

О.В. Кашуба

Державне підприємство «Державний експертний центр МОЗ України», Київ

# Побічні реакції, спричинені застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів – аналгетиків-антіпіретиків

Розглянуто випадки побічних реакцій, спричинених застосуванням ацетилсаліцилової кислоти, метамізолу натрію, парацетамолу, ібупрофену, згідно з даними, отриманими від закладів охорони здоров'я України за період IV кв. 2013 р. та 2014 р. Застосування зазначених препаратів призвело до виникнення реакцій імунної гіперчувствливості у 83,0; 95,8; 97,9 та 88,1% пацієнтів відповідно. Результати дослідження свідчать про високу частоту розвитку побічних реакцій типу В при застосуванні зазначених препаратів.

**Ключові слова:** побічні реакції, нестероїдні противапальні препарати, аналгетики-антіпіретики, ацетилсаліцилова кислота, метамізол натрію, парацетамол, ібупрофен.

## Вступ

Застосування нестероїдних противапальних препаратів (НПЗП) часто супроводжується виникненням побічних реакцій (ПР) (Вікторов А.П., 2003). До групи НПЗП входить низка лікарських засобів (ЛЗ) із подібною хімічною структурою та фармакологічними властивостями, що зумовлюють їх противапальну, аналгезивну та антипіретичну дію (Чекман І.С. та співавт., 2011). Та лише окремі НПЗП застосовують у клінічній практиці як аналгетики-антіпіретики (Матвеев А.В., 2013; Державний формулляр лікарських засобів, 2014). Серед них найпопульніші сьогодні — ацетилсаліцилова кислота (АСК), метамізол натрію (МН), парацетамол та ібупрофен (Вікторов О.П. та співавт., 2011). АСК також часто застосовують як антитромботичний/антиагрегантний засіб (Матвеев А.В., 2013; Державний формулляр лікарських засобів, 2014).

Ставлення іноземних та вітчизняних фахівців до аналгетиків-антіпіретиків неоднозначне, що можна пояснити строкатістю існуючих даних щодо співвідношення їх ефективності та можливого ризику ускладнень, спричинених їх прийомом. Відомо, що значне обмеження застосування АСК як антипіретика в педіатричній практиці сприяло зникненню синдрому Рея у більшості країн. Серйозним ускладненням терапії МН є агранулоцитоз та анафлактичний шок, який розвивається в 10 разів частіше за агранулоцитоз і призводить до летального результату у 30–50% випадків. Тому Всесвітня організація охорони здоров'я не рекомендує застосовувати МН як аналгетик-антіпіретик: у >40 країнах його використання обмежене або заборонене у зв'язку із несприятливим співвідношенням користь/ризик. Парacetamolу властива гепатотоксичність, а ібупрофен, який вважають найбільш безпечним порівняно з іншими НПЗП, має незначний ризик виникнення шлунково-кишкових кровотеч (Pierce C.A., Voss B., 2010; Savino F. et al., 2011; Бережной В.В., Козачук В.Г., 2013; Ушkalova E.A., 2013; Gulmez S.E. et al., 2013). Деякі вітчизняні та російські вчені-клініцисти наводять низку переваг застосування ібупро-

фену в педіатричній практиці (Бережной В.В., Козачук В.Г., 2013; Геппе Н. А., 2013; Марушко Ю.В., Нагорна Т.І., 2013; Ушkalova E.A., 2013; Марушко Ю.В., Гарбар І.І., 2014), проте в основу вищезазначеных поглядів покладено не результати власних досліджень, а аналіз даних літератури.

Групою вчених Копенгагенського університету опубліковано звіт про дослідження, в якому взяли участь 834 вагітні мешканки Данії та близько 1,5 тис. вагітних Фінляндії (Kristensen D.M. et al., 2011). Експерти аналізували частоту прийому НПЗП учасницями, зокрема ібупрофену, АСК та парацетамолу, а також наявність криптотрхізму у їх новонароджених синів. Результати дослідження виявили, що одночасне застосування двох із трьох зазначених НПЗП підвищує ризик народження дитини із криптотрхізмом у 7 разів порівняно з вагітними, які не застосовували ці ЛЗ; у II триместр — найбільш несприятливий для застосування НПЗП — у 16 разів. Одночасне застосування АСК та ібупрофену в II триместр підвищувало ризик вади у 4 рази. На підставі отриманих результатів висловлено думку про пригнічення АСК, ібупрофеном та парацетамолом продукції тестостерону, що, у свою чергу, призводить до порушення формування чоловічих статевих органів.

З моменту народження та розвитку фармаконагляду в Україні — не лише як державної системи обліку ПР, але й наукового напрямку клінічної фармакології — виникла можливість об'єктивного моніторингу ПР з наданням обґрунтованої якісної оцінки клінічних та статистичних показників, що характеризують ускладнення фармакотерапії, з метою пошуку шляхів усунення негативних наслідків та управління ризиками їх виникнення. Насьогодні існує низка досліджень, в яких проведено аналіз кількості випадків ПР, спричинених АСК, МН, парацетамолом, ібупрофеном у післяреєстраційний період (Кашуба О.В., 2012; Ілляш М.Г. та співавт., 2013). При цьому відсутні дані порівняльного клініко-статистичного аналізу ПР між зазначеними ЛЗ.

Мета дослідження — проведення клініко-статистичного аналізу, результати якого

допоможуть продемонструвати ситуацію в Україні щодо ПР при застосуванні АСК, МН, парацетамолу та ібупрофену, сформулювати відповідні висновки і запропонувати способи вирішення проблеми безпеки застосування цих НПЗП.

## Об'єкт і методи дослідження

У дослідження включені випадки ПР (IV кв. 2013 р. та 2014 р.), спричинені НПЗП, що містять АСК, МН, парацетамол, ібупрофен, інформація про які надійшла від закладів охорони здоров'я України до відділу фармаконагляду Департаменту післяреєстраційного нагляду Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України» у вигляді карт-повідомлень форми 137/о, відповідно до наказу МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування».

Основним критерієм відбору зазначених випадків ПР стало встановлення причинно-наслідкового зв'язку між застосуванням ЛЗ та виникненням ПР, підтверджено даними про клініко-фармакологічну характеристику ЛЗ, та наявністю причинно-наслідкового зв'язку між фактом прийому ЛЗ та появою клінічних проявів системних порушень.

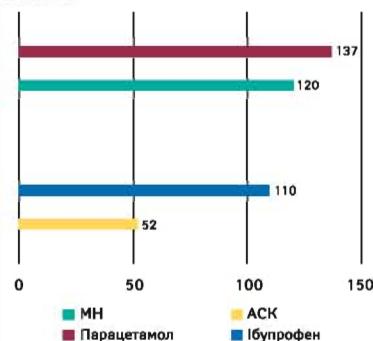
Відбрано 52 випадки ПР, пов'язаних із прийомом АСК, 120 — МН, 137 — парацетамолу та 110 — ібупрофену (рис. 1).

Аналіз механізму виникнення ПР проводили з використанням ухваленої Всесвітньою організацією охорони здоров'я класифікації (ПР типу А, В, Ста D) (Royer R.J., 1997; Грэхам-Сміт Д.Г., Аронсон Дж.К., 2000; Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г., 2005; Вікторов А.П. і соавт. (ред.), 2007; Кашуба О.В., 2013).

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з використанням програмного пакета «MS Excel». При застосуванні всіх статистичних методів за рівень значущості вибрано  $p < 0,05$ .

# ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Рис. 1**



Кількісний розподіл включених у дослідження випадків ПР, спричинених застосуванням НПЗП

## Результати та їх обговорення

Представлені (див. **рис. 1**) дані є результатами кількісного аналізу випадків ПР, спричинених зазначеними ЛЗ. Така картина розвитку ПР може бути зумовлена:

- неоднаковою загальною кількістю застосувань зазначених ЛЗ;
- різною частотою виникнення ПР, спричинених конкретним препаратом.

Дані щодо загальної кількості випадків призначень АСК, МН, парацетамолу та ібупрофену були відсутні. Проте результатів кількісного аналізу зазначених повідомлень про ПР вистачило для переходу до наступного етапу дослідження.

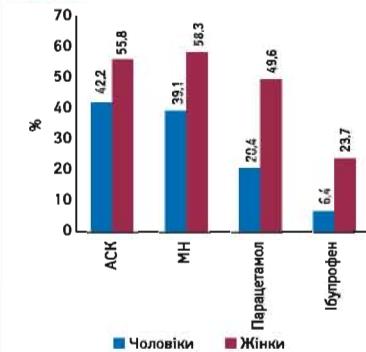
Під час гендерного аналізу ПР, спричинених НПЗП, виявлено, що у групі застосування АСК 55,8% пацієнтів із ПР становили жінки віком 21–93 років (середній вік (СВ) —  $64,04 \pm 12,7$  року), 42,2% — чоловіки віком 19–86 років (СВ —  $58,64 \pm 14,21$  року) (**рис. 2**). Серед дітей ПР, зумовлені застосуванням АСК, відзначали лише в 1 дівчинки віком 1,6 року. 58,3% пацієнтів із ПР, спричиненими МН, становили жінки віком 18–85 років (СВ —  $52,7 \pm 16,2$  року), 39,1% — чоловіки віком 18–87 років (СВ —  $48,9 \pm 13,2$  року), а серед дітей ПР зареєстровано 2 дівчаток віком 7 і 11 років і у 1 хлопчика віком 8 років. Серед осіб дорослого віку з ПР, спричиненими застосуванням парацетамолу, 49,6% становили жінки віком 18–77 років (СВ —  $44,6 \pm 13,3$  року), 20,4% — чоловіки віком 19–76 років (СВ —  $43,7 \pm 14,6$  року). Частка пацієнтів жіночої статі віком 18–76 років (СВ —  $39,2 \pm 18,5$  року), в яких спостерігали ПР при застосуванні ібуuproфену, становила 23,7%, чоловіків віком 18–76 років (СВ —  $43,0 \pm 16,5$  року) — 6,4%.

З урахуванням наявності більшості ПР в осіб дорослого віку проведено статистичне порівняння між часткою чоловіків та жінок за кількісними критеріями ( $p < 0,05$ ). При застосуванні всіх НПЗП частка жінок із ПР була достовірно більшою такої чоловіків. Ці відмінності можуть бути пов’язані з частішим застосуванням НПЗП жінками або з більшою скилькістю останніх до ПР назначені НПЗП.

Відзначимо, що 75,8% випадків ПР виникали при застосуванні АСК як анти тромботичного/антагрегантного засобу і 22,2% — як аналгетика-антіпіретика, що може свідчити про частіше застосування засобу в ролі

першого. У 97,4% досліджуваної когорти МН застосовували як аналгетик і лише у 2,6% — як антипіретик. При цьому ПР при його використанні як аналгетика спостерігали виключно у дорослої когорти пацієнтів. Парацетамол застосовували як аналгетик у 2,1% і як антипіретик — у 97,9% пацієнтів, що може свідчити про частіше його призначення при гіпертермічному синдромі. В усіх випадках застосування ібуuproфену його приймали як антипіретик.

**Рис. 2**



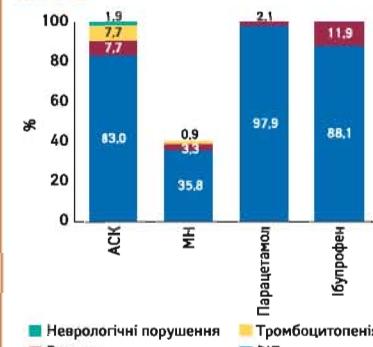
Гендерний розподіл пацієнтів із ПР, спричиненими застосуванням НПЗП

За результатами дослідження встановлено, що структуру системних ПР, спричинених АСК, становлять: реакції імунної гіперчутливості (РІГ), розлади з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), порушення з боку системи крові (тромбоцитопенія) та неврологічні порушення (розлади з боку центральної нервової системи), які відзначали у 83,0; 7,7; 7,7 і 1,9% пацієнтів відповідно (**рис. 3**). Клінічно РІГ у 79,15% пацієнтів проявлялися генералізованим/локальним шкірним висипом (у тому числі крапив'янкою) зі свербежем та гіперемією — у 9,23% пацієнтів, анафілактичними реакціями (зокрема анафілактичним шоком), що стали причиною госпіталізації 2,8% пацієнтів, ангіоневротичним набряком без загрози для життя, який усувався після припинення застосування парацетамолу та призначення антигістаміної терапії — у 2,8%. Розлади з боку ШКТ проявлялися нудотою, яка зникала після припинення лікування парацетамолом без додаткової фармакотерапії.

До системних ПР, зумовлених застосуванням ібуuproфену, що виявлено при аналізі даних, можна віднести РІГ — у 88,1% когорти та розлади з боку ШКТ — в 11,9% (див. **рис. 3**). Клінічно РІГ у 79,15% пацієнтів проявлялися генералізованим/локальним шкірним висипом (у тому числі крапив'янкою) зі свербежем та гіперемією, у 3,85% — ангіоневротичним набряком. У всіх пацієнтів розлади ШКТ супроводжувалися нудотою, у 1 — блюванням, у 1 — болем у животі, у 1 — печію, 1 — діареєю. Ще у 1 пацієнта через 4 місяці після призначення АСК ендоскопічно виявлено виразка шлунка, ще у 1 — гастродуоденіт. У 3,85% пацієнтів тромбоцитопенія проявлялася підшкірними крововиливами і у 3,85% пацієнтів — лабораторно. 1 пацієнт мав неврологічні порушення у вигляді загальної слабкості та запаморочення.

Серед системних ПР, спричинених застосуванням МН, РІГ відзначали у 95,8% пацієнтів, порушення з боку ШКТ — у 3,3%, відхилення з боку системи крові (тромбоцитопенію) — у 0,9% ( $p < 0,05$ ) (див. **рис. 3**). Клінічно РІГ у 87,4% пацієнтів проявлялися генералізованим/локальним шкірним висипом (у тому числі крапив'янкою) зі свербежем і гіперемією, у 8,4% — анафілактичними реакціями (зокрема анафілактичним шоком). У 4,2% пацієнтів анафілактичні реакції спричинили загрозу для життя і потребували неагайної госпіталізації, а у 4,2% — стали причиною подовження термінів перебування пацієнта у стаціонарі. У всіх пацієнтів розлади ШКТ супроводжувалися нудотою, у 2 — блюванням, у 1 пацієнта виявлено ерозивний гастрит внаслідок перевищення добової дози МН як аналгетика. Тромбоцитопенія проявлялася підшкірними крововиливами.

**Рис. 3**



Розподіл системних порушень, спричинених застосуванням НПЗП

Системні ПР, спричинені застосуванням парацетамолу, представлені РІГ — у 97,9% когорти і порушеннями з боку ШКТ — у 2,1% (див. **рис. 3**). Клінічні прояви РІГ, спричинені парацетамолом, представлені генералізованим/локальним шкірним висипом (у тому числі крапив'янкою) зі свербежем та гіперемією — у 92,3% пацієнтів, анафілактичними реакціями (зокрема анафілактичним шоком), що стали причиною госпіталізації 2,8% пацієнтів, ангіоневротичним набряком без загрози для життя, який усувався після припинення застосування парацетамолу та призначення антигістаміної терапії — у 2,8%. Розлади з боку ШКТ проявлялися нудотою, яка зникала після припинення лікування парацетамолом без додаткової фармакотерапії.

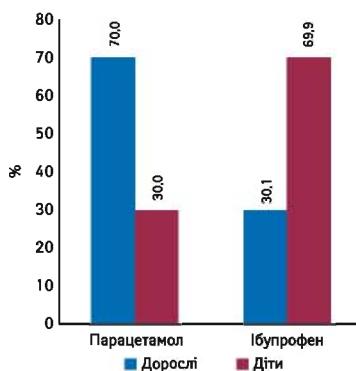
До системних ПР, зумовлених застосуванням ібуuproфену, що виявлено при аналізі даних, можна віднести РІГ — у 88,1% когорти та розлади з боку ШКТ — в 11,9% (див. **рис. 3**). Клінічно РІГ у 79,15% пацієнтів проявлялися генералізованим/локальним шкірним висипом (у тому числі крапив'янкою) зі свербежем та гіперемією, у 3,85% — ангіоневротичним набряком. У всіх пацієнтів розлади ШКТ супроводжувалися нудотою, у 1 — блюванням, у 1 — болем у животі, у 1 — печію, 1 — діареєю. Ще у 1 пацієнта через 4 місяці після призначення АСК ендоскопічно виявлено виразка шлунка, ще у 1 — гастродуоденіт. У 3,85% пацієнтів тромбоцитопенія проявлялася підшкірними крововиливами і у 3,85% пацієнтів — лабораторно. 1 пацієнт мав неврологічні порушення у вигляді загальної слабкості та запаморочення.

Наведена структура ПР, спричинених застосуванням НПЗП, свідчить про достовірне ( $p < 0,05$ ) переважання РІГ над іншими системними проявами. РІГ зазвичай не залежить від дози ЛЗ (реакції типу В) і зумовлені його фармакологічними властивостями, хоча останні не є головним чинником у розвитку таких проявів. Разюча статистична перевага РІГ, спричинених застосуванням НПЗП, не зменшує клінічної значущості інших системних ускладнень. Загалом ПР, спричинені застосуванням НПЗП, з боку ШКТ, системи крові (тромбоцитопенія), центральної нервової системи класифікують як ПР типу А (такі, що залежать від дози ЛЗ і зумовлені переважно його фармакологічними властивостями).

Серед пацієнтів із ПР, спричиненими застосуванням парацетамолу, 70,0% стано-

вили особи дорослого віку і 30,0% — діти (рис. 4). Такий розподіл ПР може бути наслідком частішого застосування парацетамолу в осіб дорослого віку, або за умови відсутності такої кількісної переваги — може відображати більшу непереносимість препарату в дорослому віці. Серед дітей із зачлененими ПР 15,3% становили дівчатка віком 1,5 міс–14 років (СВ — 3,2±2,7 року), 14,7% — хлопчики віком 1,5 міс–14 років (СВ — 2,6±2,1 року), що може свідчити як про однакову частоту застосування парацетамолу, так і про однакову частоту виникнення ПР, спричинених його застосуванням.

Рис. 4



Віковий розподіл ПР, спричинених застосуванням НПЗП

Серед пацієнтів із ПР, спричиненими ібупрофеном, переважали особи дитячого віку, що може свідчити про частіше застосування ібупрофену або про вищу частоту виникнення ПР у цій віковій категорії. Серед них 37,3% становили дівчатка (СВ — 3,3±2,1 року) та 32,6% — хлопчики (СВ — 2,8±1,9 року). Гендерний розподіл досліджуваної когорти відповідав такому пацієнтів дорослого віку.

Результати проведеного аналізу дають можливість зіставити окрім ЛЗ, здатні викликати застосування ПР.

При застосуванні АСК частота виникнення ПР типу А і В достовірно ( $p<0,05$ ) відрізняється від такої МН. Також виявлено достовірну ( $p<0,05$ ) різницю у віковому розподілі осіб із ПР, спричиненими застосуванням парацетамолу та ібупрофену.

Таким чином, на сьогодні неможливо категорично стверджувати про безпеку/небезпеку таких НПЗП, як АСК, МН, парацетамол та ібупрофен. Залишається відкритим шлях для проведення подальших досліджень, перевірки численних гіпотез, пошуку можливих оптимальних засобів вирішення проблеми безпеки застосування зазначених ЛЗ.

## Висновки

1. Серед таких НПЗП, як АСК, МН, ібупрофен, парацетамол, найбільшу кількість ПР викликає останній.

2. Більшість ПР, спричинених застосуванням зазначених ЛЗ, належать до ПР типу В (такі, що не залежать від дози ЛЗ).

3. АСК частіше застосовують як антистромботичний/антиагрегантний засіб, МН — яканалгетик, парацетамол та ібупрофен — як антипіретики.

4. Частка пацієнтів дитячого віку з ПР, спричиненими ібупрофеном, достовірно

більша за таку у пацієнтів із ПР, зумовленими прийомом парацетамолу, що може свідчити про частіше застосування першого серед зазначеного категорії осіб або про більшу склонність дітей до розвитку ПР, спричинених ібупрофеном.

## Список використаної літератури

- Белоусов Ю.Б., Гуревич К.Г. (2005) Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств. Литтера, Москва, 288 с.
- Бережной В.В., Козачук В.Г. (2013) Эффективность жаропонижающих препаратов при лихорадочных состояниях у детей. Укр. мед. часопис, 6(98): 65–68 (<http://www.umj.com.ua/article/69279>).
- Викторов А.П. (2003) Побочное действие современных нестероидных противовоспалительных препаратов: проблемы остаются? Укр. мед. часопис, 1(33): 79–89 (<http://www.umj.com.ua/article/1307>).
- Викторов А.П., Мальцев В.И., Белоусов Ю.Б. (ред.) (2007) Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору. МОРИОН, Киев, 240 с.
- Вікторов О.П., Деяк С.І., Базика О.Є. та ін. (2011) Ефективне та безпечне медичне застосування анальгетиків-антипіретиків (погляд на проблему). Укр. мед. часопис, 6(86): 90–93 (<http://www.umj.com.ua/article/12685>).
- Генпе Н.А. (2013) Эффективность и безопасность ибуuproфена при лихорадке у детей. Укр. мед. часопис, 3(95): 115–117 (<http://www.umj.com.ua/article/59112>).
- Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. (2000) Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: Пер. с англ. Медицина, Москва, 744 с.
- Державний формулляр лікарських засобів (2014) Вип. 6. Київ, 1821 с.
- Ілляш М.Г., Шевченко Т.Л., Базика О.Є. (2013) Побічні реакції, спричинені анальгетиками-антипіретиками при їх медичному застосуванні. Рац. фармакотер., 4(29): 23–27.
- Кашуба О.В. (2013) Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояві. Фармакол. лік. токсикол., 3(34): 80–92.
- Кашуба О.В. (2012) Фармацеутічно-лікувальні підходи до вивчення побічних реакцій при медичному застосуванні диклофенаку та німесуліду (порівняльне дослідження). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Київ, 21 с.
- Марушко Ю.В., Гарбар І.І. (2014) Безпека застосування ібупрофену в педіатричній практиці. Укр. мед. часопис, 4(102): 55–58 (<http://www.umj.com.ua/article/77241>).
- Марушко Ю.В., Нагорна Т.І. (2013) Гіпертерміята застосування антипіретиків у педіатричній практиці. Укр. мед. часопис, 4(96): 45–48 (<http://www.umj.com.ua/article/63161>).
- Матвеев А.В. (2013) Побочные реакции системных нестероидных противовоспалительных средств в АРКрым в 2011, 2012 годах и первом квартале 2013 года. Фармакол. лік. токсикол., 3(34): 93–97.
- МОЗ України (2006) Наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування» (<http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/20073-07>).
- Ушкарова Е.А. (2013) О безопасності приємнення анальгетиків та антипіретиків в педіатрії. Укр. мед. часопис, 2(94): 91–95 (<http://www.umj.com.ua/uploads/2013/04/4095.pdf>).
- Чекман І.С., Вікторов О.П., Горчакова Н.О. та ін. (2011) Нестероїдні протизапальні препарати: ефективність, доступність та прийнятливість для пацієнта. Фармаконагляд за безпекою застосування (монографія). Поліграф плюс, Київ, 117 с.
- Gulmez S.E., Larrey D., Pageaux G.P. et al. (2013) Transplantation for acute liver failure in patients exposed to NSAIDs or paracetamol (acetaminophen): the multinational case-population SALT study. Drug Saf., 36(2): 135–144.
- Kristensen D.M., Hass U., Lesné L. et al. (2011) Intrauterine exposure to mild analgesics is a risk factor for development of male reproductive disorders in human and rat. Hum. Reprod., 26(1): 235–244.
- Pierce C.A., Voss B. (2010) Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. Ann. Pharmacother., 44(3): 489–506.
- Royer R.J. (1997) Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. Pharmacoeconomics. Saf., 6(3): 43–50.
- Savino F., Lupica M.M., Tarasco V. et al. (2011) Fulminant hepatitis after 10 days of acetaminophen treatment at recommended dosage in an infant. Pediatrics., 127(2): 494–497.
- Побочные реакции, обусловленные применением нестероидных противовоспалительных препаратов — анальгетиков-антипиретиков**
- A.V. Kashuba**
- Резюме.** Рассмотрены случаи побочных реакций, вызванных применением ацетилсалicyловой кислоты, метамизола натрия, парацетамола, ибурофена, согласно данным, полученным от учреждений здравоохранения Украины в IV кв. 2013 г. и 2014 г. Применение указанных препаратов привело к возникновению реакций иммунной гиперчувствительности у 83,0; 95,8; 97,9 и 88,1% пациентов соответственно. Результаты исследования свидетельствуют о высокой частоте развития побочных реакций типа В при применении указанных препаратов.
- Ключевые слова:** побочные реакции, нестероидные противовоспалительные препараты, анальгетики-антипиретики, ацетилсалicyловая кислота, метамизол натрия, парацетамол, ибурофен.
- Adverse reactions caused by using of nonsteroidal anti-inflammatory drugs — analgetics-antipyretics**
- O.V. Kashuba**
- Summary.** The adverse reactions caused by the acetylsalicylic acid, metamizole sodium, paracetamol, ibuprofen using, according to data from health establishments of Ukraine during IV quarter of 2013 and all 2014 are examined. Using of these drugs led to reactions of immune hypersensitivity in 83.0; 95.8; 97.9 and 88.1% patients respectively. Study results indicate high incidence of type B adverse reactions by these drugs using.
- Key words:** adverse reactions, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, analgetics-antipyretics, acetylsalicylic acid, metamizole sodium, paracetamol, ibuprofen.

## Адреса для листування:

Кашуба Олександр Валерійович

03057, Київ, вул. Смоленська, 10

ДП «Державний експертний центр

МОЗ України»

E-mail: olexandrkashuba@yandex.ua

Одержано 20.03.2015