

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Серія «Наука»

## **ЛІКИ – ЛЮДИНІ.**

### **СУЧАСНІ ПРОБЛЕМИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ І ПРИЗНАЧЕННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Матеріали I Міжнародної  
науково-практичної конференції

У двох томах

Том 1

30-31 березня 2017 року  
м. Харків

*Реєстраційне посвідчення УкрІНТЕІ  
№ 620 від 30 вересня 2016 року*

Харків  
НФаУ  
2017

## **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ - АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

Бадюгина Л.П.<sup>1</sup>, Ширикина М.В.<sup>1</sup>, Николаенко Т.А.<sup>2</sup>, Олейник Т.Н.<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепр,  
Украина

<sup>2</sup>ГУ «Областная детская клиническая больница», г. Днепр, Украина

Одной из наиболее актуальных проблем клинической медицины в настоящее время продолжает оставаться побочное действие лекарственных средств (ПДЛС). По данным ВОЗ, ПДЛС занимает 5-е место в мире после сердечно-сосудистых, онкологических, легочных заболеваний и травм и трактуется, как непреднамеренное действие, выходящее за рамки рассчитанного терапевтического эффекта, наблюдаемое при использовании лекарственного средства (ЛС) в рекомендуемых дозах [10,11].

ПДЛС — это действия, не предусмотренные программой лечения, которые, как правило, нежелательны, вредны для организма человека. Однако имеются примеры и противоположного характера. Например, в середине 30-х годов после внедрения в практику сульфаниламидов был выявлен их сахароснижающий эффект у части больных сахарным диабетом, а также мочегонное действие. Данные наблюдения послужили стимулом для создания двух групп ЛС: пероральных сахароснижающих и мочегонных. [4].

Несмотря на давность существования проблемы побочных действий лекарств и лекарственной болезни (ЛБ), в ней до сих пор остается много нерешенного и дискуссионного. Отсутствие в МКБ-10 термина, объединяющего проявления истинных аллергических реакций на лекарства, свидетельствует, во-первых, о несоответствии международной и отечественной терминологии, а во-вторых, фактически не позволяет проводить статистику и вынуждает изучать распространенность побочных эффектов фармакотерапии в основном по обращаемости. Дискуссионными остаются также вопросы диагностики побочных действий лекарств и ЛБ, целесообразности постановки кожных проб с ЛС перед оперативным вмешательством и началом антибиотикотерапии, а также вопросы терапии ЛБ. [11].

Неуклонному росту числа побочных эффектов фармакотерапии способствуют алергизация населения за счет загрязнения экологической среды; употребления с пищей пестицидов, нитратов, консервантов, пищевых добавок; антибиотиков и гормональных средства в продуктах питания; полипрагмазия, самолечение, и многие другие факторы. Имеются данные, что при одновременном применении пяти препаратов ПДЛС наблюдаются у 5% пациентов, восьми препаратов — у 20% пациентов, пятнадцати препаратов — у 40% пациентов [4].

Частота выявления ПДЛС зависит от трех факторов: квалификации медицинских работников, особенностей отделения, организации учета всех типов реакций на ЛС. С целью ликвидации имеющихся пробелов в статистической отчетности в 2000 году в Украине были приняты нормативные документы

(приказы № 347 от 19.12.2000 г.; № 51 от 28.02.2001г.; № 292 от 16.07.2001г.), согласно которым медицинские работники обязаны информировать Центр медицинской статистики о всех выявленных случаях ПДЛС [12].

На протяжении нескольких десятилетий попытка создать единую классификацию ПДЛС не увенчалась успехом из-за многообразия природы и механизмов развития осложнений фармакотерапии. В основе большинства ныне действующих классификаций ПДЛС лежит патогенетический принцип [5].

Одной из наиболее удачных для клинического использования можно считать классификацию А.Н. Кудрина, [2,7]:

в соответствии с которой выделяют:

- истинно побочные действия лекарственных препаратов (нежелательное действие лекарственного препарата, обусловленное его структурой и свойствами, которое он оказывает на организм наряду с основными эффектами).

- токсические эффекты лекарственных препаратов,

- осложнения, связанные с внезапной отменой лекарственного препарата (синдром отмены, обострение симптомов, для устранения которых было проведено лечение.)

- индивидуальная непереносимость лекарственного препарата (идиосинкразия, аллергические, алергоидные реакции)

Индивидуальная непереносимость лекарств – это болезнь измененной реактивности организма, необычная извращенная реакция организма на обычные дозы лекарств, безвредные для большинства людей. К индивидуальной непереносимости относятся идиосинкразия - генетически обусловленное, своеобразное реагирование на данное лекарство при первом его приеме и аллергические реакции - наиболее частая форма непереносимости лекарственных препаратов. Причиной идиосинкразии является недостаточное количество или низкая активность ферментов. Например, недостаток фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы при лечении хинидином, СА, аспирином, пиразалонами или антибиотиками может приводить к развитию гемолитической анемии. Под аллергией в настоящее время понимают измененную реактивность организма на действие данного вещества вследствие наследственной высокой чувствительности организма. Одна из наиболее значимых клинических форм аллергической реакции организма на медикаменты - лекарственная болезнь (ЛБ). [1,8]

Из всех видов ПДЛС в клинической практике наибольшее распространение получили реакции, обусловленные нарушением иммунной системы организма, – так называемые истинные аллергические реакции. Так, по данным Украинского центра по изучению ПДЛС, из всех проявлений побочных действий лекарственных средств, 73% составляют аллергические реакции, 21% - побочные проявления, связанные с фармакологическим действием лекарств, и 6% - другие проявления [11,16].

По частоте и тяжести проявлений аллергические реакции составляют подавляющее большинство всех регистрируемых случаев ПДЛС. В последние годы также нередко встречаются токсико-аллергические и псевдоаллергические реакции, которые имеют сходные клинические проявления с аллергическими реакциями, но разные механизмы развития, с вытекающими отсюда различны-

ми подходами к реабилитации. При этом, большинство практикующих врачей разные виды реакций трактуют как одну аллергическую реакцию, т.е. между различными нозологическими единицами ставится знак равенства и не проводится дифференциальная диагностика. Так, аллергическую реакцию на ЛС называют токсико-аллергической реакцией, токсидермией, нежелательным или отрицательным действием. [1,8]

Проявления истинных АР на медикаменты называли «лекарственной болезнью» в свое время еще Е. А. Аркин (1901), Е. М. Тареев (1955), Е. Я. Северова (1968), Г. Маждраков, П. Попхристов (1973), Н. М. Грачева (1978), которые расценивали ее в качестве аналога «сывороточной болезни» [11]. Работы сотрудников Института дерматологии и венерологии АМН Украины позволили создать фундаментальную научную базу, дающую основание утверждать о том, что аллергическую реакцию на ЛС следует рассматривать как лекарственную (вторую) болезнь, а не отдельный симптом или синдром. При развитии ЛБ в аллергический процесс вовлекаются все системы организма, несмотря на то, что клинически заболевание может протекать с преимущественным поражением одной из них, чаще всего – кожи [11]. Ряд клинических проявлений ПДЛС напоминает симптомы основного заболевания (лихорадка, приступы удушья при заболеваниях легких, синдром желудочной или кишечной диспепсии при гастроэнтерологической патологии). Следует придерживаться правила, что любые симптомы, появившиеся через несколько (7—9) дней после начала применения ЛС, необходимо обсудить с точки зрения возможного ПДЛС. Такое предположение может быть подтверждено тем, что после отмены ЛС через 2—3 дня эти симптомы исчезают или угасают [4].

ЛБ может развиваться на фоне любого патологического процесса при повторном приеме среднетерапевтических доз лекарственного препарата. При этом, развитие ЛБ обуславливается не столько фармакологическими характеристиками медикамента, сколько особенностями иммунной системы больного и его конституционально-генетической предрасположенностью [11].

Основу патогенеза ЛБ составляют иммунологические механизмы, которые можно разделить на 4 типа (реагиновый, цитотоксический, иммунокомплексный, гиперчувствительности замедленного типа), каждый из которых имеет 3 стадии (иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую) с особенностью течения процесса в иммунологической стадии [12]. Реагиновый (I) тип аллергической реакции выявляется у 37% пациентов, поражение иммунными комплексами (III тип) – у 3%, гиперчувствительность замедленного вида (IV тип) – у 60%, в то время как проявления по цитотоксическому (II) типу регистрируются довольно редко. Многообразие иммунологических типов выражается полиморфизмом клинических проявлений. [12]

Клиническая классификация аллергических реакций на ЛС [5] предусматривает выделение системных реакций (анафилактический шок, сывороточная болезнь, лимфаденопатии, васкулиты, лекарственная лихорадка, аутоиммунные заболевания, индуцированные лекарственным препаратом, комплексные мультисистемные реакции) и органных (кожные – крапивница, отек Квинке, кожный васкулит, различные экзантемы, пузырьные высыпания, эксудативная эритема,

многоформная эритема, эритродермия, контактный дерматит, фотоаллергические реакции, синдром Лайелла, синдром Стивенса-Джонсона; гематологические – гемолитическая анемия, тромбоцитопения, эозинофилия, агранулоцитоз; поражение почек, печени, легких, сердца, нервной системы)

Практически все ЛС могут индуцировать развитие АР, при этом, препараты, имеющие сложную структуру (белки, гликопротеиды и другие сложные молекулы), вызывают развитие ПДЛС гораздо чаще. Другие, простые химические молекулы небольшой молекулярной массы (гаптены), не способны самостоятельно запускать иммунный ответ. Однако, соединяясь с белками, полисахаридами, липидами и другими макромолекулами-носителями, модифицируют их, создавая высокоиммунногенные комплексы. Наиболее часто АР возникают при применении антибиотиков (33% всех АР), сыворотки и вакцины (22%), транквилизаторы (13%), гормоны [1,16].

Большой проблемой являются перекрестные реакции на лекарства и медикаменты. Общие детерминанты имеются у многих препаратов, наделяя их близкими антигенными свойствами, например пенициллин и цефалоспорины [3,4,13].

Верифицировать ЛБ по клиническим проявлениям достаточно сложно, в связи с этим существует необходимость проведения поэтапной диагностики, включающей обязательное определение этиологического фактора аллергического процесса. Проводится сбор аллергологического анамнеза с проведением общего клинико-лабораторного и иммунологического обследования, специфическое иммунологическое обследование с целью выявления этиологического фактора. В ходе обследования обязательно проведение дифференциальной диагностики: ЛБ с истинными дерматозами; ЛБ с токсико-аллергическими реакциями; аллергических и псевдоаллергических реакций на ЛС; ЛБ с некоторыми инфекционными заболеваниями (корь, скарлатина, краснуха, ветряная оспа, вторичный свежий и рецидивный сифилис); ЛБ с фармакофобиями [11].

Основные дифференциально–диагностические признаки аллергических и псевдоаллергических ПДЛС представлены в таблице 2.

Таблица 2

**Дифференциально-диагностические критерии истинных и псевдоаллергических реакций на лекарственные средства**

Признак	Аллергические реакции	Токсико-аллергические реакции	Псевдоаллергические реакции
	Субъективные критерии		
Отягощенная аллергическая наследственность	Выявляется у многих больных	Выявляется редко	Выявляется редко
Аллергические заболевания в настоящем и прошлом	Выявляется у многих больных	Выявляется редко	Выявляется редко

Признак	Аллергические реакции	Токсико-аллергические реакции	Псевдоаллергические реакции
Причина реакций	Взаимодействие антигена с антителом	Либерация медиаторов, активация комплемента	Либерация медиаторов, активация комплемента
Наличие периода сенсибилизации	Установлено	Не установлено	Не установлено
Доза препарата, вызвавшая реакцию	Не имеет значения	Как правило, значительная	Как правило, значительная
Тип реакции	Любой из четырех типов	Преимущественно первый тип	Преимущественно первый тип
Возможность повторных реакций	Установлена	Возможны	Не установлена
Продолжительность реакций	Зависит от типа реакции	Зависит от фона	Кратковременны
	Объективные критерии		
Специфические иммунологические или биофизические тесты	Выявляют лекарственный аллерген, виновный в развитии аллергии	Отрицательны	Отрицательны
Одержание общего IgE в сыворотке крови	Повышен у 40-50% пациентов	Как правило, в пределах нормы	Как правило, в пределах нормы
Пептиды средних молекул	Высокий уровень подфракций A1 и A3	Низкий уровень фракций C и D1	Низкий уровень фракций C и D1
Соматотип пациентов	Астеники		Нормостеники
Тип темперамента	Меланхолики		Холерики

Несмотря на различия в патогенезе ЛБ, токсико-аллергических и псевдоаллергических реакций, в патохимической стадии происходит высвобождение одних и тех же медиаторов, что обуславливает одинаковые клинические симптомы и чрезвычайно затрудняет их дифференциальную диагностику [5,11,16,18].

Этап постановки этиологического диагноза при развитии ПДЛС является самым дискуссионным в аллергологии и клинической иммунологии ввиду проблемы выбора метода специфической диагностики. Этиологическая диагностика с помощью кожных проб как метода *in vivo* вызывает много дискуссий ввиду опасности для жизни больных и отсутствия нормативной базы для их применения в течение длительного времени [11]. Одним из важных моментов, ограничивающих применение кожных проб, является невозможность с их помощью предсказать развитие побочных эффектов, не опосредованных иммуноглобулином Е. Затрудняет постановку кожных тестов непригодность для них нерастворимых препаратов, а также, длительность их выполнения при поэтапной постановке, особенно если учесть, что пробу в любой модификации можно ставить только с одним лекарственным препаратом в день, а ее диагностическая

ценность ограничена коротким промежутком времени [12]. Для постановки кожных проб существует много противопоказаний и ограничений, к тому же, кожные пробы с лекарственными аллергенами малоинформативны из-за частых ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Однако, несмотря на их опасность для жизни больных, кожные пробы продолжают широко использоваться в практическом здравоохранении, получив для этого в последние годы нормативную базу (приказ МЗ Украины от 02.04.2002 г. № 127 «Про організаційні заходи по впровадженню сучасних технологій діагностики та лікування алергічних захворювань») [6].

Ввиду спорности вопроса о постановке кожных проб и их опасности для здоровья, ведущая роль в этиологической и дифференциальной диагностике ЛБ отводится результатам специфических иммунологических и биофизических тестов. Выбор метода *in vitro* [17] вызывает не меньше спорных вопросов, поскольку ни один из методов не позволяет в 100% случаях дать однозначный ответ. Главная трудность специфической диагностики с помощью методов *in vitro* связана с тем, что большинство лекарственных препаратов становятся истинными антигенами лишь после прочного соединения с собственными белками организма или их расщепления в организме. Отсутствие стандартизированных диагностических лекарственных аллергенов, вынуждает лаборатории использовать аллергены, характеризующиеся различными физико-химическими параметрами, для которых не всегда возможно подобрать оптимальные концентрации, а также их растворители. Из недостатков специфических иммунологических тестов следует отметить длительность их постановки, отсутствие у большинства учреждений практического здравоохранения необходимой материальной базы [11].

С учетом всего вышесказанного в последние годы в этиологической диагностике ЛБ стали отдавать предпочтение биофизическим экспресс-тестам,

Сравнительный анализ традиционных иммунологических и биофизических экспресс-методов свидетельствует о том, что предъявляемым критериям диагностики наиболее полно отвечают биофизические методы, а из иммунологических – выявление специфических IgE с помощью иммуноферментного анализа (ИФА). Так, если специфический аллерген, являющийся причиной развития ЛБ, выявляется с помощью ультразвукового метода, автоматизированного метода седиментации эритроцитов, биохемилюминесценции сыворотки крови, индуцированной перекисью водорода, а также ИФА соответственно у 91,5, 90,3, 84,0 и 82% больных, то с помощью теста Шелли – у 81,8%, теста лимфобластической трансформации – у 71,7%, реакций агломерации и альтерации лейкоцитов – у 69,9%, специфического розеткообразования – у 65,1%, кислотных эритрограмм – у 61,5%, специфического подавления ретракции кровяного сгустка – у 54,8% обследованных. При этом длительность постановки биофизических экспресс-методов и ИФА сокращается до 20-30 мин вместо 1-3 сут при постановке традиционных иммунологических методов [11,12]. Таким образом, комплекс специфических иммунологических и биофизических тестов служит существенным дополнением к клиническим критериям дифференциальной диагностики ПДЛС.

Протокол полного комплекса методов обследования, обеспечивающих этиологическую диагностику всех видов гиперчувствительности, должен включать [11, 12, 14]:

- выявление реакций анафилактического, IgE-зависимого типа;
- определение IgE, связанных с базофилами;
- регистрацию иммунокомплексных реакций;
- определение реакции цитотоксического типа;
- диагностику Т-клеточных замедленных реакций.

Лабораторные методы выявления сенсibilизации к ЛС по безопасности и возможности их использования в любой период заболевания остаются более предпочтительными в отличие от кожных проб, которые не несут достоверной информации о наличии сенсibilизации и которые нельзя использовать в острой стадии кожного процесса, а главное, при постановке которых есть опасность развития анафилактического шока и летального исхода [11, 12, 14].

Таким образом, сбор аллергологического анамнеза является основным этапом профилактики лекарственной токсидермии. Больные с отягощенным анамнезом требуют обследования с целью диагностики скрытой или явной аллергии на предмет переносимости лекарственных средств, необходимых для лечения. Следует фиксировать данные о развитии лекарственной аллергии в медицинской документации, а больному рекомендуется всегда иметь при себе список противопоказанных ему лекарственных средств (карточка в бумажнике или опознавательный браслет) [15,16]

### Выводы

Таким образом, обозначенная проблема требует дальнейшего изучения с целью обеспечения возможности решения всех проблемных клинических вопросов, пересмотра терминологии в рамках МКБ-10 для объективизации статистических данных распространенности ПДЛС, усовершенствования методов диагностики в направлении их безопасности, специфичности и доступности в клинической практике.

### Литература

1. Белоусов Ю.Б., Петров В.И., Кукес В.Г., Лепяхин В.К. Клиническая фармакология: национальное руководство // ГЭОТАР-Медиа, 2012, 976с.
2. Бережний В.В., Романкевич І.В. Медикаментозна хвороба у дітей //Современная педиатрия 4(76)/2016 С.14-16
3. Викторов О.П. Алергічні реакції на лікарські засоби: сучасні проблеми/О.П. Викторов // Зб. наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика.– Київ, 2002. – Вип. 11, кн 2. -С.484-493.
4. Гурин Н. Г. Побочное действие лекарственных средств/ Н.Г. Гурин// Мед. новости. – 1998. – №2. – С. 19-20.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология: пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей /Г.Н. Дранник. – 3-е изд., доп. – Київ: ООО «Полиграф плюс», 2006 – 482 с.



6. Збірник нормативно-директивних документів з охорони здоров'я. – Київ, 2002. – 120 с.
7. Ильченко Л. Ю. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в ее терапии / Л. Ю. Ильченко, Т. И. Корович // Медицинский совет. — 2013. — № 10. — С. 32—37.
8. Медикаментозна хвороба [Електронний ресурс]. — Режим доступу: <http://www.referatu.net.ua/referats/20/3718>.
9. МСКХ та споріднених проблем охорони здоров'я X перегляду. Т.3;– Женева: ВООЗ, 2001.- 579с.
10. Паттерсон Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение / Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринбергер; под ред. А.Г. Чучалина [пер. с англ.]. – Москва: ГЭО-ТАР Медиа, 2000. – 768 с.
11. Солошенко Э. Н. Лекарственная болезнь в проблеме побочного действия лекарственных средств: современное состояние /Э.Н. Солошенко // Междунар. мед. журнал - 2012- №3.-С.80-88.
12. Солошенко Э.Н. Побочное действие лекарственных средств. Дифференциальная диагностика аллергических, токсико-аллергических и псевдоаллергических реакций / Э.Н. Солошенко // Клініч. імунологія. Алергологія. Інфектологія.-2007.-№1(6).- С. 3-5
13. Тареев Е.М. Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни / Е.М. Тареев // Сов. медицина. – 1955. – № 3. – С. 3-10.
14. Чернушенко Е.Ф. Лекарственная аллергия/Е.Ф. Чернушенко // Зб. наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л. Шупика. – Київ, 2002. – Вип. 11, кн. 2.- С. 525-534.
15. Шер Н. Х., Кноуэлс С. Р., Шапиро Л. Кожные лекарственные реакции (токсикодермии) // Дерматол. Фицпатрика в клин. практике: в 3 т. / Клаус Вольф, Лоуэлл А. Голдмит, Стивен И. Кац [и др.]; пер. с англ.; общ. ред. акад. А. А. Кубановой. – М.: Издво Панфилова; БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. – С. 386–393
16. Drug allergy: diagnosis and management Clinical guideline [CG183] Published date: September 2014.
17. G. Porebski, A. Gschwend-Zawodniak, W. J. Pichler In vitro diagnosis of T cell-mediated drug allergy// Clinical & Experimental Allergy. – 2011. – Vol. 49. – Is. 4. – P 461–470
18. Posadas S. J., Pichler W. J. Delayed drug hypersensitivity reactions – new concepts // Clinical & Experimental Allergy. – 2007. – Vol. 37. – Is. 7. – P. 989–999.