256(24): 3358–3363.

**Borda I.T., Slone D., Jick H.** (1968) Assessment of adverse reactions within a drug surveillance program. JAMA, 205(9): 645–647.

**Boston Collaborative Drug Surveillance Program** (1973) Drug-induced anaphylaxis: a cooperative study. JAMA, 224: 613–615.

**Bousquet P.J., Kvedariene V., Co-Minh H.B. et al.** (2007) Clinical presentation and time course in hypersensitivity reactions to betalactams. Allergy, 62(8): 872–876.

**Bush W.H., Swanson D.P.** (1995) Radiocontrast. Immunol. Allergy Clin. North Am., 15(3): 597–612.

**Clement P.A., Van Dishoek A., van de Wal J. et al.** (1981) Nasal provocation and passive anterior rhinomanometry (PAR). Clin. Allergy, 11(3): 293–301.

**Co Minh H.B., Bousquet P.J., Fontaine C. et al.** (2006) Systemic reactions during skin tests with beta-lactams: a risk factor analysis. J. Allergy Clin. Immunol., 117(2): 466–468.

**Dams L.E., Mongey A.B.** (1994) Role of genetic factors in drug-related autoimmunity. Lupus, 3(6): 443–447.

**Davies D.M., Rawlings M.D., Thomson J.W.** (1977) Pathogenesis of adverse drug reactions. In: D.M. Davies (ed.). Textbook on adverse drug reactions. Oxford University Press, Oxford, p. 10–31.

**De Swarte R.D.** (1993) Drug allergy. In: R. Patterson, L.C. Grammer, P.A. Greenberger, C.R. Zeiss. Allergic Diseases Diagnosis and Management, 4<sup>th</sup> ed. JB Lippincott, Philadelphia, p. 396–551.

**Delage C., Irely N.S.** (1972) Anaphylactic deaths: a clinicopathologic study of 43 cases. J. Forensic Sci., 17(4): 525–540.

**deShazo R.D., Kemp S.F.** (1997) Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA, 278(22): 1895–906.

**Drake L.A., Dinehart S.M., Farmer E.R. et al.** (1996) Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. American Academy of Dermatology. J. Am. Acad. Dermatol., 35 (3 Pt. 1): 458–461.

**Gell P.G., Coombs R.R., Lachmann P.J.** (1975) Clinical aspects of immunology, 3<sup>rd</sup> ed. Blackwell Scientific Publications, Oxford, p. 1754.

**Gordin F.M., Simon G.L., Wofsy C.B., Mills J.** (1984) Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. Ann. Intern Med., 100(4): 495–499.

**Gruchalla R.S.** (2001) Drug metabolism, danger signals, and drug-induced hypersensitivity. J. Allergy Clin. Immunol., 108(4): 475–488.

**Gruchalla R.S.** (2003) 10. Drug allergy. J. Allergy Clin. Immunol., 111(2 Suppl.): S548–S559.

**Haddi E., Charpin D., Tafforeau M. et al.** (1990) Atopy and systemic reactions to drugs. Allergy, 45(3): 236–239.

**Hughes A.R., Mosteller M., Bansal A.T. et al.** (2004) Association of genetic variations in HLA-B region with hypersensitivity to abacavir in some, but not all, populations. Pharmacogenomics, 5(2): 203–211.

**Joint Task Force on Practice Parameters; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology; Joint Council of Allergy, Asthma and Immunology** (2005) The diagnosis and management of anaphylaxis: an updated practice parameter. J. Allergy Clin. Immunol., 115(3 Suppl. 2): S483–S523.

**Kostis J.B., Kim H.J., Rusnak J. et al.** (2005) Incidence and characteristics of angioedema associated with enalapril. Arch. Intern. Med., 165(14): 1637–1642.

**Lang D.M., Alpern M.B., Visintainer P.F., Smith S.T.** (1995) Gender risk for anaphylactoid reaction to radiographic contrast media. J. Allergy Clin. Immunol., 95(4): 813–817.

**Mathelier-Fusade P.** (2006) Drug-induced urticarias. Clin. Rev. Allergy Immunol., 30(1): 19–23.

**Mirakian R., Ewan P.W., Durham S.R. et al.** (2008) BSACI guidelines for the management of drug allergy. Clin. Exp. Allergy, 39(1): 43–61.

**Molinario G., Cugno M., Perez M. et al.** (2002) Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated angioedema is characterized by a slower degradation of des-arginine(9)-bradykinin. J. Pharmacol. Exp. Ther., 303(1): 232–237.

**Moneo I., Alday E., Sanchez-Agudo L. et al.** (1995) Skin-prick tests for hypersensitivity to alpha-amylase preparations. Occup. Med. (Lond.), 45(3): 151–155.

**Morimoto T., Gandhi T.K., Fiskio J.M. et al.** (2004) Development and validation of a clinical predictor rule for angiotensin-converting enzyme inhibitor-induced cough. J. Gen. Intern. Med., 19(6): 684–691.

**Parmar J.S., Nasser S.** (2005) Antibiotic allergy in cystic fibrosis. Thorax, 60(6): 517–520.

**Pawankar R., Canonica G.W., Holgate S.T., Lockey R.F.** (2011) WAO White Book on Allergy 2011–2012: Executive Summary ([http://www.worldallergy.org/publications/wao\\_white\\_book.pdf](http://www.worldallergy.org/publications/wao_white_book.pdf)).

**Pirmohamed M.** (2006) Genetic factors in the predisposition to drug-induced hypersensitivity reactions. AAPS J., 8(1): E20–26.

**Ponvert C., Le Clainche L., de Blic J. et al.** (1999) Allergy to beta-lactam antibiotics in children. Pediatrics, 104(4): e45.

**Powell R.J., Du Toit G.L., Siddique N. et al.** (2007) BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin. Exp. Allergy, 37(5): 631–650.

**Rosenow E.C. 3rd, Myers J.L., Swensen S.J., Pisani R.J.** (1992) Drug-induced pulmonary disease. An update. Chest, 102(1): 239–250.

**Roujeau J.C., Stern R.S.** (1994) Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N. Engl. J. Med., 331(19): 1272–1285.

**Royer R.J.** (1997) Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. Pharmacoeconomics. Drug Saf., 6(Suppl. 3): S43–50.

**Slater E.E., Merrill D.D., Guess H.A. et al.** (1988) Clinical profile of angioedema associated with angiotensin converting-enzyme inhibition. JAMA, 260(7): 967–970.

**Stevenson D.D.** (1998) Adverse reactions to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Immunol. Allergy Clin. North Am., 18: 773–798.

**Svensson C.K., Cowen E.W., Gaspari A.A.** (2001) Cutaneous drug reactions. Pharmacol. Rev., 53(3): 357–379.

**Szczeklik A., Stevenson D.D.** (2003) Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis, and management. J. Allergy Clin. Immunol., 111(5): 913–921.

**Thien F.C.** (2006) 3. Drug hypersensitivity. Med. J. Aust., 185(6): 333–338.

**Van Arsdel P.P. Jr.** (1991) Pseudoallergic drug reactions. Immunol. Allergy Clin. North Am., 11: 635–644.

**Vervloet D., Durham S.** (1998) Adverse reactions to drugs. BMJ, 316(7143): 1511–1514.

**Vleeming W., van Amsterdam J.G., Stricker B.H., de Wildt D.J.** (1998) ACE inhibitor-induced angioedema. Incidence, prevention and management. Drug Saf., 18(3): 171–188.

**Wade O.L., Beelley L.** (1976) Adverse reactions to drugs. 2<sup>nd</sup> ed., London.

**Wiffen P., Gill M., Edwards J., Moore A.** (2002) Adverse drug reactions in hospital patients: a systematic review of the prospective and retrospective studies. Bandolier Extra (<http://www.medicines.ox.ac.uk/bandolier/Extraforbandolier/ADPRM.pdf>).

**World Allergy Organization** (2007) Global Issues in Allergy: Answers for a Worldwide Problem. Allergic Emergencies. In: World Allergy Congress 2007 Symposium. 2–6 December 2007, Bangkok, Thailand, 44 p. ([http://www.worldallergy.org/educational\\_programs/world\\_allergy\\_forum/philadelphia2006/syllabus\\_book.pdf](http://www.worldallergy.org/educational_programs/world_allergy_forum/philadelphia2006/syllabus_book.pdf)).

## К вопросу классификации побочных реакций лекарственных средств и подходов к их дифференциации (библиографический обзор)

**Е.В. Матвеева, А.П. Викторов, В.Е. Блихар, Б.М. Пухлик, В.В. Чепяк, В.П. Яйченя, И.А. Логвина, И.И. Быканова**

**Резюме. Цель работы.** Анализ информации относительно классификации побочных реакций (ПР) лекарственных средств (ЛС), в частности аллергическо-

го генеза, причин их возникновения, патогенеза и факторов риска. Обоснование и научные подходы к разработке алгоритма действий врача при дифференциации ПР ЛС. **Предмет.** Существующие классификации ПР ЛС. **Методы.** Библиографический, семантический, статистический, а также системного подхода и описательного моделирования. **Объект.** Побочные реакции, возникающие при медицинском применении ЛС, в частности аллергические и анафилактические. **Выводы.** Сопоставление данных доступных источников литературы, интернет-ресурса свидетельствует о целесообразности применения определенных классификационных подходов при изучении и оценке ПР ЛС, в частности анафилактического генеза. Анализ мировых данных демонстрирует высокий уровень возникновения ПР типа А и В при медицинском применении ЛС. Последнее требует разработки оптимальных подходов к дифференциации ПР с целью дальнейшего обеспечения медицинского применения определенных фармакологических групп ЛС и отдельных ее представителей.

**Ключевые слова:** побочные реакции, классификация побочных реакций лекарственных средств, дифференциация побочных реакций.

### About the classification of adverse drug reactions and approaches to their differentiation (review)

**O.V. Matveeva, A.P. Victorov, V.Ye. Blihar, B.M. Puhlik, V.V. Chepjak, V.P. Yalchenia, I.O. Logvina, I.I. Bykanova**

**Summary.** The aim of the work is the information analysis on adverse drug reactions (ADR) classifications (in particular, with allergic genesis), the causes of their occurrence, pathogenesis and risk factors. Substantiation and scientific approaches to working out of algorithm of doctor actions for ADR differentiation were elaborated. The subject of the work is ADR existing classifications. Methods of the work are bibliographic, semantic, systems approach, statistical, descriptive modeling methods.

The object of the work is the ADR (in particular, allergic and anaphylactoid reactions) arising due to drug application. **Conclusions:** comparison of the literature and internet data testifies to appropriateness of certain classification approaches application at ADR (in particular of anaphylactic origin) studying and assessment. The analysis of the world data shows a high level of ADR (type A and B) occurrence due to drug application. This demands developing of optimal approaches to ADR differentiation for the purpose of the further maintenance of medical application of certain pharmacological groups of drugs and its separate representatives.

**Key words:** adverse drug reactions, classification of adverse drug reactions, differentiation of adverse reactions.

**Адреса для листування:**  
Матвеева Олена Валеріївна  
03151, Київ, вул. Ушинського, 40  
Державний експертний центр  
МОЗ України, Управління  
післяреєстраційного нагляду

## Реферативна інформація

### Разработан высокoeffективный способ измерения и визуализации доставки лекарственных веществ в опухоль



Компания «Royal Philips Electronics» и Технологический университет Эйндховена (Нидерланды) объявили о важной разработке — локальной доставке лекарственных препаратов при химиотерапии онкологических заболеваний под контролем магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Этот метод может повысить эффективность химиотерапии опухоли без усиления побочных эффектов для всего организма.

Метод химиотерапии используется для уничтожения раковых клеток опухоли и более эффективен при больших дозах облучения. Тем не менее, применение больших доз опасно, поскольку грозит потенциально серьезными побочными эффектами для всего организма. «Royal Philips Electronics» и Технологическому университету Эйндховена удалось добиться локальной доставки препарата в более высокой дозировке непосредственно в ткань опухоли.

Кроме того, некоторые опухоли содержат участки со слабым кровоснабжением, что означает, что лекарственный препарат не может быть равномерно усвоен. Как результат определенные участки «недополучают» лекарство, и метод химиотерапии оказывается малоэффективен. Новый метод МР-визуализации с измерением усвоения препарата в момент его доставки в опухолевую ткань дает необходимую информацию для решения этой проблемы. Непосредственно после ввода лекарства врач получает сигнал, что оно было усвоено в достаточной мере или требуется дополнительная доза лекарственного препарата. Основываясь на этой дополнительной информации, врач может выявить образования, не получившие достаточной дозы лекарства ввиду их структурных особенностей, и выбрать для таких образований иные виды терапии.

Исследование проведено под руководством Холгера Грюлля, профессора биомедицинской исследовательской группы Технологического университета Эйндховена. Применялись комбинированные магнитно-резонансные и ультразвуковые технологии с использованием липосом, переносящих лекарственные препараты по кровеносной системе прямо в опухоль. При осторожном нагревании опухоли с помощью высокоинтенсивного фокусированного ультразвука чувствительные к температуре липосомы высвобождают лекарство непосредственно в новообразование. Одновременная визуализация с помощью МРТ помогает врачам определить локализацию опухоли, измерить температуру тканей и направить температурный поток. Благодаря наличию в липосомах контрастного вещества, которое также доставляется в опухоль, врачи могут отслеживать корреляцию усвоения лекарства как в опухоли, так и в прилегающих тканях.

Доклинические исследования продемонстрировали важность данной концепции. В настоящее время проводятся дальнейшие доклинические исследования для оценки терапевтического эффекта метода, что является следующим шагом, необходимым для перехода к работе с пациентами.

«Метод локальной доставки лекарственного вещества под контролем МРТ позволит повысить эффективность химиотерапии в лечении некоторых видов рака, — говорит Хенк Ван Хоутен, старший вице-президент «Philips Research» и руководитель программы «Philips» «Здравоохранение». — Ученые из объединенной рабочей группы «Royal Philips Electronics» и Технологического университета Эйндховена являются лидерами в развитии методов, сочетающих применение МРТ, ультразвука и использование липосом для локальной доставки лекарства в опухоль. Опираясь на достижения «Philips» в области медицинской визуализации, мы доказали, что можем быстро получать информацию о реакции организма на препарат, что позволяет составить более точный план лечения с наилучшим результатом для пациента».

По материалам Royal Philips Electronics  
© Gnanandesigns/Dreamstime.com/Dreamstock.ru