УДК 615.065

ИЗУЧЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННО-ИНДУЦИРОВАННЫХ КОЖНЫХ РЕАКЦИЙ НА ОСНОВАНИИ АНАЛИЗА КАРТ-ИЗВЕЩЕНИЙ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ В РЕСПУБЛИКЕ КРЫМ ЗА 2009-2016 ГГ.

А.В. Матвеев^{1,2}, А.Е. Крашенинников¹, Е.А. Егорова², Е.И. Коняева²

¹ Автономная некоммерческая организация «Национальный научный центр фармаконадзора»
127051, Российская Федерация, Москва, ул. Малая Сухаревская площадь, д. 2, корп. 2

² Медицинская академия им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского»
295051, Российская Федерация, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7

E-mail: elena212007@rambler.ru

Поступила в редакцию: 09.01.2019

Принята к печати: 08.02.2019

Реакции лекарственной гиперчувствительности (РЛГ) являются одними из наиболее важных проблем, возникающих при применении лекарственных препаратов. Встречаемость подобных реакций в популяции составляет не менее 7% и имеет тенденцию к постоянному росту. Наиболее частыми проявлениями РЛГ являются лекарственно-индуцированные поражения кожи. **Целью настоящего исследования** явилось изучение и анализ случаев развития кожных лекарственных реакций (КЛР) на основании карт-извещений о нежелательных реакциях (НР) лекарственных средств (ЛС), зарегистрированных в Республике Крым за 2009–2016 гг. **Материалы и методы.** В работе были использованы данные карт-извещений о НР ЛС, зарегистрированных в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2009–2016 гг. При проведении анализа карт-извещений было отобрано 2698 случаев развития КЛР, возникающих в ответ на применение у пациентов лекарственных препаратов. Изучение частоты встречаемости КЛР при применении различных групп ЛС проводилось с учетом кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ). **Результаты.** Развитие кожных лекарственных реакций наиболее часто было связано с применением противомикробных средств для внутреннего применения, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), препаратов для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта и средств, влияющих на нервную систему. Среди клинических проявлений кожных лекарственных реакций преобладали генерализованные и локализованные сыпи, значительно реже у пациентов наблюдались зуд и гиперемия кожных покровов. Анализ возрастных категорий показал, что наиболее часто лекарственно-индуцированные реакции возникали у детей с рождения до 3 лет, а также в возрастной группе пациентов от 46 до 60 лет. Выявленными в ходе проведения анализа факторами риска развития КЛР были женский пол, ранний детский и пожилой возраст, а также наличие у пациентов отягощенного лекарственного аллергологического анамнеза. **Заключение.** Реакции лекарственной гиперчувствительности создают определенные трудности в клинической практике, связанные с их диагностикой, лечением и профилактикой, а также могут представлять собой угрозу здоровью и жизни пациентов. В связи с чем, изучение таких НР является важнейшей задачей практического здравоохранения и требует непосредственного участия врачей всех специальностей.

Ключевые слова: лекарственные средства, нежелательные реакции, лекарственная гиперчувствительность, лекарственные поражения кожи

Для цитирования: А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева. Изучение лекарственно-индуцированных кожных реакций на основании анализа карт-извещений о нежелательных реакциях лекарственных средств в Республике Крым за 2009–2016 гг. *Фармация и фармакология*. 2019;7(1): 32–41. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-1-32-41

© А.В. Матвеев, А.Е. Крашенинников, Е.А. Егорова, Е.И. Коняева, 2019

For citation: A.V. Matveev, A.E. Krashennnikov, E.A. Egorova, E.I. Konyaeva. Investigation of medically induced skin reactions based on the analysis of reports of adverse drug reactions in the Republic of Crimea (from 2009 to 2016). *Pharmacy & Pharmacology*. 2019;7(1): 32–41. DOI:10.19163/2307-9266-2019-7-1-32-41

INVESTIGATION OF MEDICALLY INDUCED SKIN REACTIONS BASED ON THE ANALYSIS OF REPORTS OF ADVERSE DRUG REACTIONS IN THE REPUBLIC OF CRIMEA (FROM 2009 TO 2016)

A.V. Matveev^{1,2}, A.E. Krashennikov¹, E.A. Egorova², E.I. Konyaeva²

¹ National Pharmacovigilance Research Center

2/2, Malaya Sukhrevskaya Str., Moscow, Russian Federation, 127051

² Medical Academy n. a. S.I. Georgievsky of Vernadskiy CFU

5/7, Lenin Boulevard, Simferopol, Russian Federation, 295051

E-mail: elena212007@rambler.ru

Received: 09.01.2019

Accepted for publication: 08.02.2019

*Drug hypersensitivity reactions are among the most important problems that arise when using drugs. The occurrence of such reactions in the population is at least 7% and tends to a constant increase. The most frequent manifestations of drug hypersensitivity reactions are medically induced skin lesions. **The aim** of this research was to study and analyze the cases of development of skin drug reactions on the basis of the reports on the adverse reactions (ADRs) of the drugs, registered in the Republic of Crimea in the period from 2009 to 2016. **Materials and methods.** The objects of the research were report cards about the adverse reactions, registered in the regional base (registry) of spontaneous messages called ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) for the period from 2009 to 2016. During the analysis of the report cards, 2,698 cases of the development of skin drug reactions arising in response to the use of drugs in patients were selected. The study of the frequency of occurrence of skin drug reactions in the application of various groups of drugs was carried out taking into account the codes of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System of drugs of the World Health Organization (WHO). **Results.** Of the study showed that the development of skin drug reactions was most often associated with the use of antimicrobial agents for internal use, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), drugs for the treatment of diseases of the gastrointestinal tract and agents that affect the nervous system. Among the clinical manifestations of skin drug reactions, generalized and localized rashes prevailed, and itching and hyperemia of the skin were much less common in patients. The analysis of age categories showed that the most frequently medically induced reactions occurred in children from birth to 3 years, as well as in the age group of patients from 46 to 60 years. The risk factors identified in the course of the analysis, were female gender, early childhood and old age, as well as the presence of aggravated drug allergy history. **Conclusion.** Drug hypersensitivity reactions create certain difficulties in clinical practice related to the diagnosis, treatment and prophylaxis, and may also cause danger to health or life of patients. In this connection, the study of such adverse reactions is the most important task of practical health care and requires direct participation of doctors of all specialties.*

Keywords: medicines, adverse reactions, drug hypersensitivity, medicinal skin lesions

ВВЕДЕНИЕ

Реакции лекарственной гиперчувствительности (РЛГ) являются одними из наиболее важных проблем, возникающих при применении лекарственных препаратов. Частота встречаемости таких реакций в популяции составляет около 7% и имеет тенденцию к постоянному росту [1, 2]. Клиническими проявлениями РЛГ являются аллергические реакции различной степени тяжести, которые могут возникать непосредственно на действующие вещества, либо на вспомогательные компоненты лекарственных средств (ЛС) [3, 4]. Наиболее частыми проявлениями РЛГ являются лекарственно-индуцированные поражения кожи. Согласно терминологии, разработанной Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), лекарственно-индуцированная кожная реакция определяется как любое непреднамеренное и вредное морфологическое изме-

нение кожи, возникшее при системном или местном использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики [4]. По данным литературы частота встречаемости таких реакций находится в пределах 2–3% у госпитализированных пациентов [5], а среди всех выявляемых нежелательных реакций (НР) – от 19 до 48% [6, 7]. При этом актуальность изучения кожных лекарственных реакций (КЛР) обусловлена не только высокой частотой их развития, но и тяжестью и непредсказуемостью подобных реакций, что может представлять значительную угрозу здоровью и жизни пациентов.

ЦЕЛЬЮ настоящего исследования явилось изучение и анализ случаев развития КЛР на основании карт-извещений о НР ЛС, зарегистрированных в Республике Крым за 2009–2016 г., выявление фармакологических групп лекарственных препаратов, вызываю-

щих КЛР наиболее часто, а также выделение факторов риска развития таких нежелательных реакций.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе были использованы данные карт-извещений о НР ЛС, зарегистрированных в региональной базе (реестре) спонтанных сообщений ARCADE (Adverse Reactions in Crimea, Autonomic Database) за период 2009–2016 гг. При проведении анализа карт-извещений было отобрано 2698 случаев развития кожных аллергических реакций, возникающих в ответ на применение у пациентов лекарственных препаратов. Критерием для осуществления скрининга НР стало указание на развитие кожных проявлений НР в разделе «Стандартизированное описание реакции».

Изучение частоты встречаемости КЛР при применении различных групп ЛС проводилось с учетом кодов Анатомо-терапевтически-химической (АТХ) классификации лекарственных средств ВОЗ [8].

Методология исследования (анализ данных реестра) не подразумевала проведения сравнений и определения корреляций данных между собой. Определение частоты НР проводилось в программе MS Excel 2016 пакета Microsoft Office.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для проведения анализа случаев КЛР, возникающих в ответ на применение различных групп лекар-

ственных препаратов, из региональной базы спонтанных сообщений ARCADE было отобрано 2698 карт-извещений, что составило 43,1% от общего количества зарегистрированных НР ЛС за соответствующий период (6254 карт-извещений).

Первым этапом исследования было изучение частоты случаев развития КЛР при применении лекарственных препаратов различных фармакологических групп. Проведение анализа карт-извещений показало, что наиболее часто КЛР возникали при применении препаратов группы противомикробных средств для системного применения (1215 случаев), что составило 45% от общего количества случаев лекарственно-индуцированных кожных реакций. Значительно реже подобные НР возникали при применении препаратов, влияющих на пищеварительную систему и обмен веществ (277 случаев; 10,27%), ЛС, влияющих на нервную систему (239 случаев; 8,85%), и препаратов, влияющих на костно-мышечную систему, включая нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) (229 случаев; 8,49%). Частота встречаемости КЛР при применении препаратов других фармакотерапевтических групп в соответствии с Анатомо-терапевтически-химической классификацией лекарственных средств ВОЗ представлена на рисунке 1.

Рисунок 1. Распределение препаратов, вызывающих КЛР, в соответствии с АТХ-классификацией ЛС ВОЗ

Изучение частоты НР для отдельных групп препаратов, вызывающих лекарственно-индуцированные кожные реакции, показало, что среди группы проти-

вомикробных средств для системного применения подобные НР наиболее часто были связаны с применением группы J01 (противомикробные средства для

системного применения) – 1065 случаев (87,65% от общего количества случаев НР этой группы). Реже КЛР были связаны с применением противовирусных

препаратов для системного применения (J05 – 72 случая; 5,9%) и препаратов, активных в отношении микобактерий туберкулеза (J04 – 43 случая; 3,54%) (рис. 2).

Рисунок 2. Распределение случаев КЛР в группе противомикробных препаратов для системного применения

Анализ КЛР отдельных групп противомикробных препаратов для системного применения подтверждает известные данные о высокой частоте развития аллергических реакций при применении антибактериальных препаратов, в том числе β-лактамов [9–11]. В нашем случае частота развития КЛР при применении этих групп ЛС составила 552 (51,8% от всего количества случаев НР на противомикробные препараты) и 207 случаев (19,4%) соответственно. Частота встречаемости лекарственно-индуцированных кожных реакций отдельных представителей групп β-лактамов антибиотиков представлена в таблице 1. Другие группы средств, обладающие антимикробной активностью, вызывали аллергические реакции значительно реже: фторхинолоны – 121 случай НР (11,4%), макролиды и азалиды – 65 случаев (6,1%), аминогликозиды – 40 случаев (3,8%). Препаратами-«лидерами» по развитию лекарственно-индуцированных реакций в группе фторхинолонов стали

левофлоксацин (45 случаев НР) и ципрофлоксацин (42 случая). В группе макролидных антибиотиков развитие КЛР наиболее часто регистрировалось при применении азитромицина (34 случая НР) и кларитромицина (13 случаев). Высокая частота развития КЛР в представленных выше группах препаратов обусловлена, вероятнее всего, их частым назначением медицинскими работниками, а также использованием данных ЛС пациентами при проведении самолечения [12].

Наибольшее количество случаев развития КЛР при применении противовирусных препаратов было вызвано использованием препаратов, эффективных по отношению к ВИЧ (нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – 28 случаев НР, нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы – 6 случаев, ингибиторы протеазы – 4 случая). Комбинированные противовирусные препараты, эффективные по отношению к ВИЧ, вызывали развитие НР в 9 случаях.

Таблица 1. Частота встречаемости лекарственно-индуцированных кожных реакций при применении препаратов группы β -лактамов (пенициллинов, цефалоспоринов)

Представители групп противомикробных препаратов	Количество случаев КЛР, абс. значение	Количество случаев КЛР, % (по отношению к общему количеству случаев КЛР)
Пенициллины		
Ампициллин (J01CA01)	5	0,2%
Амоксициллин (J01CA04)	72	2,7%
Бензилпенициллина натриевая соль (J01CE01)	4	0,15%
Ампициллин в комбинации с ингибиторами β -лактамаз (J01CR01)	15	0,6%
Амоксициллин в комбинации с ингибиторами β -лактамаз (J01CR02)	111	4,1%
Цефалоспорины		
Цефалоспорины I поколения		
Цефалексин (J01DB01)	14	0,5%
Цефазолин (J01DB04)	13	0,48%
Цефалоспорины II поколения		
Цефуросим (J01DC02)	53	2%
Цефалоспорины III поколения		
Цефотаксим (J01DD01)	152	5,6%
Цефтазидим (J01DD02)	12	0,4%
Цефтриаксон (J01DD04)	230	8,5%
Цефексим (J01DD08)	33	1,2%
Цефоперазон (J01DD12)	5	0,18%
Цефподоксим (J01DD13)	16	0,6%
Цефтибутен (J01DD14)	1	0,04%
Цефтриаксон в комбинации с другими препаратами (J01DD54)	6	0,2%
Цефоперазон в комбинации с другими препаратами (J01DD62)	9	0,3%
Цефалоспорины IV поколения		
Цефепим (J01DE01)	8	0,3%

Среди противотуберкулезных препаратов развитие лекарственно-индуцированных кожных реакций в большинстве случаев (28 случаев, 65% от общего количества НР на противотуберкулезные препараты) было связано с применением пиразинамида. Значительно реже КЛР возникали на фоне применения изониазида, этамбутола и рифампицина.

Отдельного внимания заслуживает высокая частота развития лекарственно-индуцированных кожных реакций, возникающих при применении нестероидных противовоспалительных средств (186 случаев, что составило 6,9% от общего количества случаев КЛР). Среди данной фармакологической группы наиболее часто подобные НР были связаны с применением препаратов, являющихся производными пропионовой (106 случаев) и уксусной кислот (51 случай). Анализ частоты КЛР при применении отдельных представителей групп НПВС представлен на рисунке 3.

Наибольшее количество КЛР было зарегистрировано при применении ибупрофена (99 случаев; 53,22%), диклофенака (31 случай; 16,7%), кеторолака (18 случаев; 9,7%) и нимесулида (12 случаев; 6,45%).

Изучение стран-производителей лекарственных препаратов, вызывающих кожные лекарственные реакции, позволило выявить, что в 911 случаях развитие НР было связано с применением ЛС, произведенных на территории Украины, в 309 случаях – на территории Российской Федерации. Развитие НР на фоне применения лекарственных препаратов, произведенных зарубежными фармацевтическими компаниями, наблюдалось незначительно реже. Так, ЛС, произведенные в Индии, вызвали 291 случай КЛР, в Великобритании – 210 случаев, в Германии – 177 случаев НР.

Изучение клинических проявлений лекарственно-индуцированных кожных реакций показало, что наиболее распространёнными их формами были: генерализованная кожная сыпь (1673 случая НР; 62%), локализованная кожная сыпь (713 случаев НР; 26,4%), локализованный и генерализованный зуд кожи (128 и 95 случаев НР соответственно), а также гиперемия кожных покровов (78 случаев; 2,9%). Показатели встречаемости таких проявлений у пациентов представлены в таблице 2.

Рисунок 3. Частота случаев развития КЛР при применении препаратов группы НПВС

Таблица 2. Показатели встречаемости различных клинических проявлений КЛР

Клинические проявления КЛР	Количество зарегистрированных случаев НР	
	Абс.	%
1. Генерализованная сыпь	1673	62
2. Локализованная сыпь	713	26,4
3. Генерализованный кожный зуд	95	3,5
4. Локализованный кожный зуд	128	4,8
5. Гиперемия кожи	78	2,9
6. Токсико-аллергический дерматит	9	0,3
7. Фотодерматит	2	0,1

Анализ возрастных групп больных, для которых было характерно возникновение НР в виде кожных проявлений, показал следующие результаты (рис. 4): наиболее часто осложнения фармакотерапии наблюдались в возрасте до 3 лет – 766 случаев (с рождения до 28 дней – 42 случая НР, 28 дней – 1 год – 392 случая НР, от 1 до 3 лет – 342 случая) и в возрастной категории «46–60 лет» – 441 случай. Стоит отметить, что достаточно высокая частота случаев КЛР наблюдалась и в возрастные периоды «19–30 лет», «31–45 лет» и «61–75 лет» – 349, 354 и 331 случай НР соответственно.

Изучение зависимости частоты КНР от пола пациентов выявило, что наиболее часто КЛР возникали у пациентов женского пола – 1613 (60%) случаев,

в остальных 1085 случаях НР (40%) наблюдались у лиц мужского пола.

Дальнейший анализ был направлен на изучение путей введения препаратов, вызывающих лекарственно-индуцированные кожные реакции. Так, наиболее частым путем введения таких препаратов являлся их прием внутрь (per os) – 1326 случаев (49,15%), реже НР возникали на фоне парентерального введения лекарственных препаратов: внутримышечно – 535 случаев (19,8%), внутривенно – 510 случаев (18,9%), подкожно – 32 случая (1,19%). Обращает на себя внимание и тот факт, что в 139 случаях (5,15%) КЛР возникали при наружном применении лекарственных препаратов, а в 52 случаях (1,9%) – при ректальном их введении.

Рисунок 4. Распределение пациентов с лекарственно-индуцированными кожными реакциями по возрасту

Одним из важнейших факторов, определяющих вероятность возникновения нежелательных реакций аллергического характера, является наличие в анамнезе пациента повышенной чувствительности к лекарственным препаратам, компонентам пищи, контактными бытовыми аллергенами и другим факторам. Изучение аллергологического анамнеза у пациентов с КЛР показало, что в большинстве случаев он был спокоен (2399 случаев, 88,92%), в остальных же случаях наблюдался отягощенный аллергологический анамнез: лекарственная аллергия – 156 случаев НР (5,8%), пищевая аллергия – 80 случаев НР (3%), бытовая (контактная аллергия) – 35 случаев (1,3%), в 28 случаях у пациентов наблюдалась смешанная аллергия (рис. 5).

Кроме того, одним из значимых факторов, необходимым для оценки причинно-следственной связи между приемом подозреваемого лекарственного препарата и возникающей КЛР, является количество назначаемых одновременно с ним лекарственных средств.

В нашем случае, частота полипрагмазии (одновременного назначения 5 и более препаратов) составила 320 случаев развития КЛР. При этом одновременное назначение 4 препаратов наблюдалось в 162 случаях (6%), 5 ЛС – в 83 случаях (3,1%), 6 ЛС – в 40 случаях (1,5%). Назначение 7 и более препаратов наблюдалось в 35 случаях, что могло значительно увеличить риск развития НР (рис. 6).

Протекание аллергических реакций немедленного типа, проявляющихся поражениями кожи, характеризуется высокой скоростью развития и непредсказуемостью. В связи с чем, лечение сводится, как правило, к отмене лекарственного препарата, вызвавшего НР, и к проведению симптоматической терапии. Анализ случаев КЛР в Республике Крым показал, что отмена подозреваемых ЛС была проведена в 2651 случае (98,26%), при этом в 2266 случаях из них отмена подозреваемого средства сопровождалась исчезновением проявлений побочной реакции.

Рисунок 5. Анализ аллергологического анамнеза пациентов с проявлениями КЛР

Рисунок 6. Анализ карт-извещений с проявлениями КЛР по количеству сопутствующих ЛС

Проведение симптоматической терапии для купирования проявлений КЛР наблюдалось в 2242 случаях (83,1%), в остальных случаях в дополнительной фармакотерапии пациенты не нуждались.

Следующий этап изучения КЛР был направлен на

анализ исходов НР ЛС. Результаты анализа показали, что в большинстве случаев КЛР были несерьезными и не вызвали выраженных последствий для пациентов (2009 случаев, 74,5%). Однако стоит отметить и частоту серьезных последствий НР для пациентов:

угрожающие жизни пациентов состояния наблюдались в 32 случаях (1,19%), госпитализация и продление сроков госпитализации пациентов потребовалось в 261 (9,7%) и 153 (5,7%) случаях соответственно. В 242 (9%) случаях развитие КЛР привело к временной нетрудоспособности пациента.

Таким образом, полученные при проведении анализа результаты, подтвердили высокую частоту встречаемости, серьезность и непредсказуемость возникновения лекарственно-индуцированных кожных реакций [13, 14]. Среди всех фармакологических групп лекарственных препаратов наиболее часто КЛР были ассоциированы с применением противомикробных препаратов для системного применения, а именно препаратов группы цефалоспоринов и пенициллинов. Такие высокие показатели частоты развития НР при применении данных групп ЛС могли быть связаны не только с наличием в их структуре β -лактамного кольца, которое способно ковалентно связываться с белками сыворотки крови и клеточной стенки, вызывая развитие аллергических реакций, но и со значительной

частотой их назначения в клинической практике [15]. Выявленными в ходе проведения анализа факторами риска развития КЛР были женский пол (60% случаев развития НР), ранний детский и пожилой возраст, а также наличие у пациентов отягощенного лекарственного аллергологического анамнеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений системы здравоохранения в настоящее время является контроль эффективности, безопасности и качества лекарственных препаратов, применяющихся на этапах диагностики, профилактики и лечения пациентов.

Достаточные знания специалистов здравоохранения в области фармакобезопасности ЛС позволят им не только быть подготовленными к купированию серьезных непредвиденных проявлений кожных лекарственных реакций в кратчайшие сроки, но и к возможному предотвращению связанных с применением ЛС состояний, угрожающих жизни пациентов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., Castells M., Chiriac A.M., Greenberger P.A., Khan D.A., Lang D.M., Park H.S., Pichler W., Sanchez-Borges M., Shiohara T., Thong B.Y. International Consensus on drug allergy // *Allergy*. – 2014. – Vol. 69, №4. – P. 420–437. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.12350>.
2. Степанова Е.В. Современные аспекты диагностики и лечения лекарственной аллергии // *Лечащий врач*. – 2009. – № 4. – С. 13–17.
3. Мачарадзе Д.С. Гиперчувствительность к пищевым наполнителям лекарственных препаратов // *Лечащий врач*. – 2014. – №1. – С. 68–74.
4. Ильина Н.И., Латышева Т.В., Мясникова Т.Н., Лусс Л.В., Курбачева О.М., Ерохина С.М. Лекарственная аллергия. Методические рекомендации для врачей (часть 2) // *Российский аллергологический журнал*. – 2013. – №6. – С. 25–40.
5. Lee A., Thomson J. Drug-induced reactions // In: Lee A, editor. *Adverse Drug Reactions*. 2nd ed. – London: Pharmaceutical Press. – 2006. – P. 126–55.
6. Рудык М.Я., Ежова Л.Г., Мирилашвили Т.Ш., Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Характеристика лекарственно-индуцированных кожных реакций в многопрофильном скоромощном стационаре // *Вестник РУДН. Серия: Медицина*. – 2012. – №1. – С. 46–50.
7. Матвеев А.В., Крашенинников А.Е., Егорова Е.А. Роль «off-label» назначений как фактора возникновения нежелательных побочных реакций на лекарственные средства в педиатрической практике // *Вопросы практической педиатрии*. – 2018. – Т. 13, №4. – С. 18–24. DOI: 10.20953/1817-7646-2018-4-18-24.
8. ATC/DDD Index 2019 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/.
9. Скорородкина О.В., Лунцов А.В. Лекарственная аллергия при проведении антибиотикотерапии // *Вестник современной клинической медицины*. – 2013. – Т. 6, №3. – С. 60–67.
10. Thong B.Y., Mirakian R., Castells M., Pichler W., Romano A., Bonadonna P., Deleanu D., Kowalski M. et al. A world allergy organization international survey on diagnostic procedures and therapies in drug allergy/hypersensitivity // *World Allergy Organ J.* – 2011. – Vol. 4, №12. – P. 257–270. DOI: 10.1097/WOX.0b013e31823dc02c.
11. Андреева И.В., Стецюк О.У. Аллергические реакции на антибиотики // *Клиническая фармакология и терапия*. – 2013. – Т. 22, №2. – С. 5–10.
12. Borch J.E., Andersen K.E., Bindslev-Jensen C. Cutaneous adverse drug reactions seen at a university hospital department of dermatology // *Acta DermVenereol.* – 2006. – V. 86, № 6. – P. 523–527. DOI: 10.2340 / 00015555-0153.
13. Назимкин К.Е., Ларина В.Н., Головкин М.Г., Михайлузова М.П., Кузнецов П.И., Никитина Ю.А. Кожные проявления нежелательных реакций лекарственной терапии в практике врача-терапевта поликлиники // *Медицинский алфавит*. – 2017. – Т. 1, №8. – С. 30–34.
14. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств. – М.: ООО «МИА», 2008. – 656 с.
15. Аллергические реакции на антибиотики. Методическое пособие. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.antibiotic.ru/rus/all/metod/aballergy/02.shtml>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Авторы

Матвеев Александр Васильевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь; исполнительный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва. E-mail: avtcsmtu@gmail.com.

Крашенинников Анатолий Евгеньевич – кандидат фармацевтических наук, генеральный директор АНО «Национальный научный центр фармаконадзора», г. Москва. E-mail: anatoly.krashennnikov@drugsafety.ru.

Егорова Елена Александровна – кандидат фармацевтических наук, ассистент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь. E-mail: elena212007@rambler.ru.

Коняева Елена Ивановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренней медицины №1 с курсом клинической фармакологии Медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», г. Симферополь. E-mail: konyaeva.simferopol@gmail.com.