

DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1436>

Возрастные аспекты реакций на лекарственные препараты

М.А. Грахова¹, О.А. Рычкова², А.В. Браун³, А.С. Сагитова², М.А. Нестерова⁴¹ Областная клиническая больница № 1, Тюмень, Российская Федерация² Тюменский государственный медицинский университет, Тюмень, Российская Федерация³ ООО «ИНВИТРО-Урал», Тюмень, Российская Федерация⁴ Тюменский научно-исследовательский институт краевой инфекционной патологии, Тюмень, Российская Федерация

АННОТАЦИЯ

ОБОСНОВАНИЕ. Лекарственная гиперчувствительность представляет собой обусловленные иммунными или неиммунными механизмами нежелательные реакции на приём адекватных доз лекарственных препаратов. Практикующему врачу, не имеющему на сегодняшний день достоверного метода диагностики лекарственной гиперчувствительности, поможет избежать опасной ситуации только правильно собранный фармакологический анамнез с учётом всех характеристик пациента (пол, возраст, сопутствующая патология) и знание механизма действия лекарственных средств.

ЦЕЛЬ — выявить возрастные особенности реакций на лекарственные препараты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Исследование проводилось в период с 2017 по 2020 г. В исследование включены 200 амбулаторных карт пациентов с диагнозом «Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты, неуточнённая». Данные фармако-аллергологического анамнеза указывались только на основании информации, полученной от пациента и, возможно, ранее выставленного в другом ЛПУ диагноза лекарственной гиперчувствительности. Все реакции на лекарственные препараты были распределены по дихотомическим переменным. Результаты исследований проанализированы методом непараметрической статистики (хи-квадрат Пирсона).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Выделены 3 группы пациентов: 18–44 года ($n=49$); 45–60 лет ($n=60$); 61 год и старше ($n=91$). У пациентов 3-й группы вероятность появления зуда и не обусловленных гиперчувствительностью реакций на лекарственные препараты выше, чем у других, в 12 и 2,2 раза соответственно. Пациенты 1-й группы в 3 раза чаще подвержены развитию крапивницы, чем участники групп 2 и 3, а вероятность реакций на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента выше в 2,6 раза у пациентов 3-й группы. При сравнении клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности на антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового ряда достоверных различий между пациентами не выявлено. Наличие аллергии и соматической патологии трёх и более систем у пациентов наблюдаемых групп достоверно не повлияло на возможность возникновения реакций разной степени тяжести при приёме ≥ 3 препаратов одновременно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Возраст пациента не оказывает влияния на вероятность возникновения реакций на определённые группы препаратов (исключением стали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, что, скорей всего, обусловлено более высокой частотой назначения антигипертензивной терапии у пациентов данной возрастной группы). С возрастом и коморбидным фоном не связаны ни усугубление клинических проявлений, ни возникновение полипрагмазии. Выявленная корреляционная зависимость между возрастом и не угрожающими жизни клиническими проявлениями реакций на лекарственные препараты свидетельствует об отсутствии достоверного влияния возраста на возможность возникновения анафилактического шока или ангионевротического отёка.

Ключевые слова: реакции на лекарственные препараты; лекарственная аллергия; лекарственная гиперчувствительность; возраст

Для цитирования: Грахова М.А., Рычкова О.А., Браун А.В., Сагитова А.С., Нестерова М.А. Возрастные аспекты реакций на лекарственные препараты // *Российский аллергологический журнал*. 2021. Т. 18. № 3. С. 16–34. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1436>

Drug intolerance: age-related aspects

М.А. Grakhova¹, О.А. Rychkova², А.В. Braun³, А.С. Sagitova², М.А. Nesterova⁴¹ Regional Clinical Hospital No 1, Tyumen, Russian Federation² Tyumen State Medical University, Tyumen, Russian Federation

³ INVITRO-Ural LLC, Tyumen, Russian Federation

⁴ Tyumen Region Infection Pathology Research Institute, Tyumen, Russian Federation

ABSTRACT

BACKGROUND: Drug hypersensitivity is an adverse reaction caused by immune or non-immune mechanisms to the intake of adequate doses of drugs. To avoid a dangerous situation, correctly collected pharmacological history, taking into account all the characteristics of the patient (gender, age, concomitant pathology), and knowledge of the mechanism of action of drugs can help a practicing physician who does not currently have a reliable method for diagnosing drug hypersensitivity.

AIM: Identification of age-specific drug intolerance.

MATERIALS AND METHODS: The study was conducted from 2017 to 2020 and included 200 outpatient medical history forms of individuals diagnosed with an unspecified pathological reaction to a drug or medication. All drug reactions were based on patient's own statements and were allocated as dichotomous variables. The results were analyzed by non-parametric statistics (Pearson's chi-square).

RESULTS: Three groups of patients were identified: 18–44 years ($n=49$), 45–60 years ($n=60$), ≥ 61 ($n=91$). The odds of incomprehensible reactions were 2.2 times higher in patients in group 3 than in patients in the other groups. Group 3 patients were 12 times more likely to have an itchy reaction to medications than patients in the other groups. Group 1 patients were 3 times more likely to have urticaria than patients in groups 2 and 3. The odds of drug intolerance to angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors were 2.6 times higher in patients in group 3 than in patients in the other groups. When comparing clinical manifestations of drug intolerance to penicillin and cephalosporin antibiotics, no significant differences were found in all patients. The presence of allergies and somatic pathology of ≥ 3 systems did not significantly affect the possibility of reactions of varying severity to ≥ 3 drugs in these groups.

CONCLUSIONS: Patient's age has no effect on the possibility of reactions to certain groups of drugs. The exception was ACE inhibitors, which is most likely due to the higher frequency of prescribing antihypertensive therapy in patients in this age group. The aggravation of clinical manifestations and the occurrence of polypharmacy are not associated with age and comorbid background. Age and non-life-threatening clinical manifestations of drug intolerance were correlated, which indicates the absence of the reliable effect of age on the possibility of anaphylactic shock or angioedema.

Keywords: drug intolerance; drug allergy; drug hypersensitivity; age

For citation: Grakhova MA, Rychkova OA, Braun AV, Sagitova AS, Nesterova MA. Drug intolerance: age-related aspects. *Russian Journal of Allergy*. 2021;18(3):16–34. DOI: <https://doi.org/10.36691/RJA1436>

Статья поступила 25.03.2021
Received: 25.03.2021

Принята к печати 08.09.2021
Accepted: 08.09.2021

Опубликована 20.09.2021
Published: 20.09.2021

Обоснование

Лекарственная гиперчувствительность остаётся актуальной проблемой практического здравоохранения в связи с опасностью развития тяжёлых аллергических реакций, требующих зачастую госпитализации или длительного лечения [1].

В клинической практике неблагоприятные реакции на медикаменты встречаются у 0,04–3,1% больных. Из всех обращений в отделение неотложной помощи 1 из 4000 человек попадает с жизнеугрожающим состоянием после приёма лекарственного средства [2].

Выделяют два типа неблагоприятных реакций на препараты: связанные (тип А — предсказуемые реакции) и не связанные (тип В — непредсказуемые реакции) с фармакологическим действием препарата [3–5]. Предсказуемые реакции более распространены и обусловлены дозой, фармакологическим эффектом и перекрёстными реакциями между введёнными одновременно препаратами.

Непредсказуемые реакции встречаются реже (20–25% пациентов) и обусловлены индивидуальными особенностями пациента. К этому типу реакций относятся неаллергическая врождённая гиперчувствительность (идиосинкразия) и лекарственная гиперчувствительность (аллергическая и неаллергическая).

Лекарственная гиперчувствительность — это нежелательные реакции на приём адекватных доз лекарственных препаратов, обусловленные иммунными (лекарственная аллергия) или неиммунными (неаллергическая лекарственная гиперчувствительность) механизмами [6, 7]. Учитывая отсутствие на сегодняшний день достоверного метода диагностики лекарственной гиперчувствительности [8–10], приходится признать, что только правильно собранный фармакологический анамнез с учётом всех характеристик пациента (пол, возраст, сопутствующая патология) и знание механизма действия лекарственных средств помогут практикующему врачу избежать опасной ситуации [11].

В настоящее время к факторам риска, способствующим развитию и усугублению течения лекарственной гиперчувствительности, относят генетическую предрасположенность, демографические факторы и коморбидные состояния. Среди демографических факторов риска, к которым относят женский пол, расу и пожилой возраст, только последний, по данным ряда авторов, является наиболее неблагоприятным и ассоциируется с тяжестью и распространённостью случаев лекарственной гиперчувствительности [12–15].

Цель — выявить возрастные особенности реакций на лекарственные препараты.

Материал и методы

Дизайн исследования

Выполнено обсервационное одноцентровое когортное неконтролируемое ретроспективное

исследование. Схема дизайна исследования представлена на рис. 1.

Критерии соответствия

Критерием включения пациентов в исследование было наличие реакций на одно и более лекарственное средство с выставленным диагнозом «Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты, неуточнённая».

Условия проведения

На базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения Тюменской области «Областная клиническая больница № 1» (Тюмень) были отобраны и проанализированы 200 амбулаторных карт пациентов.

Продолжительность исследования

Продолжительность исследования составила 3 года (с 2017 по 2020 г.).



Рис. 1. Дизайн исследования.

Fig. 1. Study design diagram.

Описание медицинского вмешательства

Из 3650 первичных амбулаторных карт пациентов в исследование были включены и проанализированы амбулаторные карты 200 человек — 171 женщины и 29 мужчин с диагнозом по МКБ-10 T88.7 Патологическая реакция на лекарственное средство или медикаменты неутончённая.

Данные анамнеза 200 пациентов были внесены в таблицу со следующими столбцами: ФИО; возраст; пол; место проживания; название препарата, на который возникла реакция; клинические проявления лекарственной гиперчувствительности: крапивница, ангионевротический отёк, кашель, удушье, дерматит, анафилактический шок; другие проявления лекарственной гиперчувствительности: головокружение, шум в ушах, головная боль, тахикардия, ухудшение состояния, диспепсические расстройства; соматическая патология: ЛОР-органов, дыхательной (хроническая обструктивная болезнь лёгких), сердечно-сосудистой, пищеварительной, мочеполовой, нервной, эндокринной систем; гельминтозы, гематологические, онкологические, аутоиммунные заболевания; аллергопатология: аллергический ринит, крапивница, ангионевротический отёк, бронхиальная астма (отдельно выделены сенсibilизация и эозинофилия). Все столбцы, кроме ФИО; возраст; место проживания; название препарата, на который возникла реакция; эозинофилия; гельминтоз, заполняли дихотомическими переменными (есть заболевание/реакция — 1; нет заболевания/нет реакции — 0).

Основной исход исследования

Выявлены особенности лекарственной гиперчувствительности у пациентов различных возрастных групп: молодого (18–44 года), среднего (45–60 лет), пожилого и старческого (61 год и старше) возраста.

Дополнительные исходы исследования

Выявлены наиболее часто встречающиеся группы препаратов, вызывающие неблагоприятные реакции и спектр этих реакций у пациентов различных возрастных групп: молодого (18–44 года), среднего (45–60 лет), пожилого и старческого (61 год и старше) возраста.

Анализ в подгруппах

Сформированы 3 возрастные, согласно критериям Всемирной организации здравоохранения, группы пациентов: 18–44 года — молодой возраст ($n=49$); 45–60 лет — средний возраст ($n=60$); 61 год и старше — пожилой и старческий возраст ($n=91$). Возраст указан на момент обращения пациента.

Методы регистрации исходов

Все реакции на лекарственные препараты, наличие сопутствующей патологии были указаны со слов пациента и распределены по дихотомическим

переменным (есть заболевание/реакция — 1; нет заболевания/нет реакции — 0). Каждый эпизод реакции на один препарат, возникшей в течение последнего года с момента обращения пациента, брался за единицу и рассматривался как случай (всего было выделено 515 случаев). Распределение препаратов на группы производилось согласно клинико-фармакологической характеристике. Группы формировались при условии, если препарат указывался 3 раза и более (исключение составили препараты для наркоза кетамин и мидазолам), все остальные препараты были отнесены к группе «прочие». Нами было выделено 33 группы препаратов.

Распределение препаратов по группам и подгруппам представлено в табл. 1.

Этическая экспертиза

Заключение протокола комитета по этике при ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» № 100 от 11.06.2021: «На основании анализа представленной документации Комитет по этике при Тюменском государственном медицинском университете постановил, что, учитывая неинтервенционный характер исследования, данное исследование в проведении этической экспертизы не нуждается».

Статистический анализ

Принципы расчёта размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных: для обработки данных использовали программное обеспечение Microsoft Excel (Microsoft, США), STATISTICA 6.0 (StatSoft Russia, Россия). Результаты проведённых исследований анализировались нами с применением методов непараметрической статистики. Описательная статистика проведена методом оценки среднего арифметического (M) и среднеквадратического отклонения ($M \pm s$). Для оценки межгрупповых различий, учитывая категориальные данные, были использованы подсчёты с помощью четырёхпольных таблиц, строки в которых представляли значения фактора (возрастные диапазоны), а столбцы — значения исхода. В зависимости от наименьшего значения ожидаемого явления (из четырёх) был выбран метод анализа: если наименьшее значение ожидаемого явления было менее 5, для сравнения использовали точный критерий Фишера; если наименьшее значение ожидаемого явления находилось в интервале от 5 до 10, для сравнения использовали критерий хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса; если наименьшее значение ожидаемого явления было более 10, был выбран критерий хи-квадрат Пирсона. Для количественной оценки зависимости вероятности исхода от наличия фактора рассчитывали показатель отношения шансов с 95% доверительным интервалом (ДИ). Критический уровень достоверности нулевой

Таблица 1. Лекарственные препараты на которые были зафиксированы случаи неблагоприятных реакций
 Table 1. Drugs for which hypersensitivity have been reported

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, <i>n</i> (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат/группы, %	
1	Анальгетики ненаркотические		Ацетилсалициловая кислота + парацетамол (Цитрамон)	4 (0,78)	18,18	
			Метамизол натрия	13 (2,52)	59,09	
2	Анальгетики опиоидные		Парацетамол	5 (0,97)	22,73	
			Трамадол	1 (0,19)	25,00	
3	Антагонисты рецепторов ангиотензина 2		Фентанил	3 (0,58)	75,00	
			Валсартан	1 (0,19)	33,33	
4	Антибактериальные препараты	Ингибиторы АТ2	Лозартан	2 (0,39)	66,67	
			Ингибиторы АТ2	2 (0,39)	100,00	
		Аминогликозиды	Стрептомицин	2 (0,39)	100,00	
			Амфениколы	Хлорамфеникол	5 (0,97)	100,00
		Ансамбицины	Рифаксимин	1 (0,19)	100,00	
			Макролиды	Азитромицин	1 (0,19)	14,29
		Неуточнённый		Кларитромицин	3 (0,58)	42,86
				Эритромицин	3 (0,58)	42,86
		Нитрофураны		Неуточнённый	1 (0,19)	100,00
				Нифурантел	1 (0,19)	50,00
Пенициллины		Фуразидин	1 (0,19)	50,00		
		Амоксициллин	11 (2,13)	22,92		
		Ампициллин	2 (0,39)	4,17		
		Амоксиклав	1 (0,19)	2,08		
		Неуточнённые	34 (6,59)	70,83		
		Доксициклин	4 (0,78)	66,67		
Тетрациклины		Тетрациклин	2 (0,39)	33,33		
		Левовлоксацин	2 (0,39)	2,02		
Фторхинолоны		Ципрофлоксацин	5 (0,97)	5,05		
		Цефазолин	2 (0,39)	10,00		
Цефалоспорины		Цефексим	2 (0,39)	10,00		
		Цефотаксим	4 (0,78)	20,00		
		Цефазидим	1 (0,19)	5,00		
		Цефтриаксон	6 (1,16)	30,00		
		Неуточнённый	5 (0,97)	25,00		

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, <i>n</i> (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат внутри подгруппы/группы, %
5	Антибактериальные сульфаниламидные препараты		Ко-тримоксазол	3 (0,58)	75,00
			Сульфаниламид	1 (0,19)	25,00
6	Антигипертензивные препараты	Центральные вазодилататоры	Моксонидин	3 (0,58)	75,00
		Периферические вазодилататоры	Резерпин	1 (0,19)	25,00
7	Антигистаминные		Дезлоратадин	1 (0,19)	6,25
			Дифенгидрамин	9 (1,74)	56,25
			Лоратадин	1 (0,19)	6,25
			Фенспирид	1 (0,19)	6,25
			Хлорпирамин	3 (0,58)	18,75
			Цетиризин	1 (0,19)	6,25
8	Антиоксиданты		АТ к белку S100, АТ к эндотелию NO-синтазе	1 (0,19)	14,29
			Этилметилгидроксипиридина сукцинат	6 (1,16)	85,71
9	Антисептики		Перманганат калия	1 (0,19)	25,00
			Стрепсилс (амилметакрезол + дихлорбензиловый спирт)	1 (0,19)	25,00
10	Блокаторы Са-каналов		Хлоргексидина биглюконат	1 (0,19)	25,00
			Этиловый спирт	1 (0,19)	25,00
11	Бронхолитический препарат, ингибитор фосфоэстераз		Лекарнидин	2 (0,39)	33,33
			Нифедипин	4 (0,78)	66,67
12	Блокаторы β ₁ -адренорецепторов		Аминофиллин	8 (1,55)	100,00
			Биспролол	2 (0,39)	66,67
			Метопролол	1 (0,19)	33,33

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, <i>n</i> (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат внутри подгруппы/группы, %
13	Венотоник		Диосмин	1 (0,19)	33,33
			Троксерутин	1 (0,19)	33,33
			Тиамин + эсцин	1 (0,19)	33,33
14	Витамины гр. В		Витамины гр. В	41 (7,95)	100,00
15	ГКС		Дексаметазон	2 (0,39)	28,57
			Преднизолон	4 (0,78)	57,14
			Триамсинолон	1 (0,19)	14,29
16	иАПФ		Каптоприл	3 (0,58)	14,29
			Лизиноприл	3 (0,58)	14,29
			Периндоприл	6 (1,16)	28,57
			Эналаприл	8 (1,55)	38,10
			Неуточнённый	1 (0,19)	4,76
			Глюконат кальция	1 (0,19)	7,69
			Хлорид кальция	5 (0,97)	38,46
			Кальций + витамин D	1 (0,19)	7,69
17	Макро- и микроэлементы		Магния сульфат	4 (0,78)	30,77
			Мультивитамины	1 (0,19)	7,69
			Феррум Лек	1 (0,19)	7,69
			Лидокаин	30 (5,81)	49,18
18	Местные анестетики	Параминогруппа	Новокаин	31 (6,01)	50,82
			Инозин	5 (0,97)	62,50
19	Метаболические препараты		Милдронат	3 (0,58)	37,50
			Баклофен	1 (0,19)	8,33
20	Миорелаксанты		Рокуроний	2 (0,39)	16,67
			Суксаметония хлорид	1 (0,19)	8,33
			Тизанидин	3 (0,58)	25,00
			Толперизон	5 (0,97)	41,67

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, n (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат внутри подгруппы/группы, %	
21	Миотропные спазмолитики		Дибазол	1 (0,19)	25,00	
			Дротаверин	1 (0,19)	25,00	
			Мебеверин	1 (0,19)	25,00	
			Папаверин	1 (0,19)	25,00	
22	Ноотропные препараты		Аминофенилмасляная кислота	1 (0,19)	80,00	
			Пирацетам	4 (0,78)	20,00	
			Декскетопрофен	1 (0,19)	50,00	
			Парацетамол + ибупрофен	1 (0,19)	50,00	
23	НПВС	Комб. НПВС	Бензидиамин гидрохлорид	1 (0,19)	100,00	
		Местные НПВС	Мелоксикам	7 (1,36)	46,67	
			Нимесулид	7 (1,36)	46,67	
		НПВС (преим. ЦОГ-2 селективный)	Эторикоксиб	1 (0,19)	6,67	
			Ацеклофенак	2 (0,39)	5,56	
		НПВС (ЦОГ-1, 2 неселективный)		Ацетилсалициловая кислота	13 (2,52)	36,11
				Диклофенак	10 (1,94)	27,78
				Ибупрофен	3 (0,58)	8,33
				Кетопрофен	3 (0,58)	8,33
				Кеторолак	3 (0,58)	8,34
Лорноксикам	1 (0,19)			2,78		
24	Плазмозамещающие препараты	Неуточнённый	Теноксикам	1 (0,19)	2,78	
		Неуточнённый	Неуточнённый	4 (0,78)	100,00	
			Реополиглюкин	3 (0,58)	100,00	

Таблица 1. Продолжение
Table 1. Continuation

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, n (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат внутри подгруппы/группы, %
25	Препарат, стимулирующий процесс регенерации хрящевой ткани		Глюкозамин + хондроитин	1 (0,19)	33,33
			Хондроитин	2 (0,39)	66,67
26	Препараты для внутривенной анестезии		Пропофол	3 (0,58)	100,00
27			Препараты для неингаляционного наркоза	Кетамин	1 (0,19)
28	Йодконтрастные препараты		Рентгеноконтрастный диагностический препарат для внутрисосудистого и внутриволокнистого введения	23 (4,45)	100,00
29	Препараты с противовоспалительным действием, применяемые для лечения НЯК и болезни Крона		Сульфасалазин	3 (0,58)	100,00
30			Препараты, улучшающие микроциркуляцию	Бетагистин	1 (0,19)
	Пентоксифиллин	3 (0,58)		75,00	
	Ралтегравир	1 (0,19)		50,00	
31	Противовирусные средства	Средство для лечения ВИЧ	Этравирин	1 (0,19)	50,00
			АТ к гамма-интерферону человека, АТ к гистамину, АТ к CD4	1 (0,19)	16,67
	Противовирусные		Диоксотетрагидрокситетрагидронафалина	1 (0,19)	16,67

Таблица 1. Окончание
Table 1. Ending

№	Группа препарата	Подгруппа	Название препарата	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат, n (%)	Число случаев реакции лекарственной непереносимости на данный препарат внутри подгруппы/группы, %
31	Противовирусные средства	Противовирусные	Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	1 (0,19)	16,67
		Противовирусные/индукторы интерферонов	Меллюмина акридонсукцат	1 (0,19)	16,67
		Противовирусные	Римантадин	1 (0,19)	16,67
32	Снотворный и седативный препарат для премедикации и вводного наркоза	Противовирусные/индукторы интерферонов	Тилорон	1 (0,19)	16,67
			Мидазолам	1 (0,19)	100,00
33	Средства животного происхождения		Апротинин	1 (0,19)	9,09
			Биоактивный концентрат из морской рыбы	1 (0,19)	9,09
			Депротейнизированный гемодериват крови телят	4 (0,78)	36,36
			Крем с ланолином	1 (0,19)	9,09
			Пептиды из головного мозга свиньи	3 (0,58)	27,27
34	Прочие		Столбнячный анатоксин	1 (0,19)	9,09
				43 (8,33)	8,33

Примечание. АТ — антитела; ГКС — глюкокортикостероиды; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2; НЯК — неспецифический язвенный колит; ВИЧ — вирус иммунодефицита человека.

Note. AT — antibodies; ГКС — glucocorticoid steroids; иАПФ — angiotensin converting enzyme inhibitors; НПВС — non-steroidal anti-inflammatory drugs; ЦОГ-2 — cyclooxygenase-2; НЯК — nonspecific ulcerative colitis; ВИЧ — human immunodeficiency virus.

статистической гипотезы p (об отсутствии различий и влияний) принимался равным 0,05.

Результаты

Объекты (участники) исследования

В исследовании были проанализированы 200 амбулаторных карт пациентов (171 женщина и 29 мужчин), средний возраст которых составил 55 ± 15 (от 18 до 85) лет.

Клинико-демографическая характеристика пациентов представлена в табл. 2.

Основные результаты исследования

Клинические проявления неблагоприятных реакций на лекарственные препараты

Распределение клинических проявлений на лекарственные препараты в каждой возрастной группе

различалось незначительно. Реакции в виде ангионевротического отёка и дерматита входили в тройку наиболее распространённых реакций в каждой группе: в 1-й — 27,73 и 14,29%; во 2-й — 22,28 и 21,74%; в 3-й — 19,57 и 21,38% соответственно.

В 1-й группе наряду с ангионевротическим отёком встречались реакции в виде крапивницы (27,73%), во 2-й — в виде кашля и удушья (15,76%), в 3-й группе преобладали другие проявления реакций на лекарственные препараты (22,83%); табл. 3.

Сравнение клинических проявлений реакций на лекарственные средства у пациентов трёх возрастных групп продемонстрировало достоверные различия по ряду реакций (рис. 2).

Другие проявления неблагоприятных реакций на лекарственные средства (головокружение, шум в ушах, головная боль, тахикардия, ухудше-

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients

Показатель	Все обследуемые	1-я группа 18–44 года $n=49$	2-я группа 45–60 лет $n=60$	3-я группа 61 год и старше $n=91$
Мужчины, n (%)	29 (14,5)	11 (22,45)	8 (13,33)	10 (10,99)
Женщины, n (%)	171 (85,5)	38 (77,55)	52 (86,67)	81 (89,01)
Соматическая патология, n (%)	183 (91,5)	40 (81,63)	56 (93,33)	87 (95,6)
Патология ССС, n (%)	100 (54,64)	4 (10)	32 (53,33)	64 (70,33)
Патология МПС, n (%)	67 (36,61)	12 (30)	22 (36,67)	33 (36,26)
Патология ЖКТ, n (%)	62 (33,88)	12 (30)	23 (38,33)	27 (29,67)
Эндокринная патология, n (%)	56 (30,60)	7 (17,5)	20 (33,33)	29 (31,87)
Патология гепатобилиарной системы, n (%)	43 (23,50)	8 (20)	11 (18,33)	24 (26,37)
Патология дыхательной системы (ХОБЛ, БОС), n (%)	31 (16,94)	3 (7,5)	8 (13,33)	20 (21,98)
Патология НС, n (%)	30 (16,39)	8 (20)	9 (15)	13 (14,29)
Гельминтозы, n (%)	30 (16,39)	10 (25)	7 (11,67)	12 (13,19)
ЛОР-патология, n (%)	20 (10,93)	9 (22,5)	6 (10)	7 (7,69)
Патология МВС, n (%)	17 (9,29)	4 (10)	5 (8,33)	8 (8,79)
Онкология, n (%)	11 (6,01)	1 (2,5)	2 (3,33)	8 (8,79)
Аутоиммунные заболевания, n (%)	10 (5,46)	2 (5)	3 (5)	5 (5,49)
Патология крови, n (%)	9 (4,92)	2 (5)	4 (6,67)	3 (3,3)
Аллергопатология, n (%)	38 (19)	9 (18,37)	13 (21,67)	16 (17,58)
Аллергический ринит, n (%)	19 (50)	5 (55,56)	7 (53,85)	7 (43,75)
Дерматит, n (%)	12 (31,58)	2 (22,22)	5 (38,46)	6 (37,5)
Крапивница, n (%)	6 (15,79)	1 (11,11)	1 (7,69)	4 (25)
Ангионевротический отёк, n (%)	6 (15,79)	1 (11,11)	3 (23,08)	2 (12,5)
Бронхиальная астма, n (%)	6 (15,79)	2 (22,22)	6 (46,15)	6 (37,5)

Примечание. ССС — сердечно-сосудистая система; МПС — мочеполовая система; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь лёгких; БОС — бронхообструктивный синдром; НС — нервная система; МВС — мочевыделительная система.

Note. ССС — cardiovascular system; МПС — urogenital system; ЖКТ — gastrointestinal tract; ХОБЛ — chronic obstructive pulmonary disease; БОС — broncho obstructive syndrome; НС — nervous system; МВС — Urinary System.

Таблица 3. Клинические проявления лекарственной гиперчувствительности

Table 3. Clinical manifestations of drug hypersensitivity

Клинические проявления лекарственной гиперчувствительности	Все обследуемые	1-я группа 18–44 года	2-я группа 45–60 лет	3-я группа 61 год и старше
Общее число случаев клинических проявлений, абс.	579	119	184	276
Ангioneвротический отёк, <i>n</i> (%)	128 (22,11)	33 (27,73)	41 (22,28)	54 (19,57)
Дерматит, <i>n</i> (%)	116 (20,03)	17 (14,29)	40 (21,74)	59 (21,38)
Другие проявления, <i>n</i> (%)	98 (16,93)	12 (10,08)	23 (12,50)	63 (22,83)**
Крапивница, <i>n</i> (%)	85 (14,68)	33 (27,73)*	25 (13,59)	27 (9,78)
Анафилактический шок, <i>n</i> (%)	69 (11,92)	16 (13,45)	24 (13,04)	29 (10,51)
Кашель и удушье, <i>n</i> (%)	61 (10,54)	7 (5,88)	29 (15,76)	25 (9,06)
Зуд, <i>n</i> (%)	12 (2,07)	0 (0)	1 (0,54)	11 (3,99)**
Ринит, <i>n</i> (%)	10 (1,73)	1 (0,84)	1 (0,54)	8 (2,90)

Примечание. $p < 0,05$ при сравнении данных: * 1-й и других групп исследования; ** 3-й и других групп исследования. В таблицу не внесены данные 17 пациентов (по двое из 1-й и 2-й групп; 13 из 3-й) с кашлем на фоне приёма ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента.

Note. * $p < 0.05$ if data of the 1st group were compared with two other groups; ** $p < 0.05$ if data of the 3rd group were compared with two other groups. The table does not include patients (17 people: groups 1 and 2 — for 2 people; group 3 — 13 people) with cough while taking an ACE inhibitor.

ния состояния, диспепсические расстройства) у пациентов пожилого и старческого возраста были отмечены в 63 (22,83%) случаях, в остальных группах — в 35 случаях (10,08% в 1-й группе и 12,50% во 2-й). Различия показателей, оценённых с использованием критерия хи-квадрат Пирсона,

были статистически значимы ($p=0,001$). Вероятность развития других проявлений лекарственной гиперчувствительности у пациентов пожилого и старческого возраста отмечалась в 2,2 раза чаще, чем у пациентов более молодых возрастов (95% ДИ 1,382–3,395).

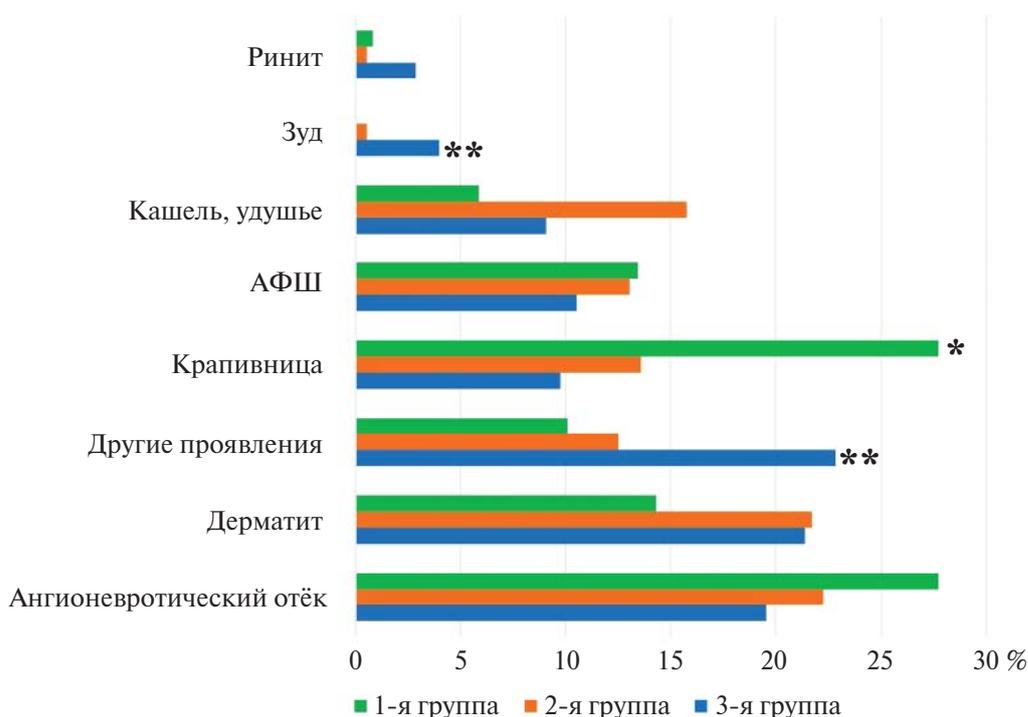


Рис. 2. Клинические проявления лекарственной гиперчувствительности у всех пациентов.

Примечание. $p < 0,05$ при сравнении данных: * 1-й и других групп исследования; ** 3-й и других групп исследования. В диаграмме не включена реакция в виде кашля на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Fig. 2. Clinical manifestations of drug intolerance in all patients.

Note: * $p < 0.05$ if data of the 1st group were compared with two other groups; ** $p < 0.05$ if data of the 3rd group were compared with two other groups; АФШ — anaphylactic shock. This diagram did not include a cough response to ACE inhibitors.

Реакции в виде зуда на лекарственные препараты у пациентов пожилого и старческого возраста были отмечены в 11 (3,99%) случаях, у пациентов других возрастов — в 1 случае (0,54% во 2-й группе). Различия показателей, оценённых с использованием критерия хи-квадрат Пирсона с поправкой Йейтса, были статистически значимы ($p=0,007$). Вероятность развития зуда на лекарственные препараты у пациентов пожилого и старческого возраста в 12 раз выше, чем у пациентов более молодых возрастов (95% ДИ 1,553–94,391).

Крапивница на лекарственные препараты у пациентов молодого возраста развилась в 33 (27,73%) случаях, у пациентов других возрастов — в 52 случаях (13,59% во 2-й группе и 9,78% в 3-й). Различия показателей, оценённых с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически значимы ($p < 0,001$). Вероятность развития крапивницы у пациентов молодого возраста в 3 раза выше, чем у пациентов более старшего возраста (95% ДИ 1,863–4,994).

Лекарственные препараты

Частота встречаемости неблагоприятных реакций на различные группы препаратов в трёх возрастных группах значимо не отличалась от данных всей выборки (рис. 3).

В 1-й группе было выявлено 105 случаев реакций на лекарственные препараты, во 2-й и 3-й группах — 153 и 257 случаев соответственно.

В трёх группах по частоте встречаемости реакций на лекарственные препараты первое место заняли антибиотики (1-я группа — 20%; 2-я группа —

19,61%; 3-я группа — 18,68%), второе и третье место — нестероидные противовоспалительные средства (1-я группа — 12,38%; 2-я группа — 12,42%; 3-я группа — 9,73%) и местные анестетики (1-я группа — 11,43%; 2-я группа — 14,38%; 3-я группа — 10,51%).

Витамины группы В заняли четвёртое место по частоте встречаемости во 2-й и 3-й группах (8,5 и 8,17%) и уступили место ненаркотическим анальгетикам (10,48%) в 1-й группе. Во 2-й и 3-й группах реакции на ненаркотические анальгетики встречались реже — у 1,96 и 3,5% пациентов соответственно.

Во 2-й группе пятое место по частоте встречаемости заняли миорелаксанты (5,23%), а в 3-й группе — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) (5,84%), реакции на которые в 1-й и 3-й группах были реже — 0,95 и 2,61% соответственно.

Реакции на йодконтрастные препараты встречались примерно с одинаковой частотой во всех группах: в 1-й — 0,95%; во 2-й — 1,96%; в 3-й — 3,5% (табл. 4).

При сравнении частоты встречаемости реакций на различные группы препаратов у пациентов трёх возрастных групп были выявлены достоверные различия только в категории иАПФ у пациентов пожилого и старческого возраста. Неблагоприятные реакции на иАПФ у пациентов пожилого и старческого возраста были отмечены в 15 (6%) случаях, у пациентов других возрастов — в 6 (2,3%) случаях. Различия показателей, оценённых с использованием критерия хи-квадрат Пирсона, были статистически



Рис. 3. Структура наиболее распространённых групп лекарственных средств, на которые возникали реакции лекарственной гиперчувствительности у всей выборки.

Примечание. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Fig. 3. Structure of the most frequently encountered groups of drugs in the whole sample, which caused hypersensitivity reactions

Note. НПВС — non-steroidal anti-inflammatory drugs; иАПФ — angiotensin converting enzyme inhibitors.

Таблица 4. Группы препаратов, на которые чаще всего возникали реакции лекарственной гиперчувствительности в трёх возрастных группах**Table 4. Groups of drugs, which caused the most frequent drug hypersensitivity reactions in three age groups**

Клинико-фармакологическая группа препарата	Частота встречаемости реакций лекарственной непереносимости		
	1-я группа <i>n</i> =105	2-я группа <i>n</i> =153	3-я группа <i>n</i> =257
Антибактериальные препараты, <i>n</i> (%)	21 (20)	30 (19,61)	48 (18,68)
Аминогликозиды, <i>n</i>	0	1	1
Амфениколы, <i>n</i>	0	0	5
Анасмиды, <i>n</i>	1	0	0
Макролиды, <i>n</i>	2	3	2
Нитрофураны, <i>n</i>	2	0	0
Пенициллины, <i>n</i>	9	15	24
Тетрациклины, <i>n</i>	0	1	5
Фторхинолоны, <i>n</i>	1	2	4
Цефалоспорины, <i>n</i>	6	8	6
Неуточнённый, <i>n</i>	0	0	1
НПВС, <i>n</i> (%)	13 (12,38)	19 (12,42)	26 (10,12)
Комбинированные НПВС, <i>n</i>	1	0	0
Местные НПВС, <i>n</i>	0	0	1
НПВС (преимущественно ЦОГ-2/селективный), <i>n</i>	2	7	6
НПВС (ЦОГ-1, 2 неселективный), <i>n</i>	10	10	17
Неуточнённый, <i>n</i>	0	2	2
Местные анестетики, <i>n</i> (%)	12 (11,43)	22 (14,38)	27 (10,51)
Амиды, <i>n</i>	9	11	10
Парааминогруппа, <i>n</i>	3	11	17
Анальгетики ненаркотические, <i>n</i> (%)	11 (10,48)	3 (1,96)	8 (3,11)
Комбинированные с парацетамолом, <i>n</i> (% от группы)	7	0	0
Метамизол натрия, <i>n</i>	4	2	7
Парацетамол, <i>n</i>	0	1	1
Витамины группы В, <i>n</i> (%)	7 (6,67)	13 (8,5)	21 (8,17)
Миорелаксанты, <i>n</i> (%)	1 (0,95)	8 (5,23)	3 (1,17)
Баклофен, <i>n</i>	0	0	1
Рокуроний, <i>n</i>	0	2	0
Суксаметония хлорид, <i>n</i>	0	1	0
Тизанидин, <i>n</i>	0	2	1
Толперизон, <i>n</i>	1	3	1
иАПФ, <i>n</i> (%)	1 (0,95)	4 (2,61)	15 (5,84)
Каптоприл, <i>n</i>	0	1	2
Лизиноприл, <i>n</i>	0	0	3
Периндоприл, <i>n</i>	1	2	3
Эналаприл, <i>n</i>	1	0	7
Неуточнённый, <i>n</i>	0	1	0
Йодконтрастные препараты, <i>n</i> (%)	6 (5,72)	8 (5,23)	9 (3,5)
Прочие, <i>n</i> (%)	33 (31,42)	46 (30,06)	100 (38,9)

Примечание. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства, ЦОГ — циклооксигеназа; иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Note. НПВС — Non-steroidal anti-inflammatory drugs; ЦОГ — cyclooxygenase; иАПФ — angiotensin converting enzyme inhibitors.

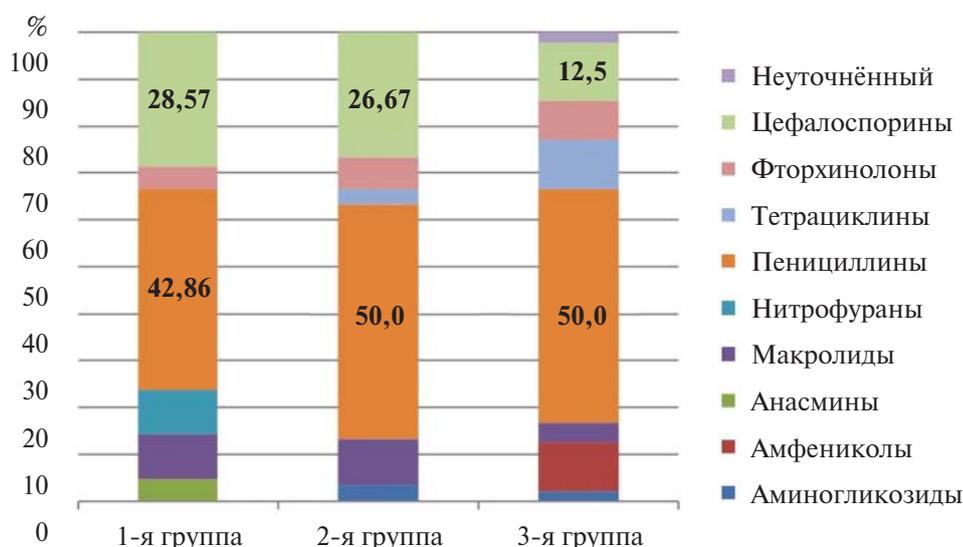


Рис. 4. Структура наиболее распространённых групп антибактериальных препаратов, на которые возникали реакции лекарственной гиперчувствительности у пациентов всех групп.

Fig. 4. Structure of clinical manifestations of drug intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors in all groups.

значимы ($p=0,044$). Вероятность развития реакций на иАПФ у пациентов пожилого и старческого возраста в 2,6 раза выше, чем у пациентов более молодого возраста (95% ДИ 0,998–6,847).

Антибактериальные препараты

Среди антибиотиков по частоте возникновения реакции лекарственной гиперчувствительности во всех возрастных группах лидирующие позиции заняли препараты пенициллинового ряда (в 1-й группе — 42,86%; во 2-й группе — 50%; в 3-й группе — 50% обследуемых) и цефалоспорины (в 1-й группе — 28,57%, во 2-й группе — 26,67%, в 3-й группе — 12,5% пациентов) (рис. 4; см. табл.4). Аналогичное распределение групп антибиотиков

отмечается у пациентов из общей выборки (пенициллины — 48,48%, цефалоспорины — 20,2%).

При сравнении клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности на антибиотики пенициллинового и цефалоспоринового ряда у пациентов всех возрастных групп достоверных различий не выявлено.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Для всей выборки частота возникновения неблагоприятных реакций на иАПФ составила 4,07% (табл. 5), из них большая часть (5,84%) достоверно значимо была выявлена у пациентов 3-й возрастной группы.

Таблица 5. Группы препаратов на которые чаще всего возникали неблагоприятные реакции во всей выборке

Table 5. Groups of drugs for which drug hypersensitivity reactions occurred most frequently in the whole sample

Клинико-фармакологическая группа препарата	Частота встречаемости реакций лекарственной гиперчувствительности
Антибиотики, n (%)	99 (19,9)
Местные анестетики, n (%)	61 (11,82)
НПВС, n (%)	58(11,24)
Витамины группы В, n (%)	41 (7,95)
Йодконтрастные препараты, n (%)	23 (4,46)
Анальгетики ненаркотические, n (%)	22 (4,26)
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, n (%)	21 (4,07)
Антигистаминные, n (%)	16 (3,1)
Макро- и микроэлементы, n (%)	13 (2,52)
Миорелаксанты, n (%)	12 (2,33)
Средства животного происхождения, n (%)	11 (2,13)
Прочие, n (%)	139 (26,94)

Примечание. НПВС — нестероидные противовоспалительные средства.

Note. НПВС — Non-steroidal anti-inflammatory drugs.

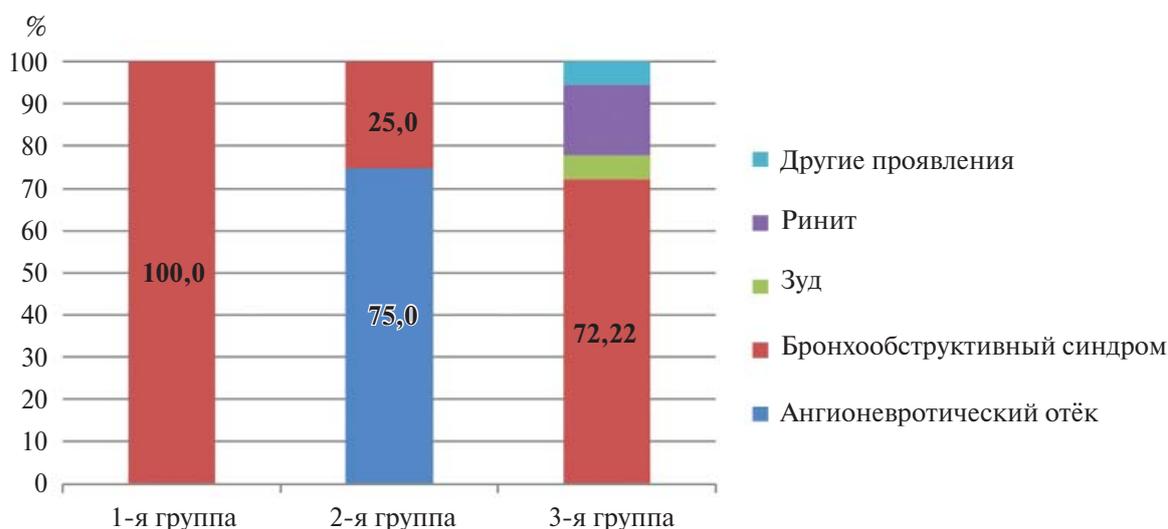


Рис. 5. Структура клинических проявлений неблагоприятных реакций на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в трёх возрастных группах.

Fig. 5. Structure of clinical manifestations of drug intolerance to angiotensin-converting enzyme inhibitors in three age groups.

При сравнении клинических проявлений реакций на иАПФ у пациентов всех групп достоверных различий не выявлено (рис. 5): 68% всех реакций на эту группу препаратов было представлено кашлем (побочное действие иАПФ). Ангиневротический отёк встречался у 3 пациентов 2-й группы (75%). Таких реакций, как крапивница, дерматит, анафилактический шок, не зафиксировано.

Соматическая патология и аллергия

Наличие соматической патологии трёх и более систем в совокупности с возрастом не показали достоверно значимой возможности увеличивать количество препаратов, на которые могут возникнуть реакции лекарственной гиперчувствительности; также этот критерий не усугублял клинические проявления лекарственной непереносимости: пациенты с анафилактическим шоком на лекарственное средство встречались как с соматической патологией трёх и более систем, так и при менее значимом коморбидном фоне. Наличие аллергопатологии как отдельно, так и в совокупности с соматической патологией трёх и более систем, как у пациентов более старшего, так и пациентов более младшего возраста также не показало клинически значимого усиления выраженности и количества реакций лекарственной непереносимости.

Дополнительные результаты исследования

Клинические проявления неблагоприятных реакций на лекарственные препараты

Клинические проявления реакций на лекарственные препараты во всех трёх группах чаще определялись в виде ангионевротического отёка (22,11%) и дерматита (20,03%). Остальные реакции встречались реже: другие проявления реакций на ле-

карственные препараты — 16,93%, крапивница — 14,68%, кашель и удушье — 10,54%, анафилактический шок — 11,92%, зуд — 2,07%, ринит — 1,73% (рис. 6; см. табл. 3).

Лекарственные препараты

Всего было выявлено 515 препаратов, на которые возникали неблагоприятные реакции. Далее мы распределили их согласно клинико-фармакологической классификации на 33 группы. Из них нами были отобраны 11 групп (по убыванию частоты встречаемости): антибиотики (19,19%), местные анестетики (11,82%), нестероидные противовоспалительные средства (11,24%), витамины группы В (7,95%), препараты йода (4,46%), иАПФ (4,07%), антигистаминные (3,1%), макро- и микроэлементы (2,52%), миорелаксанты (2,33%), средства животного происхождения (2,13%). К прочим (26,94%) мы отнесли препараты, частота встречаемости реакций на которые была менее 2% (см. табл. 5; рис. 3).

Антибактериальные препараты

Из клинических проявлений лекарственной гиперчувствительности на антибактериальные препараты в общей выборке чаще всего встречались реакции в виде дерматита (31,4%) и ангионевротического отёка (23,14%), проявления в виде ринита не зафиксированы.

Из наиболее распространённых реакций гиперчувствительности на пенициллины в общей выборке были выявлены дерматит (36,21%), ангионевротический отёк (20,69%) и крапивница (20,69%). Реакции гиперчувствительности на цефалоспорины отличались и проявлялись анафилактическим шоком (40%), ангионевротическим отёком (28%) и крапивницей (12%).

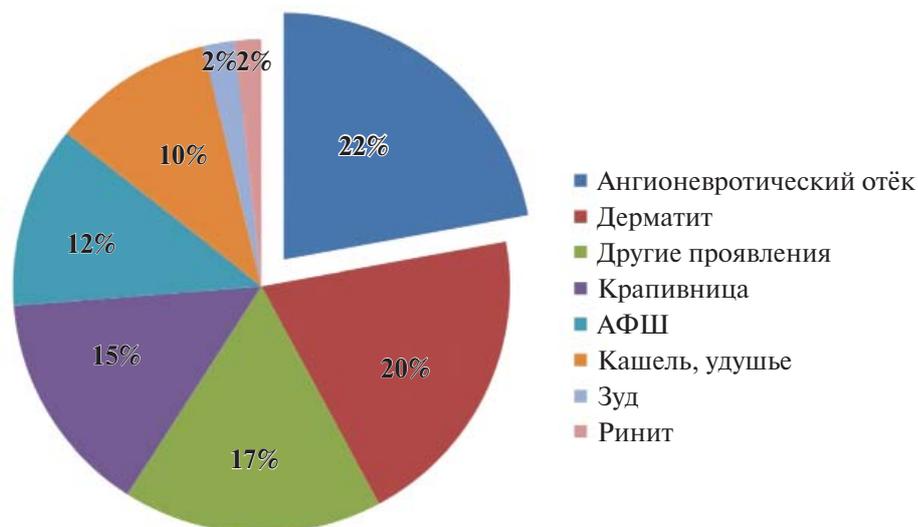


Рис. 6. Общая структура клинических проявлений реакций на лекарственные препараты.

Примечание. АФШ — анафилактический шок. В диаграмму не включена реакция в виде кашля на ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента.

Fig. 6. The overall structure of clinical manifestations of drug reactions;

Note. АФШ — anaphylactic shock. This diagram does not include cough on angiotensin-converting enzyme inhibitors.

Нежелательные явления

В ходе исследования нежелательных явлений не было.

Обсуждение

Резюме основного результата исследования

Возраст пациента не оказывает влияния на возможность возникновения реакций на определённые группы препаратов (исключением стали иАПФ, что, скорее всего, обусловлено более высокой частотой назначения антигипертензивной терапии у пациентов данной возрастной группы). С возрастом и коморбидным фоном не связано усугубление клинических проявлений и возникновение полипрагмазии. Корреляционная зависимость между возрастом и не угрожающими жизни клиническими проявлениями лекарственной гиперчувствительности свидетельствует об отсутствии достоверного влияния возраста на возможность развития анафилактического шока или ангионевротического отёка.

Высокий процент выявленных реакций на местные анестетики связан в большей степени с вазовагальными реакциями (33,87% человек отмечали реакции в виде обморока или предобморочного состояния), нежели с реакциями гиперчувствительности.

Большая часть реакций, в виде анафилактического шока не была подтверждена документально, и пациент мог неправильно интерпретировать возникшее состояние, что могло отразиться на результатах.

Ограничения исследования

Данные фармако-аллергологического анамнеза указывались только на основании информации, полученной от пациента и, возможно, ранее выставленного в другом ЛПУ диагноза лекарственной гиперчувствительности. При планировании и проведении исследования размер выборки для достижения требуемой статистической мощности результатов не рассчитывался. В связи с этим полученная в ходе исследования выборка участников не может считаться в достаточной степени репрезентативной, что не позволяет экстраполировать полученные результаты и их интерпретацию (выводов) на генеральную совокупность аналогичных пациентов за пределами исследования.

Заключение

Влияние возраста как фактора риска развития лекарственной гиперчувствительности изучено недостаточно хорошо. По нашим данным, у всех пациентов независимо от возраста неблагоприятные реакции встречались примерно с одинаковой частотой на антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, местные анестетики, витамины группы В, ненаркотические анальгетики, что свидетельствует об отсутствии влияния возраста на риск возникновения реакций на определённые группы препаратов. Выявленные достоверные различия по иАПФ связаны с высокой частотой и длительностью их назначения у людей пожилого и старческого возраста. Пожилые пациенты имеют также некоторые особенности клинических проявлений неблагоприятных реакций на лекарственные

средства, что может быть связано с наличием сочетанных коморбидных состояний и особенностями их терапевтической коррекции. Такие пациенты требуют более пристального внимания со стороны врачей первичного звена при назначении терапии с целью исключения возможных перекрёстных эффектов ряда препаратов.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Competing interests. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Вклад авторов. О.А. Рычкова — концепция и дизайн исследования; А.В. Браун, М.А. Нестерова — сбор и обработка материалов; М.А. Грахова, А.С. Сагитова — сбор материалов, анализ полученных данных, написание текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Authors' contribution. O.A. Rychkova — concept and design of the study; A.V. Brown, M.A. Nesterova — collection and processing of materials; M.A. Grakhova, A.S. Sagitova — collection of materials, analysis of obtained data and drafting. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: Национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 634 с.
2. Montanez M.I., Mayorga C., Bogas G., et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis // *Front Immunol.* 2017. Vol. 8. P. 614. doi: 10.3389/fimmu.2017.00614
3. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy // *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009. Vol. 29, N 3. P. 405–418. doi: 10.1016/j.iac.2009.04.005
4. Rawlins M.D., Thompson J.W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: *Textbook of adverse drug reactions.* Davies D.M., editor. Oxford: Oxford University Press; 1991. P. 18–45.

5. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей / под ред. Р.М. Хаитова. Москва: Фармарус Принт Медиа, 2012. 126 с.
6. Булгакова В.А., Елисеева Т.И., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е. Особенности развития, диагностика, лечение и профилактика аллергических реакций на лекарства // *Российский педиатрический журнал.* 2019. Т. 22, № 1. С. 42–50. doi: 10.18821/1560-9561-2019-22-1-42-50
7. Khan D.A., Solensky R. Drug allergy // *J Allergy Clin Immunol.* 2010. Vol. 125, N 2, Suppl 2. P. 126–137. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.028
8. Мясникова Т.Н., Романова Т.С., Хлудова Л.Г., Латышева Т.В. Диагностика лекарственной аллергии: современный взгляд на проблему // *ПМЖ.* 2018. № 8. С. 28–32.
9. Koransky R., Ferastraoaru D., Jerschow E. Single nonsteroidal anti-inflammatory drug induced serum sickness-like reaction to naproxen in a patient able to tolerate both aspirin and ibuprofen // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016. Vol. 4, N 1. P. 160–161. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.019
10. Torres M.J., Adkinson N.F., Caubet J.C., et al. Controversies in drug allergy: beta-lactam hypersensitivity testing // *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7, N 1. P. 40–45. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.051
11. Castellazzi M.L., Esposito S., Claut L.E., et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DR ESS) syndrome in two young children: the importance of an early diagnosis // *Ital J Pediatr.* 2018. Vol. 44, N 1. P. 93. doi: 10.1186/s13052-018-0535-4
12. Clark S., Wei W., Rudders S.A., Camargo C.A. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals // *J Allergy Clin Immunol.* 2014. Vol. 134, N 5. P. 1125–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.018
13. Brown S.G., Stone S.F., Fatovich D.M., et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity // *J Allergy Clin Immunol.* 2013. Vol. 132, N 5. P. 1141–1149. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.015
14. Cavkaytar O., Karaatmaca B., Cetinkaya P.G., et al. Characteristics of drug-induced anaphylaxis in children and adolescents // *Allergy Asthma Proceedings.* 2017. Vol. 38, N 5. P. 56–63. doi: 10.2500/aap.2017.38.4064
15. Oussalah A., Mayorga C., Blanca M., et al. Task force 'Genetic predictors of drug hypersensitivity' of the European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAAC I. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review // *Allergy.* 2016. Vol. 71, N 4. P. 443–462. doi: 10.1111/all.12821

REFERENCES

1. Khaitov RM, Ilyina NI, editors. *Allergology and immunology: national guidelines.* Moscow: GEOTAR-Media; 2012. 634 p. (In Russ).
2. Montanez MI, Mayorga C, Bogas G, et al. Epidemiology, mechanisms, and diagnosis of drug-induced anaphylaxis. *Front Immunol.* 2017;(8):614. doi: 10.3389/fimmu.2017.00614
3. Schnyder B. Approach to the patient with drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2009;29(3):405–418. doi: 10.1016/j.iac.2009.04.005
4. Rawlins MD, Thompson JW. Mechanisms of adverse drug reactions. In: *Textbook of adverse drug reactions.* Davies D.M., editor. Oxford: Oxford University Press; 1991.

5. Khaitov RM, editor. Drug allergy: guidelines for physicians. Moscow: Farmarus Print Media; 2012. 126 p. (In Russ).
6. Bulgakova VA, Eliseeva TI, Balabolkin II, Smirnov IE Mechanisms of development, opportunities for diagnostics, treatment, and prevention of allergic responses to drugs (review). *Russian Pediatric Journal*. 2019;22(1):42–50. (In Russ). doi: 10.18821/1560-9561-2018-22-1-42-50
7. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2):126–137. doi: 10.1016/j.jaci.2009.10.028
8. Myasnikova TN, Romanova TS, Khludova LG, Latysheva TV. Diagnosis of drug allergy: a current view of the problem. *RMJ*. 2018;(8):28–32. (In Russ).
9. Koransky R, Ferastraoaru D, Jerschow E. Single nonsteroidal anti-inflammatory drug induced serum sickness-like reaction to naproxen in a patient able to tolerate both aspirin and ibuprofen. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(1):160–161. doi: 10.1016/j.jaip.2015.07.019
10. Torres MJ, Adkinson NF, Caubet JC, et al. Controversies in drug allergy: beta-lactam hypersensitivity testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(1):40–45. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.051
11. Castellazzi ML, Esposito S, Claut LE, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in two young children: the importance of an early diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2018;44(1):93. doi: 10.1186/s13052-018-0535-4
12. Clark S, Wei W, Rudders SA, Camargo CA. Risk factors for severe anaphylaxis in patients receiving anaphylaxis treatment in US emergency departments and hospitals. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(5):1125–1130. doi: 10.1016/j.jaci.2014.05.018
13. Brown SG, Stone SF, Fatovich DM, et al. Anaphylaxis: clinical patterns, mediator release, and severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(5):1141–1149. doi: 10.1016/j.jaci.2013.06.015
14. Cavkaytar O, Karaatmaca B, Cetinkaya PG, et al. Characteristics of drug-induced anaphylaxis in children and adolescents. *Allergy Asthma Proceedings*. 2017;38(5):56–63. doi: 10.2500/aap.2017.38.4064
15. Oussalah A, Mayorga C, Blanca M, et al. Task force “Genetic predictors of drug hypersensitivity” of the European Network on Drug Allergy (ENDA) of EAAC I. Genetic variants associated with drugs-induced immediate hypersensitivity reactions: a PRISMA-compliant systematic review. *Allergy*. 2016;71(4):443–462. doi: 10.1111/all.12821

ОБ АВТОРАХ

Автор, ответственный за переписку:

Грахова Мария Андреевна;

адрес: Россия, 625023, Тюмень, ул. Котовского, д. 55;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1657-0695>;

eLibrary SPIN: 3567-8379;

e-mail: mari.grahova@yandex.ru

Соавторы:

Рычкова Ольга Александровна, д.м.н., профессор;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2566-5370>;

eLibrary SPIN: 1382-1555; e-mail: richkovaoa@mail.ru

Сагитова Альмира Самигулловна, к.м.н.;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6741-8458>;

eLibrary SPIN: 8210-5726; e-mail: ya.al.sagitowa@yandex.ru

Браун Анастасия Викторовна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5909-2048>;

eLibrary SPIN: 8332-6947;

e-mail: badulina_anastasiya@mail.ru

Нестерова Мария Александровна;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-6213>;

eLibrary SPIN: 2103-4460;

e-mail: maria.nesterova72@yandex.ru

AUTHORS' INFO

Corresponding author:

Maria A. Grakhova, MD;

address: 55 Kotovskogo, 625023 Tyumen, Russia;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-1657-0695>;

eLibrary SPIN: 3567-8379;

e-mail: mari.grahova@yandex.ru

Co-authors:

Olga A. Rychkova, MD, Dr. Sci. (Med.), Professor;

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-2566-5370>;

eLibrary SPIN: 1382-1555; e-mail: richkovaoa@mail.ru

Almira S. Sagitova, MD, Cand. Sci. (Med.);

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6741-8458>;

eLibrary SPIN: 8210-5726; e-mail: ya.al.sagitowa@yandex.ru

Anastasia V. Braun, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5909-2048>;

eLibrary SPIN: 8332-6947;

e-mail: badulina_anastasiya@mail.ru

Maria A. Nesterova, MD;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-6213>;

eLibrary SPIN: 2103-4460;

e-mail: maria.nesterova72@yandex.ru