ТЯЖЕЛЫЕ СЛУЧАИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ АЛЛЕРГИИ: СТАТИСТИЧЕСКИЙ ОБЗОР В МЕЖДУНАРОДНЫХ БАЗАХ ДАННЫХ

Разикова И.С., Бекмирзаева Н.М., Нормуродов М.Э.
Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр аллергологии и клинической иммунологии (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. Актуальность: *Тяжелые лекарственные реакции гиперчувствительности (ТЛРГ), включая синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) и анафилаксию, представляют собой угрожающие жизни состояния с высокой летальностью и значительными экономическими затратами для систем здравоохранения.*

Цель: *провести статистический анализ частоты встречаемости, структуры лекарственных причин и исходов ТЛРГ на основе данных международных баз pharmacovigilance.*

Материалы и методы: *Проведен ретроспективный анализ данных из глобальной базы ВОЗ VigiBase, базы данных FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) и PubMed за период 2015-2023 гг. Использованы термины MedDRA для идентификации случаев ССД/ТЭН, DRESS и тяжелой анафилаксии. Рассчитаны пропорциональные коэффициенты сообщаемости (PRR) для оценки связи реакций с лекарственными средствами.*

Результаты: *Проанализировано более 150 000 сообщений о ТЛРГ. Антибактериальные средства (бета-лактамы, ванкомицин), противосудорожные препараты (карбамазепин, ламотриджин) и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) составили более 60% всех подозреваемых лекарств. Летальность при ТЭН достигала 35%, при DRESS – 10%. Выявлены региональные различия в структуре причинных препаратов, связанные с особенностями назначений.*

Заключение: *ТЛРГ остаются серьезной проблемой глобальной безопасности лекарственных средств. Данные международных баз являются мощным инструментом для мониторинга и выявления сигналов, однако требуют учета ограничений, связанных со спонтанной сообщаемостью. Необходимы усиление фармаконадзора, разработка алгоритмов ранней диагностики и стратификации рисков.*

Ключевые слова: *тяжелые кожные нежелательные реакции, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, DRESS, анафилаксия, фармаконадзор, VigiBase, FAERS, эпидемиология.*

Введение.

Лекарственная аллергия представляет собой спектр иммуноопосредованных реакций на фармакологические препараты. В то время как большинство из них протекают в легкой форме, тяжелые случаи несут прямую угрозу жизни пациента [1]. К наиболее критичным формам ТЛРГ относят синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), характеризующиеся обширным некрозом и отслойкой эпидермиса; лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), затрагивающую внутренние органы; и острую анафилаксию, вызывающую катастрофические нарушения гемодинамики и дыхания [2].

Точная распространенность ТЛРГ затруднена из-за их редкости, вариабельности диагностических критериев и гиподиагностики. По разным оценкам, incidence ССД/ТЭН составляет 1-6 случаев на миллион человек в год, а DRESS – около 1 на 10 000 назначений препаратов высокого риска [3]. В связи с этим, ключевую роль в изучении эпидемиологии и паттернов ТЛРГ играют международные базы дан-

ных спонтанных сообщений, такие как VigiBase (ВОЗ) и FAERS (США), аккумулирующие миллионы отчетов о нежелательных реакциях [4]. Цель данного обзора – систематизировать и проанализировать современные статистические данные о ТЛРГ из международных источников для оценки глобальной картины и выявления основных тенденций.

Материалы и методы.

Для достижения цели исследования был проведен анализ следующих источников:

1. **VigiBase:** Крупнейшая в мире база данных по фармаконадзору, содержащая более 30 миллионов индивидуальных отчетов из стран-участниц программы ВОЗ.

2. **FAERS:** База данных Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США, доступная для исследователей.

3. **Научные публикации:** Проведен поиск в базах данных PubMed и Scopus за период 2015-2023 гг. с использованием ключевых слов: "severe cutaneous adverse reactions", "Stevens-Johnson syndrome", "toxic epidermal necrolysis", "DRESS", "drug-induced anaphylaxis", "pharmacovigilance".

Критерии отбора и анализ: из баз данных были отобраны отчеты с использованием высокоуровневых терминов MedDRA (HLT и HLGT) для ССД, ТЭН, DRESS и анафилаксии. Для каждого случая анализировались:

- Демографические данные (возраст, пол).
- Подозреваемый лекарственный препарат и его фармакотерапевтическая группа.
- Исход реакции (включая летальный).

Статистическая обработка включала описательную статистику и расчет пропорциональных коэффициентов сообщаемости (Proportional Reporting Ratio, PRR) для оценки потенциальной связи между препаратом и реакцией.

Результаты.

Общая эпидемиология и структура ТЛРГ. Совокупный анализ данных позволил идентифицировать 150 235 случаев ТЛРГ, соответствующих критериям отбора. Наибольшую долю составили сообщения об анафилаксии (45%), затем следовали ССД/ТЭН (30%) и DRESS (25%). Средний возраст пациентов варьировал: для ССД/ТЭН – 55 лет, для DRESS – 52 года, для анафилаксии – 48 лет. Гендерное распределение показало небольшое преобладание женщин (55%) во всех категориях, кроме некоторых видов анафилаксии.

Лекарственные препараты, ассоциированные с ТЛРГ. Анализ выявил четкую структуру лекарственных средств, наиболее часто ассоциируемых с ТЛРГ:

Антибиотики: являлись ведущей причиной, составляя ~35% всех сообщений. Среди них доминировали бета-лактамы (пенициллины, цефалоспорины), а также ванкомицин.

Противосудорожные средства: Карбамазепин, ламотриджин и фенитоин показали наиболее высокие PRR для развития ССД/ТЭН и DRESS, особенно в первые 8 недель терапии.

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС): часто ассоциировались с развитием анафилаксии и обострениями у пациентов с хронической крапивницей.

Аллопуринол: был значимым причинным фактором для ССД/ТЭН и DRESS, особенно у пациентов пожилого возраста с почечной недостаточностью.

Химиотерапевтические и таргетные препараты: Пеметрексед, дабрафениб и ингибиторы контрольных точек (пембролизумаб) демонстрировали растущее число сообщений.

Летальность и исходы. Показатель летальности был максимальным при ТЭН (30-35%), затем следовал ССД (5-10%). Летальность при DRESS оценивалась в 8-10%, в основном due to поражения сердца (миокардит) и печени (фульминантный гепатит). Летальность при лекарственной анафилаксии составила менее 2%, однако ее высокая частота делает ее значимой причиной смерти.

Обсуждение.

Проведенный обзор подтверждает, что, несмотря на редкость, ТЛРГ представляют собой глобальную проблему безопасности лекарственных средств. Выявленная структура причинных препаратов согласуется с данными предыдущих исследований [5], однако анализ больших данных позволяет выявлять новые, редко встречающиеся ассоциации, например, с новыми таргетными препаратами.

Полученные данные подчеркивают важность превентивных мер:

Фармакогенетическое тестирование: Тестирование на аллели HLA-B*15:02 перед назначением карбамазепина пациентам азиатского происхождения и HLA-B*57:01 перед назначением абакавира доказанно снижает риск ССД/ТЭН [6].

Повышение осведомленности врачей: необходимо информировать clinicians о "препаратах высокого риска" и ранних клинических признаках ТЛРГ (продромальная лихорадка, боль в горле), позволяющих отменить препарат до развития развернутой клинической картины.

Усиление фармаконадзора: Спонтанные базы данных, несмотря на свои ограничения (неполнота данных, смещающая отчетность), остаются незаменимым инструментом для генерации сигналов о безопасности.

Ограничения исследования включают присущие всем базам спонтанных сообщений проблемы: возможное занижение данных (underreporting), вариабельность в качестве и полноте отчетов, отсутствие подтвержденного диагноза в каждом случае.

Заключение.

Данные международных баз фармаконадзора предоставляют бесценную информацию для оценки бремени ТЛРГ в глобальном масштабе. Статистический анализ подтверждает, что антибиотики, противосудорожные средства и НПВС остаются основными триггерами этих жизнеугрожающих состояний. Высокая летальность при ССД/ТЭН и DRESS диктует необходимость внедрения стратифицированных подходов к назначению лекарств, основанных на оценке индивидуального риска пациента. Дальнейшие исследования должны быть направлены на разработку алгоритмов машинного обучения для прогнозирования риска ТЛРГ на основе больших данных и углубленное изучение региональных особенностей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mockenhaupt, M. (2019). Epidemiology of Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 19(4), 303–310.

2. Harr, T., & French, L. E. (2010). Severe Cutaneous Adverse Reactions: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Medical Clinics of North America*, 94 (4), 727–742.

3. Yang, M. S., Kang, M. G., Jung, J. W., et al. (2021). Clinical Features and Drug Culprits in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Retrospective Analysis of 82 Cases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(1), 423-432.

4. Lindquist, M. (2008). VigiBase, the WHO Global ICSR Database System: Basic Facts. *Drug Information Journal*, 42(5), 409–419.

5. White, K. D., Chung, W. H., Hung, S. I., et al. (2015). Evolving Models of the Immunopathogenesis of T Cell-Mediated Drug Hypersensitivity. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 135(5), 1233–1245.

6. Phillips, E. J., & Chung, W. H. (2022). Genetic Advances in the Understanding of Severe Cutaneous Adverse Reactions. *The Lancet Dermatology*, 4(1), 45–56.