

УДК 378.14:615.065:616-056.3

DOI 10.11603/me.2414-5998.2020.3.11450

**К. А. Посохова<sup>1</sup>**ORCID <https://orcid.org/0000-0002-2696-5738>

ResearcherID B-5129-2016

Scopus Author ID 6602642670

**О. М. Олещук<sup>1</sup>**ORCID <https://orcid.org/0000-0002-1491-1935>

ResearcherID B-5744-2016

Scopus Author ID 55834836500

**О. О. Шевчук<sup>1</sup>**ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2473-6381>

ResearcherID B-5259-2016

Scopus Author ID 55915913100

**Л. М. Матюк<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України<sup>2</sup>Департамент охорони здоров'я Тернопільської ОДА

## АКТУАЛЬНІСТЬ НАВЧАЛЬНОЇ ІНФОРМАЦІЇ ПРО РИЗИК АЛЕРГІЧНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ВИКОРИСТАННІ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**К. А. Posokhova<sup>1</sup>, О. М. Oleshchuk<sup>1</sup>, О. О. Shevchuk<sup>1</sup>, L. M. Matiuk<sup>2</sup>**<sup>1</sup>*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*<sup>2</sup>*Department of Health of Ternopil Regional State Administration*

### RELEVANCE OF EDUCATIONAL INFORMATION ABOUT THE RISK OF DRUG ALLERGIC REACTIONS

**Анотація.** Зростання в сучасних умовах рівня захворюваності людей тягне за собою неухильний прогрес у використанні лікарських засобів. Проте шкода, яку вони можуть принести, нерідко переважає користь від їх застосування. Загальносвітова тенденція – збільшення рівня сенсibilізації людей до різноманітних факторів, у тому числі до ліків. Лівову частку серед усіх побічних реакцій лікарських засобів, що реєструються в закладах охорони здоров'я в Україні, становлять алергічні реакції, або реакції гіперчутливості. Їх може спровокувати будь-який лікарський препарат, навіть якщо раніше хворий його не використовував. Небезпека даного ускладнення значно зростає при ігноруванні факту можливої перехресної алергії. Саме тому інформація про високу ймовірність останньої при використанні ліків у сенсibilізованих пацієнтів є важливим компонентом викладання фармакології студентам. У статті висвітлюються питання небезпечності проявів і частоти перехресної алергії при застосуванні антибіотиків бета-лактамної групи, сульфаніламідних препаратів, нітрофуранів. Дається перелік міжнародних назв препаратів вказаних груп, зареєстрованих в Україні. Наголошується на важливості ефективного попередження алергічних реакцій на ліки у всіх випадках їх застосування. Для цього необхідно ретельно збирати фармакологічний анамнез, з'ясувати, чи були в пацієнта алергічні реакції на інші речовини, у тому числі на харчові продукти, чи не хворіє він на якісь алергічні захворювання. Слід з обережністю призначати комбіновані препарати, перевіряти хімічну структуру їх компонентів. У сумнівних випадках важливо проводити *in vitro* та *in vivo* діагностичні тести. Формування у студентів навички обережного ставлення до використання ліків сприятиме ефективному попередженню негативних наслідків фармакотерапії, зокрема алергічних реакцій.

**Ключові слова:** ліки; алергічні реакції; перехресна алергія.

**Abstract.** Increased morbidity worldwide causes the raising of drug consumption. Unfortunately, the risks sometimes could prevail the benefits. The known tendency today is the increasing to drug sensitivity. Allergic reactions or drug hypersensitivity are the most common drugs effects which are registered at hospitals and ambulatories of Ukraine. It could be provoked by any drug, even if patient never took it earlier. Risks are much higher in case of ignoring the possible cross-reactivity reactions. That is why the information about risks of allergic reactions in highly-sensitive people is extremely important in teaching the pharmacology. The questions of clinical signs and frequency of cases of drug allergic reactions to beta-lactam antibiotics, sulfonamides, nitrofurans are highlighted in the article. You will find international names of drugs which are registered in Ukraine. The ways of prevention of allergic reactions are pointed. It is important to collect the pharmacological anamnesis, to find out the information about food allergies, allergic diseases for each patient.

© К. А. Посохова, О. М. Олещук, О. О. Шевчук, Л. М. Матюк

Combined drug should be prescribed with cautions and after checking its components' chemical structure. It is important to make diagnostic *in vitro* and *in vivo* tests if you have any doubts. Alertness of students in prescribing drugs is an essential skill which could effectively prevent negative outcomes of pharmacotherapy, especially drug allergic reactions.

**Key words:** medicines; allergic reactions; cross-allergic reactions.

**Вступ.** У наш час відмічається прогресуюче зростання рівня захворюваності на цукровий діабет, серцево-судинні, онкологічні, інфекційні хвороби тощо. Відповідно, зростає частота використання лікарських засобів. Проте шкода, яку вони можуть принести, нерідко переважає користь від їх застосування. Відповідно до світової статистики, побічні реакції лікарських засобів (ПР ЛЗ) розвиваються у 10–40 % пацієнтів. У 5 % випадків вони є причиною госпіталізації, у 3 % – приводом для проведення інтенсивної терапії, у 12 % призводять до суттєвого збільшення терміну перебування хворих у стаціонарі, в 1 % пацієнтів виникають найтяжчі форми ПР, які можуть бути причиною летальних наслідків [3].

**Мета статті** – обґрунтування важливості навчальної інформації про перехресні алергічні реакції при використанні лікарських засобів.

**Теоретична частина.** Левову частку серед усіх ПР ЛЗ становлять алергічні реакції (АР), або реакції гіперчутливості, частота яких в Україні сягає понад 30 % всіх випадків ПР ЛЗ. У 20 % здорових осіб наявна сенсibiliзація (підвищена чутливість) до ліків. В осіб, які довгий час приймають ліки, частота алергії на медикаменти становить 15 %. У медичних та фармацевтичних працівників, які регулярно контактують з різними ліками, вона перевищує 30 % [8]. Проте АР на ЛЗ нерідко спостерігаються вже при першому їх призначенні, незалежно від того, відмічалась чи ні гіперчутливість на засоби відповідної групи в минулому. Більше того, будь-який лікарський препарат, навіть якщо раніше хворий його не використовував, може спровокувати розвиток АР, небезпечність виникнення якої значно зростає при ігноруванні факту можливої перехресної алергії.

Перехресні АР – це АР на агенти, які мають спільні антигенні детермінанти, простіше – мають подібну структуру. Разом з тим, призначаючи різні препарати, лікарі не завжди цікавляться особливостями їх хімічної будови, хоча така інформація завжди відображена в інструкціях до застосування ліків. Симптоматика перехресних АР не відрізняється від проявів алергії, спричиненої первинним агентом, але при повторному контакті з алергеном їх важкість прогресивно наростає, аж до таких

смертельно небезпечних форм, як анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, токсичний епідермальний некроліз.

Починаючи з 40-х років минулого століття і до сьогодні, група бета-лактамних антибіотиків, до якої належать всі пеніциліни (біо- та напівсинтетичні, в тому числі інгібіторозахищені), всі цефалоспори (п'ятьох поколінь, у тому числі інгібіторозахищені), монобактами, карбапенемами (тієнаміцини), залишається однією з найбільш уживаних груп антибактеріальних препаратів. Зважаючи на те, що всі вони мають спільну частину молекули – бета-лактамне кільце, між ними можуть спостерігатися перехресні АР. Серед усіх бета-лактамних антибіотиків АР найчастіше викликають біосинтетичні пеніциліни (бензилпеніцилін, бензатин-бензилпеніцилін, біцилін-5, феноксиметилпеніцилін тощо) – у 10–15 % випадків їх застосування. Пацієнти з алергією на біосинтетичні пеніциліни у понад 25 % випадків реагують розвитком АР при призначенні напівсинтетичних амінопеніцилінів (ампіциліну, амоксициліну, амоксицилін/клавуланату, ампіцилін/сульбактаму тощо) [1]. За наявності АР на пеніциліни перехресна реакція на цефалоспори розвивається у 3–18 % пацієнтів. Відомо, що виникнення перехресних АР спостерігається переважно при застосуванні цефалоспоринові I покоління (10–15 % призначень) [10]. Тоді як для цефалоспоринові II–IV поколінь їх частота не перевищує 1–3 %. Незважаючи на такий оптимістичний висновок, треба орієнтувати студентів на необхідність критичного ставлення до нього, оскільки впродовж останніх десятиліть алергізованість населення прогресивно зростає.

За даними літератури [2, 12], у пацієнтів з гіперчутливістю на пеніциліни призначення карбапенемів-тієнаміцинів та азтреонаму провокує виникнення перехресних АР, відповідно, в 1–2 % і 2 % випадків. Водночас повідомляється про 50 % ризик перехресної алергії при застосуванні іміпенему.

Ще одна група антибактеріальних препаратів, для яких є типовим розвиток перехресних АР, – сульфаніламідні засоби. Їх роль у наш час, незважаючи на значну токсичність, не зменшується. Це зв'язано з прогресивним наростанням резистентності мікроорганізмів до антибіотиків. Також з тим, що у дея-

ких випадках ці препарати є високоефективними, зокрема при пневмоцистній пневмонії у хворих на СНІД. Всі антибактеріальні сульфаніламідні препарати можуть бути небезпечними внаслідок розвитку перехресної гіперчутливості при призначенні пацієнтам, у яких була в минулому АР на будь-який препарат цієї групи. Це стосується не лише котримоксазолу (в Україні зареєстрований під такими торговельними назвами: Бактисептол-Здоров'я, Бактрим®, Бебітрим дитяча суспензія, Бі-септ-Фармак®, Бі-Тол, Бісептол, Ориприм, Суметролім®, Трисептол), але й уросульфану, сульфадимезину, етазолу, сульфадіазину, сульфаметоксазолу, сульфаметролу, сульфадиметоксину, сульфапіридазину, сульфалену, сульфатону, сульфадоксину, фталазолу, фтазину, сульфацил-натрію, мафеніду, месалазину, комбінованих засобів, які містять сульфаніламідний компонент, – салазосульфапіридину (сульфасалазину), салазопіридазину, салазодиметоксину, стрептонітолу, стрептоуразолу, нітациду, інгаліпту, сульфазину срібла, сульфадіазину срібла, сульфатіазолу срібла, фансидару тощо.

При наявності гіперчутливості до сульфаніламідних препаратів перехресна АР також може виникати при призначенні місцевоанестезуючих засобів з групи похідних параамінобензойної кислоти (прокаїну – новокаїну, тетракаїну – дикаїну, бензокаїну – анестезину), протиаритмічного препарату новокаїнамідну (прокаїнамідну) та деяких комбінованих засобів, зокрема анестезиномісних препаратів (меновазину, павестезину, спедіану, фастину, альмагелю А, генферону, ампровізолу, анестезолу, анбіталу, беластезину, гепаринової мазі, гібітану) та новокаїномісних засобів (солутану, геровіталу НЗ, сульфокамфокаїну, меновазину).

У пацієнтів, які мають гіперчутливість до антибактеріальних сульфаніламідів, також протипоказане застосування дапсону (препарату для лікування лепри, герпетиформного дерматиту Дюринга), антиретровірусних ампренавіру та фосампренавіру, оскільки вони мають спільну антигенну детермінанту – сульфамідну групу [11]. Водночас у хворих з алергією на антибактеріальні сульфонаміди виникнення перехресних АР при застосуванні інших, не антибактеріальних, сульфопохідних (протидабетичних – похідних сульфонілсечовини, тіазидових, тіазидоподібних, петлевих діуретиків, місцевих анестетиків групи амідів, целекоксибу, соталолу, суматриптану, наратриптану) малоімовірно, якщо останні не містять ариламінової групи [5, 9].

Перехресна алергія також спостерігається між препаратами – похідними нітрофурану, до яких належать: фурацилін, фурациліномісні комбіновані засоби (фастин, фурапласт, ліфузол, клефурин, альгіпор), фуразолідон, фуразолін, фурадонін (нітрофурантоїн), фурагін, фурамаг, ентерофурил (ніфуроксазид), фурасол (фуразидин), макмірор (ніфурател).

Таким чином, виходячи з вищенаведеного короткого переліку можливих ситуацій, коли можуть виникати реакції гіперчутливості, зрозуміло, що студенти повинні усвідомити, що у всіх випадках застосування ЛЗ необхідно враховувати високу ймовірність виникнення АР, у тому числі перехресних, і вміти їх ефективно попереджувати. Для цього лікареві необхідно ретельно і повно збирати фармакологічний анамнез, зокрема з'ясовувати, чи не хворіє пацієнт на якісь алергічні захворювання, чи були в нього АР на ЛЗ, на інші речовини, в тому числі на харчові продукти. Слід з обережністю призначати комбіновані засоби і завжди попередньо перевіряти хімічну структуру їх компонентів. За необхідності можливе проведення *in vitro* та *in vivo* діагностичних тестів [4]. Слід попереджувати хворих людей про необхідність обережного ставлення до прийому медикаментів, особливо безрецептурних. Лікарі повинні усвідомлювати, що пацієнти, які мали в анамнезі АР на будь-який лікарський препарат, знаходяться у групі підвищеного ризику виникнення ПР ЛЗ алергічного генезу. Важливою також є об'єктивна оцінка частоти і спектра АР, які медичні/фармацевтичні працівники виявляють у процесі регулярного здійснення ними фармаконагляду [6, 7].

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** 1. Висвітлення питань розвитку реакцій гіперчутливості при застосуванні лікарських засобів є важливою складовою навчального процесу.

2. Студентам необхідно подавати інформацію про високий ризик виникнення перехресних алергічних реакцій на лікарські засоби з подібною хімічною будовою.

3. В сучасних умовах зростання сенсibilізації населення до різноманітних чинників, зокрема до лікарських препаратів, важливим є оволодіння студентами методами ефективної профілактики алергічних реакцій.

Регулярне і наполегливе формування у студентів медичного і фармацевтичного факультетів навички обережного ставлення до використання ліків сприятиме попередженню негативних наслідків фармакотерапії, в тому числі алергічних реакцій.

## Список літератури

1. Андреева И. В. Аллергические реакции на антибиотики / И. В. Андреева, О. У. Стецюк // *Клин. фармакология и терапия*. – 2013. – № 2 (22). – С. 5–10.
2. Демчук А. В. Алергія на антибіотики: міфи та реалії / А. В. Демчук // *Астма та алергія*. – 2015. – № 1. – С. 31–38.
3. Зайков С. В. Лікарська алергія при анестезіологічних втручаннях / С. В. Зайков, Е. М. Дмитрієва // *Новости медицины и фармации*. – 2010. – № 11-12 (331-332).
4. Лусс Л. В. Проблемы диагностики и профилактики лекарственной аллергии к местным анестетикам / Л. В. Лусс // *Аллергология, иммунология, пульмонология*. – 2009. – № 3 (35). – С. 32–36.
5. Посохова К. А. Перехресні алергічні реакції на сульфопохідні: міфи і реалії / К. А. Посохова // *Раціональна фармакотерапія*. – 2016. – № 1 (38). – С. 13–19.
6. Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 р. № 996.
7. Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до

медичного застосування : наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 р. № 898.

8. Пухлик Б. М. Аллергические перекрестки / Б. М. Пухлик // *Новости медицины и фармации*. – 2010. – № 21 (349).

9. Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamidenon antibiotics / B. L. Strom, R. Schinnar, A. J. Apter [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – P. 1628–1635.

10. Klauw M. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994) and review of the literature / M. Klauw, J. Wilson, B. Stricker // *Clin. Exp. Allergy*. – 1996. – Vol. 26. – P. 1355–1363.

11. Ponka D. Approach to managing patients with sulfaallergy / D. Ponka // *Can. Fam. Physician*. – 2006. – Vol. 52 (11). – P. 1434–1438.

12. Prematta T. Physician approaches to beta-lactamase in patients with penicillin hypersensitivity / T. Prematta, S. Shah, F. T. Ishmael // *Allergy Asthma Proc.* – 2012. – Vol. 33 (2). – P. 145–151.

## References

1. Andreeva, I.V., & Stecyuk, O.U. (2013). Allergicheskie reaktsii na antibiotiki [Allergic reactions to antibiotics]. *Klin. farmakologiya i terapiya – Clin. Pharmacology and Therapy*, 2 (22), 5-10 [in Russian].
2. Demchuk, A.V. (2015). Alerhiia na antybiotyky: mify tareapii [Allergy to antibiotics: myths and realities]. *Astma ta alerhiia – Asthma and Allergies*, 1, 31-38 [in Ukrainian].
3. Zaikov, S.V., & Dmitrieva, E.M. (2010). Likarska alerhiia pry anesteziolohichnykh vtruchanniakh [Drug allergy during anesthesia]. *Novosti meditsyny i farmatsii – Medicine and Pharmacy News*, 11-12 (331-332) [in Ukrainian].
4. Luss, L.V. (2009). Problemy diagnostiki i profilaktiki lekarstvennoy allergii k mestnym anestetikam [Problems of diagnosis and prevention of drug allergy to local anesthetics]. *Allergologiya, immunologiya, pulmonologiya – Allergology, Immunology, Pulmonology*, 3 (35), 32-36 [in Russian].
5. Posohova, K.A. (2016). Perehresni alerhichni reaktsii na sulfopohidni: mify i realii [Cross-allergic reactions to sulfoderivatives: myths and realities]. *Ratsionalna farmakoterapiia – Rational Pharmacotherapy*, 1 (38), 13-19 [in Ukrainian].
6. *The Order of the Ministry of Health of Ukraine of September 26, 2016 No.996* “On introduction of changes

to some Orders of the Ministry of Health of Ukraine” [in Ukrainian].

7. *The Order of the Ministry of Health of Ukraine of December 27, 2006 No. 898* “About Approval of Procedure for Surveillance over Adverse Reactions to Medicinal Products Permitted for Medical Use” [in Ukrainian].

8. Puhlik, B.M. (2010). Allergicheskie perekrestki [Allergic crossroads]. *Novosti meditsyny i farmatsii – News of Medicine and Pharmacy*, 21 (349) [in Russian].

9. Strom, B.L., Schinnar, R., Apter, A.J., Margolis, D.J., Lautenbach, E., Hennessy, S., Bilker, W.B., & Pettitt, D. (2003). Absence of cross-reactivity between sulfonamide antibiotics and sulfonamide nonantibiotics. *N. Engl. J. Med.*, 349, 1628-1635.

10. Klauw, M., Wilson, J., & Stricker, B. (1996). Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in the Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin. Exp. Allergy*, 26, 1355-1363.

11. Ponka, D. (2006). Approach to managing patients with sulfaallergy. *Can. Fam. Physician*, 52 (11), 1434-1438.

12. Prematta, T., Shah, S., & Ishmael, F.T. (2012). Physician approaches to beta-lactamase in patients with penicillin hypersensitivity. *Allergy Asthma Proc.*, 33 (2), 145-151.

Отримано 03.06.20  
Рекомендовано 08.06.20

Електронна адреса для листування: posokhova@tdmu.edu.ua