

О. В. Кашуба

Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви

ДУ «ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М. Д. Стражеска НАМН України», м. Київ

Ключові слова: лікарські засоби, побічні реакції, несприятливі побічні реакції, тип А, тип В, тип С, тип D

Сьогодні не існує єдиної думки стосовно визначення таких термінологічних понять як «побічна реакція», «побічний ефект», побічна дія» при введенні лікарського засобу (ЛЗ). Предметом дискусій є точка зору ряду визначних представників фармакологічної та загалом медичної науки щодо ототожнення побічної дії/ефекту ЛЗ, побічної реакції з такими поняттями як «лікарсько-асоційовані», «лікарсько-зумовлені», «ятрогенні» захворювання [1]. Яскраві представники сучасної російської школи клінічної фармакології вживають термін «ятрогенні ускладнення», роблячи його синонімом з такими поняттями як «ускладнення фармакотерапії», «медикаментозні ускладнення» тощо [1].

Історія розвитку термінології щодо негативного впливу ЛЗ бере свій початок з рубежу IX та XX століть. На початку XX століття російський лікар Є. А. Аркін запропонував термін «лікарська хвороба», маючи свої вагомні підстави [2]. Академік Є. М. Тарєєв у 50-60-ті роки XX століття запропонував вважати «лікарську хворобу» нозологічною одиницею [3]. Натепер жодна з наукових думок, яка б підтверджувала чи спростовувала тезу про справедливність пропозиції кваліфікувати «лікарську хворобу» окремою нозологічною одиницею, не є домінуючою.

У 1970–1978 роках академік А. Д. Адо та в 1977 році К. В. Бунін запропонували терміном «лікарська хвороба» позначити всю групу небажаних наслідків активної фармакотерапії, тобто використати його як групове, а не нозологічне поняття [3].

Нині прибічники поняття «лікарська хвороба» як окремої нозологічної форми алергічної природи виділяють [4]:

- 1) гострі форми:
 - анафілактичний шок;
 - бронхіальна астма;
 - гостра гемолітична анемія;
 - набряк Квінке;
 - вазомоторний риніт;
- 2) хронічні форми:
 - сироваткова хвороба;
 - лікарські васкуліти;
 - синдром Лайелла та ін.

При цьому за важкістю перебігу розрізняють 3 ступеня «лікарської хвороби» алергічного походження:

- 1) легкий (свербіж, кропив'янка) – симптоми зникають через 3 дні після призначення антигістамінних препаратів;
- 2) середньої важкості (кропив'янка, набряк Квінке, екзематозний дерматит, поліморфна еритема, гарячка, полі- або моноартрит, токсико-алергічний міокардит) – симптоми зникають через 4–5 днів, але потребують призначення антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів у середніх дозах 20–40 мг;
- 3) важкий проявляє себе анафілактичним шоком, ексfolіативним дерматитом, синдромом Лайелла, ураженнями внутрішніх органів (міокардит з розладами ритму, нефротичний синдром) – усі симптоми зникають через 7–10 днів після поєданого призначення антигістамінних препаратів, глюкокортикоїдів, адреноміметиків та інших ЛЗ.

У 50–70 роках XX століття з'являється нова термінологія, більш прийнятна як для практичної діяльності лікаря, так і для розвитку напрямів медицини, пов'язаних з вивченням та

контролем побічних дій ЛЗ. Визначення «побічні дії ліків» об'єднало ефекти ЛЗ, зумовлені як його фізико-хімічними, фармакокінетичними, фармакодинамічними властивостями, так і особливостями організму людини, що виникають поряд з його терапевтичною дією. Зазначені побічні ефекти можуть бути як сприятливими, так і несприятливими [5]. Несприятливою дією називають загалом шкідливу побічну дію. Згідно з термінологією, ухваленою натеper у Європейському Союзі (ЄС) та перекладеною на українську мову, ПР – негативна або непередбачена реакція, пов'язана з уведенням ЛЗ у звичайних дозах, використаних для людини з метою профілактики, діагностики, лікування захворювань або для модифікації фізіологічних функцій [6].

У зв'язку з накопиченням знань та розвитком уявлень вчених-медиків і фармакологів про спричинені ЛЗ ПР з'явилося таке поняття як «токсичні ефекти ЛЗ» – реакції, зумовлені передозуванням, прискореним насиченням організму, швидким уведенням середніх і навіть мінімальних доз, недостатньою функцією органів виділення або порушенням процесів знешкодження ЛЗ в організмі (наприклад, при первинній печінковій недостатності або хронічній нирковій недостатності). Також додався термін «індивідуальна непереносимість» ЛЗ, який характеризує відсутню в більшості людей гіперергічну реакцію організму (ідіосинкразію та алергічну реакцію) на звичайні дози ЛЗ. Пізніше завдяки досягненням фармакогенетики встановлено, що ідіосинкразія генетично зумовлена незвичайною реакцією організму на ЛЗ при його першому прийомі. Основу останньої становить детермінована недостатність або низька активність ферментів. Наприклад, дефіцит ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) у відповідь на прийом таких ЛЗ, як сульфаніламідів, нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) (ацетилсаліцилова кислота), піразолонові препарати, антибіотики, спричинює розвиток гемолітичної анемії.

Наприкінці ХХ століття з поглибленням та розширенням знань про природу побічної дії ЛЗ, зростанням реалі-

зації ЛЗ на фармацевтичному ринку та медичній практиці, а також з появою правового регулювання застосування ЛЗ термінологічна номенклатура побічних дій ЛЗ значно розширилася. З'явилися поняття, що відбивають не лише фармакологічну, але й юридичну суть побічної дії ЛЗ [6]:

- *небажані ефекти* ЛЗ – будь-які негативні ефекти, що виникають при застосуванні ЛЗ;
 - *ПР* – будь-які ненавмисні та шкідливі для організму людини реакції, що виникають при використанні ЛЗ у звичайних дозах з метою профілактики, лікування, діагностики або з метою модифікації фізіологічних функцій;
 - *побічна дія/побічний ефект* ЛЗ – будь-яка ненавмисна дія ЛЗ (яка виходить за межі очікуваної терапевтичної), зумовлена його фармакологічними властивостями, що спостерігається при застосуванні ЛЗ в рекомендованих дозах;
 - *серйозні ПР* – події, що настали при застосуванні ЛЗ, а саме смерть та загрожуючі життю пацієнта стани, інвалідизація, госпіталізація чи збільшення її термінів, уроджені вади, розвиток злоякісних новоутворень (відповідно несерйозні ПР – ті, що не відносять до серйозних згідно з ухваленими критеріями якісного аналізу ПР);
 - *передбачені та непередбачені ПР* – події/реакції, характер чи важкість яких мали прояви, що узгоджуються (*передбачені ПР*) або не узгоджуються (*непередбачені ПР*) з офіційною інформацією про ЛЗ;
 - *місцеві реакції* – реакції в місці застосування ЛЗ;
 - *реакції взаємодії* – реакції, що виникають на тлі прийому декількох ЛЗ і є результатом їхнього взаємного впливу на процеси всмоктування, розподілу, біотрансформації та виведення з організму;
 - *ідіосинкразія* – стан, при якому несприятлива реакція на *перше* уведення ЛЗ проявляє себе у фармакологічно непередбаченій формі.
- Зазначена термінологія досі залишається не уніфікованою та багатозміс-

товною. Проте наведені вище міжнародні «робочі» визначення ПР при застосуванні ЛЗ посіли провідні позиції у відповідних регламентах національних служб охорони здоров'я, що стосуються питань безпеки ЛЗ.

Разом з тим, розглядаючи питання щодо термінології на тему ПР на введення ЛЗ, не слід оминати увагою існуючу неточність та протиріччя у схваленому сьогодні міжнародними структурами охорони здоров'я та адаптованими в робочу практику національних систем охорони здоров'я визначенні таких понять як ПР, побічна дія/побічний ефект. Як вже згадувалося вище, ПР вважають будь-яку ненавмисну та шкідливу для організму людини реакцію, виникаючу при введенні ЛЗ у звичайних дозах для лікування, профілактики, діагностики або з метою модифікації фізіологічних функцій. У такому разі впровадження Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) такого терміна як несприятлива побічна реакція (НПР), про що мова йтиме нижче, видаватиметься зайвим. На користь аргументу про неправильність визначення ПР як шкідливої реакції свідчить саме визначення такого поняття як побічний ефект ЛЗ, яким зумовлена будь-яка ПР. Відповідно до вже зазначеного вище, побічним ефектом (побічною дією) ЛЗ є будь-яка ненавмисна дія (ненавмисний ефект) ЛЗ, що виходить за межі його терапевтичної дії (терапевтичного ефекту) при застосуванні ЛЗ у рекомендованих дозах (без передозування). І жодним чином у формулюванні даного визначення не згадується про шкідливу дію (шкідливий ефект) ЛЗ, що саме собою суперечить наведеному вище визначенню ПР. Авторитетні представники російської школи клінічної фармакології Ю. Б. Белоусов та К. Г. Гуревич, базуючись на багаторічних міжнародних наукових підходах до термінології, дають таке визначення трьом типам побічних ефектів ЛЗ [7]:

– *бажаний побічний ефект* – побічний ефект, що сприяє досить швидкому видужанню пацієнта, покращує якість фармакотерапії та ін.;

– *небажаний побічний ефект* – побічний ефект, що зумовлює погіршення стану здоров'я пацієнта, появу ускладнень захворювань та ін.;

– *індиферентний побічний ефект* – побічний ефект, що не справляє будь-якого впливу на стан здоров'я пацієнта.

Безперечно, про шкідливу реакцію на введення ЛЗ або про її відсутність доцільно говорити саме при визначенні таких понять як серйозна/несприятлива ПР чи несерйозна/сприятлива ПР, але жодним чином є недопустимим однобічне трактування ПР при формулюванні її загального визначення. Серйозну/несприятливу ПР слід вважати реакцією, зумовлену небажаним побічним ефектом ЛЗ, а несерйозну/сприятливу ПР – реакцією, зумовлену бажаним або індиферентним побічним ефектом ЛЗ. На користь критичного зауваження стосовно некоректності загального визначення ПР як шкідливої реакції також свідчитимуть розглянуті нижче аспекти питань класифікації ПР, де мова йтиме про так звані фармакологічні побічні ефекти, які в певних клінічних ситуаціях можуть бути використані як терапевтичні.

Відповідно до викладеного вище, ПР при застосуванні ЛЗ можуть бути як шкідливими, так і нешкідливими для організму людини, що залежить від конкретної клінічної ситуації, що відбиває характер, ступінь та інші аспекти проявів впливу ЛЗ, який виходить за межі очікуваного лікувального впливу.

Згадуючи наведену вище еволюцію поглядів на термінологію щодо ПР при медичному застосуванні ЛЗ, слід зауважити, що зазначені класифікації побічної дії ЛЗ відбивали її різноманітні аспекти, враховуючи питання патогенезу [2, 10].

Низкою вчених було запропоновано розподілити побічні дії ЛЗ за системним принципом [10–13]:

- I. *Поліорганні порушення.*
- II. *Ендокринні порушення.*
- III. *Порушення обліну речовин.*
- IV. *Ураження шкіри.*
- V. *Гематологічні порушення.*
- VI. *Порушення з боку серцево-судинної системи.*

- VII. *Порушення з боку дихальної системи.*
- VIII. *Порушення з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ).*
- IX. *Ураження нирок та сечовидільної системи.*
- X. *Неврологічні порушення.*
- XI. *Порушення з боку органів зору.*
- XII. *Порушення з боку органів слуху.*
- XIII. *Патологія опірно-рухового апарату.*
- XIV. *Психічні розлади.*

У 1980 році відомий український фармаколог професор І. С. Чекман на підставі аналізу вже існуючих класифікацій побічної дії виділив 5 груп ускладнень фармакотерапії [14]:

- 1) алергічні реакції;
- 2) фармакотоксичні ускладнення;
- 3) порушення імунологічних властивостей організму;
- 4) фармакогенетичні ускладнення;
- 5) синдром відміни.

ВООЗ у 80-ті роки ХХ століття на пропозицію одного з провідних фахівців у галузі вивчення механізмів побічної дії ЛЗ та організації контролю за безпекою ЛЗ голландського вченого професора М. Н. Г. Дюкса для повсякденної практики почала використовувати таку класифікацію ПР [15]:

- 1) загальні реакції організму;
- 2) ураження органів і тканин (шкіри і слизових, дихальних шляхів, серцево-судинної та інших систем);
- 3) медикаментозний тератогенез та онтогенез;
- 4) порушення екології мікроорганізмів.

За термінологією, розробленою ВООЗ, ННР визначається як будь-яка ненавмисна та шкідлива для організму людини реакція, що виникає при використанні ЛЗ у звичайних дозах з метою профілактики, лікування та діагностики [16]. Терміни *ННР* та *серйозна(і) ПР* є тотожними і можуть використовуватися в науковій та практичній медицині. Безперечно, ННР є як *передбаченими*, так і *непередбаченими* з позицій відповідності їх наявності офіційній інформації про ЛЗ. Також терміни *передбачені/очікувані ННР* та *непередбачені/неочікувані ННР* використо-

вуються в міжнародній науковій практиці клінічної фармакології з точки зору готовності лікаря та пацієнта до можливих ускладнень фармакотерапії, уміння прогнозувати ризик шкідливого впливу та своєчасно запобігати йому або мінімізувати. Спричинені ЛЗ ННР є різноманітними за своїми клінічними проявами, механізмами та частотою виникнення. Існує чимало питань стосовно патогенезу розвитку ННР та ролі різних чинників у зазначених процесах, що не з'ясовані до цього часу. Цим і пояснюється складність створення єдиної всеохоплюючої класифікації ПР при медичному застосуванні ЛЗ. Кожен з викладених вище запропонованих вітчизняними та зарубіжними дослідниками варіантів класифікації ПР мав свої переваги і недоліки та відповідав рівню знань на період їх розробки.

Вважається, що більше за інші сучасному рівню знань відповідає класифікація, в основу якої покладені пропозиції О. L. Wade, L. Beeley, M. D. Rawlings, J. W. Thomson, модифіковані у подальшому R. J. Royer [17–19]. Її використовують в Програмі ВООЗ з міжнародного моніторингу ЛЗ, роботі національних та регіональних підрозділів з фармаконагляду систем охорони здоров'я різних країн, у тому числі України. Спочатку було запропоновано ділити ННР на два типи: додозалежні (тип А, або ННР, що посилюються) та не пов'язані з дозою ННР (тип В, або непередбачені ННР) [20]. Але при цьому виявилось, що далеко не всі ННР узгоджувалися з такою класифікацією, і її було доповнено двома іншими групами: ННР при тривалому застосуванні ЛЗ (тип С) та відстрочені побічні ефекти ЛЗ (тип D) [20].

Сьогодні ВООЗ та системи охорони здоров'я переважною більшістю країн, у тому числі України дотримуються класифікаційних підходів до ПР, зазначених у таблиці 1. Саме ця визнана ВООЗ класифікація вважається найзручнішим варіантом, що об'єднує багато різних за своєю природою груп ПР, низку проблем лікарської токсикології та ін. Тому далі йтиме мова детально про особливості ННР типів А, В, С та D [7, 9, 20] (табл. 1).

Типи несприятливих побічних реакцій згідно з класифікацією ВООЗ

Тип НПР	НПР, що відповідають критеріям визначення
НПР, залежні від дози – тип А, що вважаються частими передбаченими реакціями, пов'язаними з фармакологічною активністю ЛЗ і можуть спостерігатися у будь-якого індивідууму	<ol style="list-style-type: none"> 1. Надлишковий терапевтичний ефект/посилення звичайного терапевтичного ефекту 2. Фармакологічні (другорядні) побічні ефекти 3. Токсичні побічні ефекти (токсичність, пов'язана з лікарськими взаємодіями) 4. Вторинні побічні ефекти
НПР, незалежні від дози – тип В, які вважаються частими непередбаченими реакціями і зустрічаються лише в чутливих людей	<ol style="list-style-type: none"> 1. Імуноалергічні (імунологічна гіперчутливість) 2. Псевдоалергічні реакції (неімунологічна гіперчутливість) 3. Лікарська непереносимість 4. Ідіосинкразія
НПР, зумовлені довготривалою фармакотерапією – тип С	<ol style="list-style-type: none"> 1. Синдром відміни/рикошету 2. Лікарська залежність (абстинентний синдром) 3. Толерантність 4. Ефекти пригнічення вироблення гормонів 5. Кумулятивні ефекти
Відстрочені НПР – тип D	<ol style="list-style-type: none"> 1. Мутагенність 2. Канцерогенність 3. Тератогенність

НПР типу А зумовлені фармакологічними властивостями та токсичністю самого ЛЗ чи його метаболітів. Ці НПР є передбаченими і прогнозованими на підставі знань про фармакологічні властивості ЛЗ, виникають часто, залежать від дози ЛЗ. НПР типу А відрізняються невисокою летальністю [7]. На частку НПР типу А припадає близько 75–80 % НПР [7, 9, 20]. До НПР типу А належать токсичність внаслідок передозування ЛЗ (надлишковий терапевтичний ефект), фармакологічні (другорядні) побічні ефекти, токсичність у результаті лікарської взаємодії, вторинні побічні ефекти.

Що стосується такої НПР типу А як надлишковий терапевтичний ефект/посилення звичайного терапевтичного ефекту, то цей вид НПР частіше виникає при порушенні дозового режиму і застосуванні ЛЗ у дозах, що перевищують найвищі терапевтичні [7].

Фармакологічні (другорядні) побічні ефекти як різновид НПР типу А виникають у результаті недостатнього, відсутнього або навіть надмірного селективного впливу ЛЗ на різні рецептори, ізоферментні системи організму тощо (наприклад, неселективні блокатори бета-адренорецепто-

рів, неселективні інгібітори циклооксигенази та ацетилсаліцилова кислота як селективний інгібітор циклооксигенази-1). Фармакологічний (другорядний) побічний ефект загалом посилюється разом з очікуваним терапевтичним ефектом при підвищенні дози ЛЗ у рекомендованих межах, абсолютному або відносному передозуванні ЛЗ, порушенні ниркової або печінкової функцій [9, 20]. У певних клінічних ситуаціях фармакологічний (другорядний) побічний ефект може бути використаний як терапевтичний [9, 20].

Такі НПР типу А, як токсичні побічні ефекти, пов'язані з лікарськими взаємодіями, найчастіше розвиваються в результаті передозування ЛЗ і в більшості випадків розцінюються як медичні помилки, що є наслідком порушень рекомендацій, наданих у офіційних інструкціях до медичного застосування ЛЗ [9]. Проте виникнення токсичних побічних ефектів також залежить від взаємодії одного ЛЗ з іншими ЛЗ, а також рослинними компонентами, складовими харчового раціону тощо [7]. При цьому доза ЛЗ не перевищує рекомендовану терапевтичну, і токсичність внаслідок лікар-

ської взаємодії часто пов'язана з такими причинами [7]:

- зміною всмоктування ЛЗ;
- порушенням метаболізму або елімінації ЛЗ;
- зміною фармакодинаміки ЛЗ.

Не меншою уваги заслуговують такі НПР типу А, як вторинні побічні ефекти. Ці НПР не пов'язані безпосередньо з ЛЗ, а зумовлені наслідками його дії [9, 20]. Прикладом можуть бути виникнення дисбактеріозу, кандидомікозу, суперінфекцій при тривалому застосуванні антибіотиків, імунодефіцитних станів у результаті терапії глюкокортикостероїдами та імунодепресантами тощо.

Д. Г. Грехем-Сміт та Дж. К. Аронсон виділили актуальні і сьогодні такі причини виникнення НПР типу А [20]:

- 1) фармацевтична мінливість (варіабельність);
- 2) фармакокінетична мінливість (варіабельність);
- 3) фармакодинамічна мінливість (варіабельність).

Ризик розвитку НПР типу А є найбільшим у пацієнтів таких груп [7]:

- дітей;
- пацієнтів похилого віку;
- вагітних;
- хворих на ниркову та печінкову недостатність;
- пацієнтів, яким проводиться лікування 3–4 і більше ЛЗ;
- осіб, які зловживають алкоголем, курінням та наркотичними засобами;
- осіб, у яких раніше спостерігалися НПР;
- осіб із супутніми захворюваннями.

Варто зауважити, що з НПР типу А пов'язані основні економічні витрати, асоційовані з небажаними наслідками фармакотерапії [7].

Найчастіше НПР типу А викликають ЛЗ таких фармакологічних груп [7]:

- антикоагулянти;
- НПЗП;
- цитостатики;
- антибіотики;
- протисудомні препарати;
- серцево-судинні препарати.

НПР типу А впливають на результати лабораторних клінічних досліджень [9]. Викривлення результатів лабораторних клінічних аналізів під впливом

фармакотерапії може призвести до помилкової діагностики [7].

НПР типу В є такими, що не пов'язані з дозою та фармакологічною активністю ЛЗ [9, 19]. Виникають НПР типу В досить рідко, складають близько 25 % усіх зареєстрованих НПР [7, 9, 19]. Однак зазначені НПР часто мають серйозні для здоров'я та життя пацієнтів наслідки, спричиняють високу летальність тощо [7, 9, 19]. НПР типу В виникають у груп чутливих пацієнтів і їх досить важко передбачити [7, 9, 20]. Згадані НПР справедливо вважаються реакціями підвищеної чутливості, що можуть розвиватися при будь-якому способі введення ЛЗ, місцевому тощо [7, 9, 19]. При наявній підвищеній чутливості організму НПР типу В здатні виникнути при прийомі дуже низьких доз ЛЗ [9, 20]. Загалом, НПР типу В не вдається виявити у дореєстраційний період – ці ускладнення виявляються саме при впровадженні ЛЗ безпосередньо в медичну практику [7].

Вважається, що НПР типу В зумовлені переважно імунологічним та фармакогенетичним механізмами [7]. Як вже зазначалося вище, до НПР типу В відносяться [7]:

- імуноалергічні (алергічні) реакції або реакції гіперчутливості;
- псевдоалергічні реакції;
- лікарська непереносимість;
- ідіосинкразія.

Як правило, імуноалергічні реакції є результатом відповідної реакції на взаємодію антигену з антитілом [7, 9, 20]. У ролі антигену виступає багато ЛЗ та їхніх метаболітів [9, 20]. Для розвитку таких реакцій потрібне формування підвищеної чутливості (сенсibiliзація) після попереднього контакту організму з ЛЗ або схожою з ним за хімічним складом сполукою [7]. Багато ЛЗ мають антигенну активність, яка може бути зумовлена як високою молекулярною масою ЛЗ (високу молекулярну масу мають ЛЗ білкового походження та гормональні препарати пептидної природи, завдяки чому вони здатні стати повними антигенами і тому вважаються найнебезпечнішими з точки зору прогнозування розвитку імуноалергічних реакцій), що робить його повноцін-

ним алергеном і, відповідно, повним антигеном, так і зв'язуванням ЛЗ низької молекулярної маси (низьку молекулярну масу мають більшість ЛЗ, які зазвичай є неповноцінними алергенами – гаптенами) з білками організму, що теж робить його повним антигеном [7]. Деякі реакції гіперчутливості викликають не самі ЛЗ, а їхні метаболіти або домішки [9, 20].

Прийнято вважати, що НПР типу В імуноалергічного походження зумовлені імунологічними та фармакогенетичними механізмами [9, 20].

Загалом, спричинені алергічні реакції мають такі особливості [9, 20]:

- відсутність зв'язку з очікуваною фармакологічною дією ЛЗ;
- наявність інтервалу між першим впливом ЛЗ і появою наступних клінічних проявів ПР;
- не існує формальної кривої залежності «доза-відповідь» (навіть невисока доза ЛЗ може викликати одного разу вже виявлену алергічну реакцію, що зникає після відміни ЛЗ);
- захворювання часто має прояви у вигляді імунологічних реакцій (шкірні висипи, сироваткова хвороба, анафілаксія, астма, кропив'янка, ангіоневротичний набряк).

Чинники, що провокують алергічну реакцію на введення ЛЗ, можуть бути пов'язані як з особливостями ЛЗ, так і організму пацієнта [9, 20, 21]:

- 1) особливості ЛЗ – макромолекули, такі як білки (наприклад, вакцини), поліпептиди (інсулін) та декстрини, можуть бути імуногенними. Деякі молекули можуть діяти як гаптени і в поєднанні з білками організму людини утворювати антигени;
- 2) особливості пацієнта – наявність певних генетичних чинників може бути причиною того, що деякі пацієнти більш схильні до розвитку алергічних реакцій порівняно з іншими:
 - а) алергологічний анамнез – пацієнти, в анамнезі у яких є atopічні захворювання (екзема, астма або сінна гарячка), зі спадковим ангіоневротичним набряком більш схильні до розвитку алергічної реакції на введення ЛЗ;

б) HLA-статус – антигени на людських лімфоцитах (система гістосумісності HLA) відіграють важливу роль у функції Т-лімфоцитів. Вони (антигени) стимулюють останні (Т-лімфоцити), якщо самі є при цьому чужерідними антигенами. Ці антигени, що є так званим комплексом гістосумісності HLA, контролюються групою генів на короткому плечі хромосоми 6. Деякі антигени проявляють себе саме через зазначений вище комплекс гістосумісності, а інші – викликають зумовлений генетичним механізмом підвищений ризик розвитку НПР на прийом певних ЛЗ. Проте точно механізм таких патологічних реакцій сьогодні не встановлений.

Теоретично всі ЛЗ, за винятком найпростіших (фізіологічний розчин та ін.) є потенційними алергенами. Але завдяки низькій молекулярній масі, як вже було зазначено вище, більшість ЛЗ є гаптенами. Незважаючи на те, що практично всі ЛЗ здатні викликати імуноалергічні реакції, вірогідність розвитку цих реакцій неоднакова для різних ЛЗ [9, 20]. Найчастіше алергічні реакції спричиняють β-лактамні антибіотики, ацетилсаліцилова кислота, карбамазепін, фенобарбітал, фенітоїн та ін. [9]. Найчастішими системними проявами алергічних реакцій, спричинених ЛЗ, є наступні [9, 20, 21]:

- анафілаксія (найчастіше її викликають такі ЛЗ як ацетилсаліцилова кислота, антибіотики пеніцилінової групи, стрептокіназа, сульфаметоксазол, тіопентал, тубокурарин, антибіотики цефалоспоринової групи);
- реакції з боку кровоносної системи (викликані такими ЛЗ, як амодіаквін, вальпроєва кислота, каптоприл, міастенін, антибіотики пеніцилінової групи, сульфаметоксазол, сульфазалазин, хлорпромазид);
- гепатотоксичність (викликають такі ЛЗ, як галотан, гідралазин, дигідралазин, диклофенак, карбамазепін, фенітоїн);

– шкірні реакції (викликані такими ЛЗ як карбамазепін, лідокаїн, антибіотики пеніцилінової групи, сульфаметоксазол, сульфаніламідні препарати, фенітоїн, фенобарбітал).

В окремих випадках реакції гіперчутливості можуть викликатися не самим лікарськими речовинами, а їхніми метаболітами (табл. 2) [7].

Імуноалергічні реакції на введення ЛЗ та особливості їхнього розвитку відповідають класифікації реакцій гіперчутливості за 4 типами (I–IV), з яких реакції I–III типів є реакціями гіперчутливості негайного типу, а IV типу – реакціями гіперчутливості сповільненого типу [9, 20, 21].

1) Реакції гіперчутливості I типу (анафілаксія: проміжна гіперчутливість)

Цей тип імуноалергічних реакцій розвивається при проникненні до організму екзогенних Т-залежних антигенів за парентерального, інгаляційного та перорального шляхах введення ЛЗ [21].

2) Реакції гіперчутливості II типу (цитотоксичні реакції)

При реакціях II типу циркулюючі антитіла IgG, IgM або IgA взаємодіють з гаптенем (ЛЗ), сполученим з компонентом клітинної мембрани (білком) з утворенням комплексу гаптен + білок (антиген + антитіло) [9, 20, 21]. Це супроводжується активацією комплементу та лізису клітини [21]. Найвразливішими

шоковими клітинами при цьому є клітини крові, клітини ендотелію, гепатоцити, клітини епітелію нирок, оскільки їхня поверхня розпізнається як антигенно-чужорідна, що запускає утворення зазначених вище антитіл, які ці клітини руйнують [9, 20, 21]. Цитотоксичні реакції лежать в основі розвитку лейкопенії (зокрема «імунної» нейтропенії, яку важко відрізнити від нейтропенії, що розвивається внаслідок токсичної дії на кістковий мозок), тромбоцитопенії, гемолітичної анемії, постгемотрансфузійних ускладнень [21].

3) Реакції гіперчутливості III типу (імунокомплексні реакції)

Імунокомплексний тип алергічних реакцій розвивається за введення алергену (ЛЗ) у високих дозах і недостатньої фагоцитарної активності [21]. У цьому разі при першому потрапленні ЛЗ як алергену до організму пацієнта виробляються антитіла IgG та IgA, що з'єднуються з цим ЛЗ-алергеном за його повторного введення з утворенням циркулюючих у крові імунних комплексів «гаптен (ЛЗ) + білок (антитіло)» [9, 20, 21].

4) Реакції гіперчутливості IV типу (клітинно-опосередковані або реакції сповільненої гіперчутливості)

Імуноалергічна реакція сповільненого типу має декілька фаз перебігу: спочатку відбувається сенсibiliзація з утво-

Таблиця 2

Приклади лікарських засобів, метаболіти яких часто викликають розвиток алергічних реакцій [7]

Системний прояв алергічних реакцій	Лікарський засіб, при медичному застосуванні якого виникають алергічні реакції	Метаболіт лікарського засобу, що здатний спричинити розвиток алергічних реакцій
Реакції з боку кровоносної системи	Амідопірин	Дикатіон
Гепатотоксичність	Галотан Диклофенак	Ацил-похідний галотану Ацильований глюкуронід диклофенаку
Шкірні реакції	Карбамазепін Фенітоїн Сульфаметоксазол	Епоксид карбамазепіну Епоксид фенітоїну Епоксид сульфаметоксазолу

ренням значної кількості Т-лімфоцитів (ефекторів та кілерів), потім настає фаза розв'язання, коли сенсibilізовані Т-лімфоцити розпізнають антигени і починають синтезувати лімфокіни (хемотаксичний чинник, чинник гальмування міграції, чинник активації макрофагів та ін.), що спільно з лізосомальними ферментами та кінінами призводять до розвитку запальної реакції [21]. Даний тип реакцій лежить в основі короподібного висипу та контактного алергічного дерматиту, викликаного місцевоанестезуючими та антигістамінними кремами, антибіотиками для місцевого застосування та протигрибковими препаратами [9, 20, 21].

Деякі імуноалергічні реакції не підлягають під згадану вище класифікацію у зв'язку з тим, що залишаються невідомими механізми їхнього розвитку, і ці реакції неможливо відтворити при проведенні доклінічних досліджень [1].

У клінічній практиці відзначають такі прояви імуноалергічних реакцій [9, 20, 21]:

1) Гіпертермія;

2) Шкірні висипи:

- а) токсична еритема;
- б) кропив'янка;
- в) мультиформна еритема;
- г) вузлувата еритема;
- д) васкуліт судин шкіри;
- е) пурпура;
- є) ексфоліативний дерматит та еритродермія;
- ж) фоточутливість (фотоалергія);
- з) фіксована еритема;
- и) токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла);

3) Хвороби сполучної тканини;

4) Зміни з боку крові:

- чинники, які визначають схильність до розвитку алергічних реакцій [21];
- пубертатний період, вагітність, клімакс, вплив сонячної радіації, емоційні стреси, генетична схильність – маркерами лікарської алергії є антигени HLA – В40, Сw1, а також гаплотипи – А2В40 та А3В40.

У 78–80 % пацієнтів імуноалергічні реакції на введення ЛЗ закінчуються

повним видужанням і лише в 10–12 % випадків лікарська алергія набуває хронічної перебігу у вигляді atopічної бронхіальної астми, рецидивуючого агранулоцитозу, лікарського гепатиту та інтерстиціального нефриту [21]. У 0,005 % випадків реакцій гіперчутливості, спричинених ЛЗ, можливий летальний кінець, найчастішими причинами якого є анафілактичний шок, агранулоцитоз, геморагічний енцефаліт, міокардит, апластичні анемії [21].

Від справжніх алергічних реакцій необхідно відрізнити псевдоалергічні реакції, що мають схожий клінічний перебіг, але інший механізм розвитку [9, 20, 21]. У зв'язку з тим, що в патогенезі псевдоалергічних реакцій імунна система не має значення (імунологічна стадія розвитку таких патологічних станів відсутня), починаються зазначені реакції з патохімічної стадії [7]. Основну роль у механізмі розвитку псевдоалергічних реакцій відіграє гістамін тучних клітин, ліберин та інші медіатори алергічних реакцій на тлі дефіциту С1-компонента комплементу [7]. Загалом псевдоалергічні реакції на введення ЛЗ можуть мати такі причини [7, 9, 20]:

- 1) надлишкове надходження гістаміну та його аналогів;
- 2) вивільнення гістаміну з тучних клітин та базофілів (гістаміноліберация);
- 3) порушення інактивації гістаміну;
- 4) безпосередня дія ЛЗ на клітинні мішені.

Також до НПР типу В належить такий їх різновид, як *лікарська непереносимість* – прояв небажаних побічних ефектів, які пов'язані з фармакологічними властивостями ЛЗ та виникають при використанні терапевтичних та субтерапевтичних доз [1, 7]. Індивідуальна лікарська непереносимість може спостерігатися при терапії будь-яким ЛЗ [1, 7].

Заслугове на увагу такий різновид НПР типу В як ідіосинкразія – нехарактерна НПР на введення ЛЗ, що не може бути пояснена його фармакологічною активністю [1, 7].

Під терміном *ідіосинкразія* мають на увазі генетично зумовлену патологічну

реакцію на певний ЛЗ [1, 7]. Ідіосинкразії властива така ознака, як різко підвищена чутливість організму пацієнта до відповідного ЛЗ з незвичайно потужною та (або) тривалою дією [1, 7]. В основі ідіосинкразії лежать реакції, зумовлені спадковими дефектами еритроцитарних, печінкових, інших клітинних ферментних та загалом біохімічних систем [1, 7, 9, 20].

Як вже зазначалося вище (табл. 1), до НПР типу С належать синдром відміни, лікарська залежність, толерантність, ефекти пригнічення вироблення гормонів, кумулятивні ефекти [9].

Такий різновид НПР типу С як синдром відміни виникає після тривалої терапії ЛЗ і формуванні адаптивних змін в організмі, а саме після того, як раптово припиняється прийом цього ЛЗ [9, 20].

Окремим проявом синдрому відміни є *лікарська залежність*, що навіть отожднюється з таким поняттям як *абстинентний синдром* (табл. 1) [7]. Лікарська залежність може бути як *фізичною*, тобто з наявним абстинентним синдромом, так і *психічною*, при якій абстинентний синдром відсутній. Цей прояв НПР типу С зумовлений зміненою реактивністю організму хворого до застосованого ЛЗ, яка проявляє себе модифікацією терапевтичного ефекту ЛЗ і *розвитком толерантності* (звикання) до ЛЗ, у зв'язку з чим виникає потреба у збільшенні дози ЛЗ [1].

Як вже було зазначено вище, лікарська залежність може призвести до розвитку толерантності (звикання) – послаблення терапевтичного ефекту ЛЗ при його повторному уведенні [7]. Розрізняють толерантність, що розвивається швидко – *тахіфілаксію*, та толерантність, яка настає через тривалий час – *брадіфілаксію* [7]. Також виділяють такі види толерантності до ЛЗ [7]:

- *відносна толерантність*, що загалом розвивається при зміні фармакокінетики ЛЗ (зменшення всмоктування, збільшення швидкості біотрансформації та виведення), внаслідок чого знижується концентрація ЛЗ в плазмі крові;
- *абсолютна толерантність*, яка не пов'язана зі зменшенням концен-

трації ЛЗ в плазмі крові, а є результатом зміни його терапевтичної дії на клітинному рівні (наприклад, у зв'язку зі зниженням чутливості відповідних рецепторів).

Якщо ознаки відносної толерантності ЛЗ зникають після підвищення дози ЛЗ, то при абсолютній толерантності збільшення дози ЛЗ не призводить до очікуваного посилення терапевтичного ефекту [7]. Тому вирішенню проблеми абсолютної толерантності до ЛЗ може сприяти лише повна відміна такого ЛЗ з призначенням ЛЗ з іншим механізмом лікувальної дії [7].

Толерантність розвивається при терапії такими ЛЗ як гіпотензивні препарати, аналгетики, проносні засоби та ін. [7, 9, 20].

Учені та спеціалісти ДП «ДЕЦ МОЗ України»: засновник української школи клінічної фармакології та системи фармакологічного нагляду в Україні професор О. П. Вікторів, головний засновник та координатор системи контролю проведення клінічних випробувань ЛЗ в Україні професор В. І. Мальцев та ін., а також російський вчений Ю. Б. Белоусов спільно виділили окремим різновидом такі НПР типу С як *ефекти пригнічення вироблення гормонів* [9]. Даний вид НПР типу С може бути серйозним ускладненням при терапії глюкокортикостероїдами; найчастіше до таких порушень призводить довготривале застосування глюкокортикостероїдів [9]. При цьому відбувається зниження функціональної активності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що з часом може мати прояви у вигляді недостатності й навіть атрофії кори надниркових залоз [9].

Також заслуговує на увагу такий вид НПР типу С як *кумулятивні ефекти* [9]. В основі кумулятивного ефекту лежить *кумуляція* (від пізньолатинського *simulatio* – збільшення, накопичення) – явище, що спостерігається при повторному уведенні ЛЗ і полягає в посиленні фармакологічних ефектів [22]. Кумуляція може бути викликана накопиченням в організмі лікарської речовини (*матеріальна кумуляція*) або сумацією її фармакологічних ефектів (*функціональна кумуляція*) [23].

Матеріальна кумуляція виникає після повторного введення лікарських речовин, що повільно елімінують [3, 9, 22, 23].

Функціональна кумуляція характерна для сильнодіючих психотропних речовин та етилового спирту, які виводяться з організму досить швидко, але викликані ними функціональні зміни не зникають до повторного прийому, і наступна доза посилює ефект від введення попередніх доз [9, 22, 23]. Прикладом функціональної кумуляції є порушення психіки та прогресуюча деградація особистості хворих на хронічний алкоголізм [9, 23].

Інколи явище кумуляції використовують для досягнення належного терапевтичного ефекту лікарських речовин (серцеві глікозиди та ін.). У цьому разі препарати призначають спочатку в насичувальній дозі, а потім переходять на підтримувальну дозу [23]. Частота прийому визначається швидкістю (коефіцієнтом) елімінації речовини [23]. Але частіше кумуляція має не терапевтичне, а токсикологічне значення [22, 23]. Інтоксикація ЛЗ виникає легко при недостатності функції печінки та нирок [3, 23].

НПР типу D називають відстроченими, віддаленими реакціями [9, 20]. До НПР типу D належать прояви *канцерогенних, мутагенних, тератогенних ефектів, дефектів репродуктивної системи та ін.*, що можуть з'являтися через місяці або роки після закінчення лікування [9].

Прикладом віддаленої/відстроченої НПР є гіпотиреоз, спричинений лікуванням гіпертиреозу радіоактивним йодом (ізотопом ¹³¹I), проте при такій формі лікування зазначений стан внаслідок прийому ЛЗ є виправданим ризиком. Що стосується інших проявів віддалених наслідків фармакотерапії, згаданих як різновиди НПР типу D, то такі ускладнення є недопустимими з позиції «користь/ризик» при застосуванні будь-якого ЛЗ.

Встановити достовірний причинно-наслідковий зв'язок розвитку злоякісного пухлиноутворення з прийомом конкретного ЛЗ досить складно внаслідок тривалого періоду, який відокремлює закінчення прийому ЛЗ та наяв-

ність виявленого ускладнення [1, 7, 9, 20]. У літературі відомі факти вдалого виявлення зв'язку між прийомом ЛЗ та канцерогенезом: тривалим застосуванням естрогенів та розвитком раку ендометрію в жінок; раку сечового міхура, зумовленого тривалим прийомом циклофосфаміду [1]. Існують три основні важливі механізми виникнення та розвитку індукованих ЛЗ пухлин [20]:

- 1) гормональний чинник;
- 2) генна токсичність;
- 3) пригнічення імунної відповіді.

Дуже рідко на підставі клінічних проявів і патологічних змін можна відрізнити новоутворення «природного походження» від новоутворень, спричинених добре ідентифікованими ЛЗ.

Не меншою проблемою є діагностика мутагенних проявів (генних, хромосомних та геномних мутацій) НПР типу D. Теза про те, що будь-який ЛЗ має мутагенний вплив, може бути підтвердженою, уточненою або спростованою після проведення досліджень, на які може бути витрачено достатньо тривалий час.

Серйозну увагу привертають НПР типу D, пов'язані з порушенням репродуктивної функції (фертильності). Зниження фертильності в жінок під впливом ЛЗ може бути бажаним, як при прийомі пероральних контрацептивів, так і не бажаним – при застосуванні інших ЛЗ [20]. Наприклад, ЛЗ з цитотоксичним впливом (зокрема цитостатики) можуть призводити до жіночого безпліддя, викликаючи зниження функції яєчників з аменореєю [20]. Зниження чоловічої фертильності (оборотне або необоротне) може бути причиною зменшення продукції сперматозоїдів або їхньої функції [20]:

- а) оборотне зниження спричинене такими ЛЗ як сульфасалазин, нітрофурантоїн, інгібітори моноаміноксидази, протималярійні засоби, НПЗП;
- б) необоротне зниження внаслідок азооспермії може бути викликане такими ЛЗ з цитотоксичною дією, як алкілюючі цитостатики циклофосфамід та хлорамбуцил – у таких випадках зниження спочатку оборотне, а потім розвивається повна азооспермія.

Унаслідок пошкоджуючого й токсичного впливу ЛЗ або його метаболітів на плід у період 3 тижнів – 4 місяців вагітності, коли відбувається диференціація тканин ембріона та органогенез, виникають такі види НПП типу D, як *тератогенні ефекти* [9]. Ю. Б. Белоусов та ін. визначають тератогенні ефекти як такі, що справляють прямий токсичний вплив на плід та репродуктивні органи в дорослих унаслідок хромосомних, генних та інших спадкових порушень, цим самим не відокремлюючи тератогенні ефекти ЛЗ від мутагенних ефектів та дефектів фертильності [1]. ЛЗ з тератогенним впливом можуть мати пряму ембріотоксичну дію або порушувати метаболізм білків з розвитком ембріопатії та фетопатії [1]. Під впливом ЛЗ у плода можуть відбутися порушення розвитку головного мозку, шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної системи та ін. [9]. Велике значення при цьому мають доза та тривалість прийому ЛЗ [9]. Тератогенні ефекти властиві таким ЛЗ з цитотоксичною дією, як протипухлинні засоби (цитостатики – циклофосфамід, хлорамбуцил та ін.), протисудомні (зокрема, протиепілептичні) препарати, сно-

дійні засоби, протитуберкульозні ЛЗ, протидіабетичні засоби (таблетовані форми), препарати вітамінів А і Д (високі дози), окремі антибіотики та протигрибкові препарати, гормональні засоби та деякі НПЗП [1, 9, 20].

У багатьох країнах існує офіційно ухвалений розподіл ЛЗ на групи залежно від ступеня їхньої *тератогенності* [1].

Аналізуючи розглянуте вище, слід зауважити, що розподіл НПП на 4 типи є умовним, оскільки до їхнього розвитку одночасно може залучатися не один, а декілька механізмів [7].

Згадані вище проблеми термінології, класифікації та діагностики ПР, зокрема НПП, є актуальними для наукової та практичної медицини. Належний рівень знань сучасного лікаря-науковця та сучасного лікаря-практика повинен стати надійним путівником у проведенні об'єктивного і глибинного аналізу будь-якого випадку ПР при медичному застосуванні будь-якого ЛЗ, безпомилкового встановлення причинно-наслідкового зв'язку клінічних проявів ПР з терапією конкретним ЛЗ, що є особливо важливим за умов поліпрагмазії, яка є сьогодні досить частим і розповсюдженим соціально-медичним явищем.

1. Клиническая фармакология: Национальное руководство / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепихина, В. И. Петрова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 976 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Змушко Е. И. Медикаментозные осложнения / Змушко Е. И., Белозеров Е. С. – Изд-во «Питер», 2001. – 448 с.
3. Тареев Е. М. Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни / Тареев Е. М. // Советская медицина – 1955. – № 3. – С. 3–10
4. Викторов А. П. Аллергические реакции на лекарственные средства: современное состояние проблемы / Викторов А. П. // Новости медицины и фармации. – 2006. – № 16 (198). – С. 14–16.
5. Информационный бюллетень ВОЗ, № 293, сентябрь 2005. – 20 с.
6. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека: под ред. А. В. Стефанова и др. / Н. А. Ляпунов, Л. И. Ковтун, Е. П. Безуглая [и др.]. – К.: Морион, 2003. – 216 с.
7. Клиническая фармакокинетика. Практика дозирования лекарств: Спец. выпуск серии «Рациональная фармакотерапия» / Ю. Б. Белоусов, К. Г. Гуревич. – М.: Литера, 2005. – 288 с.
8. Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування. Пункт 2. Визначення термінів. (затверджений наказом МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 та наказом МОЗ України від 29.12.2011 р. № 1005).
9. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору: под ред. А. П. Викторова, В. И. Мальцева, Ю. Б. Белоусова / А. П. Викторов, В. И. Мальцев, Ю. Б. Белоусов [и др.]. – К.: Морион, 2007. – 240 с.
10. Побочное действие лекарств / Купчинская Ю. К. [и др.]. – М.: Медицина, 1977. – 288 с.
11. Зборовский А. Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств / А. Б. Зборовский, И. Н. Тюренков, Ю. Б. Белоусов. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008. – 656 с.
12. Замотаев И. П. Предмет и задачи клинической фармакологии / Замотаев И. П. // Побочное действие лекарств. – М.: Медицина, 1977. – 206 с.
13. Лопатин А. С. Основные виды побочного действия лекарств / Лопатин А. С. // Побочное действие лекарств. – М.: Медицина, 1976. – 216 с.

-
14. Чекман И. С. Осложнения фармакотерапии / Чекман И. С.– К.: Здоров'я, 1980.– 236 с.
 15. Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение: под ред. М. Н. Г. Дюкса. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 45.– ВОЗ, Европейское региональное бюро, Копенгаген; перевод с английского.– Кыргызстан, Бишкек, 1995.– 219 с.
 16. WHO Adverse Reaction Terminology // International Monitoring of Adverse reactions to Drug. December, 2004.
 17. Wade O. L. Adverse reactions to drugs / O. L. Wade, L. Beelley. –Second edition, London, 1976.– 700 p.
 18. Rawlings M. D. Pathogenesis of ADR. In: Textbook on adverse drug reactions / M. D. Rawlings, J. W. Thomson.– Oxford University Press, 1977.– P. 10–31.
 19. Royer R. J. Mechanism of action of ADRs: an overview / Royer R. J. // Pharmacoepidemiology and Drug Safety.– 1997.– V. 6., Supplement 3.– P. 843–850.
 20. Грэхам-Смит Д. Г. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии: перевод с английского / Грэхам-Смит Д. Г., Аронсон Дж. К.– М.: Медицина, 2000.– 744 с.
 21. Молекулярные механизмы нежелательных эффектов лекарственных средств. Монография: под редакцией М. А. Пальцева, В. Г. Кукеса, Р. У. Хабриева / М. А. Пальцев, В. Г. Кукес, Р. У. Хабриев [и др.]– М.: Издательский дом «Русский врач», 2005.– 294 с.
 22. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия / Ю. Б. Белоусов.– [3-е изд., перераб. и доп.]– М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2010.– 401 с.
 23. Клиническая фармакология: учеб. / под ред. В. Г. Кукеса.– [4-е изд., перераб. и доп.]– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.– 944 с.

A. V. Kashuba

Побочные реакции, обусловленные лекарственными средствами: терминология и классификация, механизмы развития и клинические проявления

Рассмотрены эволюция взглядов и современные подходы к терминологии, классификации, механизмам развития и клиническим проявлениям побочных реакций, обусловленных лекарственными средствами. Проанализированы механизмы развития и клинические проявления неблагоприятных побочных реакций типов А, В, С и D.

Ключевые слова: лекарственные средства, побочные реакции, неблагоприятные побочные реакции, тип А, тип В, тип С, тип D

O. V. Kashuba

Drug side reactions: terminology and classification, development mechanisms and clinical symptoms

Evolution of views and modern approaches to drug side reactions terminology, classification, development mechanisms and clinical symptoms have been examined. A, B, C and D types adverse drug reactions development mechanisms and clinical symptoms have been analysed.

Key words: drugs, side reactions, adverse reactions, type A, type B, type C, type D

Надійшла: 05.04.2013 р.

З повним текстом статті можна ознайомитися за електронною адресою автора.

Контактна особа: Кашуба Олександр Валерійович, кандидат медичних наук, відділ методичного забезпечення нових технологій в охороні здоров'я, Департамент стандартизації медичних послуг, ДП «Державний експертний центр», вул. Ушинського, 40, Київ, 03151. Тел.: +38 0 50 616-53-48.
Електронна пошта: olaexandrakashuba@meta.ua