

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Власова Н.Н., Сологова С.С., Терёшкина О.И., Сохова И.А., Чубарев В.Н., Прохоров Н.И., Сологова Д.И.

Анализ и профилактика нежелательных реакций на лекарственные препараты, применяемые в стоматологии

ФГАОУ Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, Москва

Наряду с пользой лекарственные средства могут оказывать и неблагоприятные побочные воздействия, выявить причины которых бывает достаточно проблематично в практике врача-стоматолога ввиду многообразия клинической картины. Рациональный приём и оптимальный выбор лекарственного препарата среди большого спектра лекарственных средств зависят от профиля его эффективности и безопасности, лекарственного взаимодействия, индивидуальных особенностей пациента (генетического полиморфизма), иных сопутствующих заболеваний. В современном мире практику врача-стоматолога невозможно представить без применения лекарственных препаратов. Лекарственные средства позволяют врачам оказывать качественную медицинскую помощь, соответствующую мировым стандартам, но не стоит забывать, что при назначении лекарственного препарата крайне важно учитывать, насколько рационально и необходимо его использование для достижения положительного результата. Поэтому изучение профилактики развития нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты в стоматологии является важной темой, требующей пристального внимания. На основании проведённого анализа литературы по базам данных РИНЦ, Scopus, Web of Science, MedLine было установлено, что наиболее часто назначаемыми группами лекарственных средств в стоматологии являются: нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), местноанестезирующие, противомикробные, анти-септические, лекарственные средства.

Цель исследования: на основании анализа современной информации о нежелательных реакциях на ЛС, часто применяемых в стоматологии, оптимизировать подходы к рациональному применению и профилактике развития нежелательных побочных эффектов.

К л ю ч е в ы е с л о в а : стоматология; фармакология; нестероидные противовоспалительные средства; местные анестетики; противомикробные препараты; нежелательные реакции; обзор литературы.

Для цитирования: Власова Н.Н., Сологова С.С., Терёшкина О.И., Сохова И.А., Чубарев В.Н., Прохоров Н.И., Сологова Д.И. Анализ и профилактика нежелательных реакций на лекарственные препараты, применяемые в стоматологии. *Гигиена и санитария*. 2020; 99 (1): 109-114. DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-109-114>

Для корреспонденции: Власова Наталья Николаевна, кандидат мед. наук, доцент кафедры терапевтической стоматологии ФГАОУ Первый МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский университет), 119991, Москва. E-mail: vlasova12345@yandex.ru

Финансирование. Поддерживается «Проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов среди ведущих мировых научно-образовательных центров».

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Власова Н.Н., Сологова С.С., Прохоров Н.И.; сбор и обработка материала – Власова Н.Н., Сологова С.С., Терёшкина О.И., Сохова И.А., Чубарев В.Н., Сологова Д.И.; статистическая обработка – Терёшкина О.И., Чубарев В.Н.; написание текста – Власова Н.Н., Сологова С.С., Сохова И.А., Сологова Д.И.; редактирование – Прохоров Н.И., Терёшкина О.И., Чубарев В.Н., Сологова Д.И.; утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Поступила: 19.11.19

Принята к печати: 12.12.19

Опубликована: 27.02.2020

Vlasova N.N., Sologova S.S., Tereshkina O.I., Sochova I.A., Chubarev V.N., Prokhorov N.I., Sologova D.I.

Analysis and prevention of adverse responses to drugs used in dentistry

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), therapeutic dentistry department, Moscow, 119991, Russian Federation

Drug preparations, a substance or a mixture of substances of synthetic or natural origin, are used for the prevention, diagnosis, and treatment of various diseases. Along with the benefits, drug preparations can also have adverse side effects, identifying the causes of which is quite problematic in the practice of a dentist because of the diversity of the clinical picture. The rational use and optimal choice of a drug among a wide range of drugs depend on the profile of its effectiveness and safety, drug interaction, individual characteristics of the patient (genetic polymorphism), and other concomitant diseases. Nowadays, the practice of a dentist is impossible to imagine without the use of drugs. Drug preparations allow doctors providing quality medical care that meets international standards, but do not forget that when prescribing a drug is extremely important to consider how rationally and necessary to use it to achieve a positive result in treatment. Therefore, the study of the prevention of the development of unwanted adverse reactions of drugs in dentistry is an important topic that requires close attention. Based on the analysis of the literature on the RSCI, Scopus, Web of Science, MedLine databases, the most commonly prescribed groups of drugs in dentistry were found to be as follows: non-steroidal anti-inflammatory drugs

(NSAIDs), topically anesthetizing, antimicrobial, antiseptic, and drugs. The aim of the study: On the basis of the analysis of modern information about undesirable reactions of drugs, often used in dentistry, to optimize approaches to rational use and prevention of undesirable side effects.

К е у о r d s : dentistry; pharmacology; nonsteroidal anti-inflammatory drugs; local anesthetics; antibiotics; chemotherapeutic drugs; adverse reactions; side effects; literature review.

For citation: Vlasova N.N., Sologova S.S., Tereshkina O.I., Sochova I.A., Chubarev V.N., Prochorov N.I., Sologova D.I. Analysis and prevention of adverse responses to drugs used in dentistry. *Gigiena i Sanitaria (Hygiene and Sanitation, Russian journal)*. 2020; 99 (1): 109-114. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.33029/0016-9900-2020-99-1-109-114>

For correspondence: Natalia N. Vlasova, MD, Ph.D., Associate professor, Department of the therapeutic dentistry of the I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: vlasova12345@yandex.ru

Information about authors:

Vlasova N.N., <https://orcid.org/0000-0003-3665-1916>; Sologova S.S., <https://orcid.org/0000-0002-8526-7147>; Tereshkina O.I., <https://orcid.org/0000-0001-7434-9481>; Sochova I.A., <https://orcid.org/0000-0002-1569-8080>; Chubarev V.N., <https://orcid.org/0000-0002-7047-1436>; Prochorov N.I., <https://orcid.org/0000-0002-4510-2890>; Sologova D.I., <https://orcid.org/0000-0002-6376-7802>

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment Supported by the «Russian Academic Excellence Project 5-100»

Contribution: Research concept and design – Vlasova N.N., Sologova S.S., Prochorov N.I. Collection and processing of material – Vlasova N.N., Sologova S.S., Tereshkina O.I., Sochova I.A., Chubarev V.N., Sologova D.I. Statistical Processing – Tereshkina O.I., Chubarev V.N. Text Writing – Vlasova N.N., Sologova S.S., Sochova I.A., Sologova D.I. Editing – Prochorov N.I., Tereshkina O.I., Chubarev V.N., Sologova D.I. Approval of the final version of the manuscript, responsibility for the integrity of all parts of the manuscript – all co-authors.

Received: November 19, 2019

Accepted: December 12, 2019

Published: February 27, 2020

Введение

Согласно Ф3-61 «Об обращении лекарственных средств» (с изменениями на 2 августа 2019 г.), «лекарственные препараты – это лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания». Наряду с понятием «побочное действие» с 2015 г. в РФ этим законом введены понятия «нежелательная реакция – непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата» (НР), «серьёзная нежелательная реакция», «непредвиденная нежелательная реакция». Сбор и распространение информации о различных видах НР, полученных в ходе пострегистрационного медицинского применения, будут способствовать улучшению качества и повышению безопасности фармакотерапии [1].

Современный подход к оценке безопасности медицинского применения лекарственных препаратов включает оценку рисков, в том числе риска НР на лекарственные средства, которые могут быть выявлены и после продолжительного периода их применения [2].

Выявить причины НР на ЛС, применяемые в практике врача-стоматолога, бывает достаточно проблематично ввиду многообразия клинической картины. Поскольку назначение любого лекарственного препарата (ЛП) сопряжено с определённым риском, изучение профилактики развития нежелательных реакций ЛС, применяемых в стоматологии, является важной темой, требующей пристального внимания.

На основании проведённого литературного анализа было установлено, что часто назначаемыми группами ЛС в стоматологии являются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), местноанестезирующие, противомикробные, антисептические, ранозаживляющие, иммуномодулирующие лекарственные средства [3–5].

Нестероидные противовоспалительные препараты

НПВС, по данным Американской Гастроэнтерологической Ассоциации, входят в группу самых широко назначаемых лекарственных средств в развитых странах мира [6].

Наиболее тяжёлым НР на НПВС является кровотечение желудочно-кишечного тракта, поскольку является смертельно опасным осложнением, несмотря на современные методы лечения, как консервативные, так и оперативные. Однако современный взгляд на развитие НР при приёме НПВС свидетельствует, что одна из причин их возникновения – различие в метаболизме и токсичности данной группы ЛП, обусловленных индивидуальными особенностями организма пациента. Анализ данных литературы показал,

что НР, связанные с указанной особенностью, это не только ulcerogенное действие, но и гепатотоксичность НПВС.

Значительное влияние на метаболизм, токсичность и развитие НР на ЛС, в том числе НПВС, оказывает полиморфизм генов цитохрома P450 (CYPs) [7, 8]. Анализ данных литературы показал, что генотипирование CYP2C9 и CYP2C8 помогает в выявлении пациентов с повышенным риском развития НР на приём НПВС [9–11].

Lanas A. и соавт. [12] утверждают, что риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ ассоциирован с различными факторами, среди которых приём НПВС (ибупрофен, диклофенак, ацеклофенак, напроксен, пироксикам, индометацин, мелоксикам, кеторолак, лорноксикам, кетопрофен и др.). По утверждению авторов, относительный риск выше при применении кеторолака и пироксикама, чем при приёме диклофенака, ацеклофенака и ибупрофена.

В группе исследований приводится информация о том, как полиморфизм генов ферментов CYP2C8 и CYP2C9 влияет на метаболизм, эффективность и развитие НР на НПВС, в том числе двух наиболее распространённых обезболивающих НПВС, используемых в стоматологии: диклофенака и ибупрофена [13–17].

Lagas J.S. и соавт. [15] исследовали взаимосвязь полиморфизма генов CYP2C9 и CYP3A4 в метаболизме диклофенака. По мнению авторов, увеличение уровня реактивных метаболитов диклофенака в 15% случаев может спровоцировать гепатотоксичность.

В более ранних исследованиях вопрос об ответственности НПВС за риск повышения желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с аллелями CYP2C9*2 и CYP2C9*3 оставался открытым в связи с противоречивыми результатами исследований [11]. Метаанализ более поздних исследований показал зависимость развития неблагоприятных реакций НПВС от носительства CYP2C8*3, CYP2C9*2 и CYP2C9*3 аллелей.

Так, Krasniqi V. и соавт. в своих исследованиях доказали, что у носителя CYP2C8*3, CYP2C9*2 и CYP2C9*3 аллелей риск развития желудочно-кишечных кровотечений выше после введения различных НПВС, в том числе ибупрофена и диклофенака. Ибупрофен представляет собой рацемическую смесь (S)-(+)- и (R)-(-) энантиомеров, метаболизирующихся через CYP2C9 и CYP2C8 соответственно. (S)-(+)-ибупрофен является активной формой. CYP2C9*3 и CYP2C8*3 снижают клиренс рацемата и энантиомера (S)-(+)-ибупрофена, а CYP2C8*3 – (R)-(-) энантиомера. Гепатотоксичность диклофенака повышается при CYP2C8*3 и CYP2C9*2 вариантах. Было изучено несколько НПВС, включая диклофенак, ибупрофен, целекоксиб, напроксен у 26 пациентов с желудочно-кишечным кровотечением, которые использовали НПВС, и 52 контрольными испытуемыми. Установлено, что кровотечение было связано с аллелью типа CYP2C9*3 [6].

Ishihara M. и соавт. [13] показали, что желудочно-кишечные кровотечения, заболевание диафрагмы, патология тонкого кишечника, этиология которой остаётся неизвестной, связаны с приёмом НПВС. Авторами установлено, что приём диклофенака является одним из главных факторов риска поражений тонкого кишечника, у пациентов с заболеванием диафрагмы, особенно полиморфизм именно CYP2C9*3, – является одним из главных факторов риска.

Zi J. и соавт. [18] в исследованиях *in vitro* показали влияние CYP2C9*3 и CYP2C9*13 на метаболизм диклофенака.

Примеры, приведённые в данных исследованиях, показывают, как важно помнить о НР на НПВС с учётом влияния генетических модификаций на метаболизм НПВС. Это поможет снизить риски развития НР, а также улучшить эффективность лечения НПВС при персонализированном подходе к пациенту в стоматологической практике.

Местноанестезирующие лекарственные средства

Большинство стоматологических манипуляций сопровождается болевыми ощущениями различной интенсивности, поэтому обезболивание – одна из наиболее актуальных проблем в стоматологии, часто пациенты после проведённого лечения обращаются к стоматологу с жалобами на боль в челюстно-лицевой области после анестезии, даже после безупречного лечения.

Местноанестезирующие ЛС считаются безопасными для применения в стоматологии. Причину ННР в форме парестезии как при хирургических, так и нехирургических стоматологических вмешательствах с применением ЛС группы местных анестетиков обычно связывают с непосредственной травмой от инъекции, отёком, гематомой [19].

Парестезия определяется как невропатия с изменёнными ощущениями и стойкая анестезия с многообразными симптомами, в том числе нарушение сенсорной функции [20, 21]. При парестезии челюстно-лицевой области возможным дополнительным симптомом влияния анестетика является нарушение вкусовой чувствительности (дисгевзия) вследствие травмы язычного нерва [22].

Были проведены исследования, посвящённые изучению причины развития парестезии, обусловленной потенциальной нейротоксичностью местных анестетиков [19, 23–26].

В исследовании Ricci S. и соавт., направленном на оценку возможных НР вследствие применения местных анестетиков, особенно часто используемых в стоматологии, были проанализированы случаи НР на лидокаин, бупивакаин, артикаин, прилокаин, мепивакаин [19]. Данные, подтверждающие нейротоксичность местных анестетиков, включены в результаты исследований и подтверждают стойкость парестезии после инъекции. Тяжесть парестезии челюстно-лицевой области была связана и с длительностью изменённых ощущений. Несмотря на то что в большинстве случаев нерв, поражённый анестетиком, может самопроизвольно восстанавливаться в течение 8 нед, в некоторых случаях этот побочный эффект может не устраняться в течение 6–18 мес или даже вовсе не проходить из-за невозможности восстановления проведения возбуждения по нервному волокну. Данная НР наблюдалась при применении артикаина, лидокаина и прилокаина. Были обобщены все НР, о которых сообщалось, с использованием любого местного анестетика. С 2004 по 2011 г. было собрано 17 246 отчётов по любым НР местных анестетиков, в результате чего образовалось 18 574 пар (ЛС/НР). Было выявлено, что наиболее тяжёлыми НР являются различного рода парестезии, в некоторых случаях (2–3%) сохраняющиеся пожизненно. Значение пар может быть больше, поскольку одна НР может быть связана с несколькими ЛС. Максимальное количество случаев возникновения парестезии установлено для лидокаина, бупивакаина, артикаина. Поражение тканей при гистологическом исследовании было выявлено при введении 4% раствора артикаина и не выявлено при введении 2% раствора [19].

В исследовании Pogrel M.A. [23] также было показано, насколько небезопасно использование анестетиков, и подтверждена возможность развития парестезии на прилокаин в 34% исследуемых случаев, артикаин – в 33%, лидокаин – в 25% соответственно. Авторами сделан вывод о нейротоксичности всех местных анестетиков.

В исследовании Gaffen A.S. и соавт. [24] проанализированы только случаи нехирургического стоматологического вмешательства за 11 лет (из собранной информации по 182 сообщениям

180 были связаны с блокирующей нижнечелюстной инъекцией). За исследуемый период около 60% случаев парестезии были связаны с применением раствора артикаина, около 16% – с применением прилокаина, около 13% – лидокаина, около 3% – мепивакаина, не было сообщений о парестезии при применении бупивакаина. Все препараты вводили в дозе около 1,8 мл, в форме 4% раствора.

В исследовании Garisto G.A. и соавт. [25] также были проанализированы только случаи нехирургического стоматологического вмешательства за 11 лет при введении артикаина, бупивакаина, лидокаина, мепивакаина, прилокаина. Из 248 сообщений около 95% были связаны с блокирующей нижнечелюстной инъекцией, в 89% случаев было оказано воздействие на язычный нерв. Из всех случаев развития разных форм невропатии (парестезия, гиперестезия, гипостезия, дизестезия и др.) 108 случаев были связаны с челюстно-лицевой парестезией. За исследуемый период около 50% случаев парестезии были связаны с применением 4% раствора артикаина, около 43% – с применением 4% прилокаина, около 2–5% – лидокаина, менее 0,5–3% – мепивакаина и 0,5% – бупивакаина.

Фассахова Р.С. и соавт. [26] отметили возможность развития тяжёлых аллергических реакций, в том числе анафилактического шока, при применении местных анестетиков в стоматологии, даже при использовании аппликаций с лидокаином.

Возможность развития парестезии при применении местноанестезирующих ЛС является важным условием необходимости учёта риска осложнений при применении артикаина и прилокаина, а также выбора концентрации раствора местного анестетика стоматологом для своих пациентов. Кроме того, пациенты должны обращать внимание на любые симптомы, указывающие на возможное развитие парестезии или аллергических реакций после применения анестезии, они должны сообщить о неблагоприятных эффектах для более точных исследований данного вопроса.

Антимикробные лекарственные средства

Анализ данных литературы показал, что применение противомикробных средств в стоматологии также имеет свои проблемы, в том числе такой вид НР, как лекарственная аллергия – иммунологически опосредованная гиперчувствительность больных к ЛС, возникающая при повторном контакте с ними. Развитие лекарственной аллергии противомикробных средств связано с многообразием клинических симптомов: поражение кожи и слизистых, суставов и сердечных оболочек, лимфатических узлов и селезёнки, крови и костного мозга, печени, сердца, лёгких и других внутренних органов функционального или органического характера [26–32].

По мнению И.И. Васильчиковой [30], наиболее часто аллергические реакции вызывают антибиотики (26%) и сульфаниламиды (10%), а также анальгетики, салицилаты, местноанестезирующие средства.

НР при применении сульфаниламидов могут проявляться различными клиническими вариантами: атопическим дерматитом (82%) язвенно-некротическим стоматитом (2%), аллергическим стоматитом (14%), вульгарной пузырчаткой (7%) и другими заболеваниями с аутоиммунным компонентом [32].

По мнению Фассахова Р.С. и соавт., антибиотики и сульфаниламиды, а также НПВС, анальгетики и местные анестетики могут являться причиной возникновения анафилактического шока – острого системного процесса, развивающегося в сенсibilизированном организме [26]. Одной из форм проявления аллергических реакций на антибиотики и сульфаниламиды является возникновение многоформной экссудативной эритемы (МЭЭ) [30].

ЛС являются одной из главных причин, вызывающей синдромы Стивенса–Джонсона и Лайела, по современной терминологии, объединённой в общую нозологию (ССД-ТЭН). ССД-ТЭН – тяжёлая злокачественная экссудативная эритема с поражением кожи (10–30%) и обязательным поражением слизистых оболочек. Развитие данного патологического процесса у взрослых может быть индуцировано в первую очередь антибактериальными средствами, в том числе антибиотиками (фторхинолоны, пенициллины, макролиды, хлорамфеникол), сульфаниламидами (ко-тримоксазол), НПВС (ибупрофен, индометацин, пироксикам, ацетилсалициловая кислота) [26, 27, 30].

Триметоприм-сульфаметоксазол (ко-тримоксазол) – широко назначаемый синтетический комбинированный противомикроб-

Возможные НР при взаимодействии ЛС, применяемых в стоматологии

Взаимодействующие ЛС	Возможные НР взаимодействия
Бактерицидные антибиотики и бактериостатические антибиотики	Снижение эффективности бактерицидных антибиотиков
Все антибиотики и оральные контрацептивы	Снижение эффективности оральных контрацептивов
Аспирин (др. НПВС) и фенитоин, вальпроат, метотрексат	Снижение элиминации и повышение токсичности
Аминогликозидные антибиотики и фуросемид	Ототоксичность и нефротоксичность
Лидокаин и пропранолол	Снижение печёночного клиренса лидокаина
НПВС и ципрофлоксацин (другие фторхинолоны)	Нежелательные реакции на ЦНС; развитие эпилептических припадков
Метронидазол, тинидазол и соли лития	Снижение экскреции, повышение токсичности Li ⁺ , под контролем уровня ионов Li ⁺
Метронидазол, тинидазол и варфарин	Ингибирование метаболизма, риск кровотечений
Парацетамол и хронический алкоголизм	Снижение гепатотоксической дозы парацетамола; доза < 3 г/в день безопасна
Соли железа, соли кальция, антациды, сульфат и тетрациклины, фторхинолоны	Снижение абсорбции, согласно образованию комплексов в ЖКТ, снижение эффективности антибиотикотерапии
Лидокаин и β-блокаторы	Усиление брадикардии, гипотензия
Лидокаин и хинидин (другие антиаритмические)	Чрезмерная кардиодепрессия

ный препарат для лечения различных неосложнённых инфекций, в том числе в стоматологии (неосложнённый остеомиелит, хронический рецидивирующий пародонтит) [3, 32]. Применение ко-тримоксазола связано с НР, нередко опасными для жизни (тяжёлые кожные синдромы, анафилаксия, тромбоцитопения, гемолитическая анемия и др.). Поэтому национальные рекомендации существенно ограничивают показания к назначению этого противомикробного препарата. Наиболее часто (3–5%) встречаются реакции со стороны желудочно-кишечного тракта. Ко-тримоксазол является одной из самых частых причин НР со стороны кожи (фиксированная эритема, крапивница, отёк Квинке, узловатая эритема, аллергический васкулит) – до 3,5% пациентов [3]. Описаны случаи развития гемолитической анемии, развивающейся у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, случаи апластической анемии, агранулоцитоза, лейкопении. Поражение почек развивается, как правило, у пациентов с патологией почек и обычно носит обратимый характер [32].

В исследовании Таqi S.A. [33] рассматривается применение ко-тримоксазола, вызвавшее осложнение в виде многоформной экссудативной эритемы.

Наиболее часто кандидозы и глосситы вызывают антибиотики и синтетические антибактериальные препараты [34]. Нерациональное назначение антибиотиков приводит к острым формам кандидоза слизистой оболочки полости рта (псевдомембранозный и атрофический) – поверхностности кандидозам.

В обзоре Рафальского В.В. отмечено, что 25–30% всех НР на лекарственные средства обусловлены применением антибиотиков [32]. Среди антибиотиков, широко применяемых в стоматологии: пенициллины и цефалоспорины, макролиды, линкозамиды, тетрациклины, аминогликозиды, хлорамфеникол [3–5].

Антибиотики группы В-лактамов: аминопенициллины, ингибиторзащищенные пенициллины, цефалоспорины – относятся к наиболее безопасным классам антибиотиков и широко применяются в стоматологии [32]. Однако надо учитывать возможность развития НР, характерных для данной группы ЛС: нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (диарея), гепатотоксичность и аллергические реакции, которые особенно часто встречаются на фоне вирусных инфекций, реже развиваются немедленные IgE-зависимые реакции. У пациентов с аллергией на пенициллин в связи с высокой частотой перекрёстных реакций нельзя применять аминопенициллины.

Гепатотоксические реакции могут протекать по типу аллергических реакций или носить холестатический характер. Аллергические реакции у цефалоспоринов встречаются реже, чем у антибиотиков пенициллинового ряда (цефтриаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим), тяжёлые аллергические реакции – крайне редко. Развитие перекрёстных реакций для цефалоспоринов зависит от поколения препаратов данной группы: для препаратов III–IV поколения риск 1–2% в отли-

чие от цефалоспоринов I поколения (10–15%). Нефротоксичность цефалоспоринов также зависит от поколения препарата и от превышения терапевтической дозы. На фоне высоких доз возможны диспепсические расстройства, псевдомембранозный колит, повышение активности трансаминаз, случаи сгущения желчи с последующим развитием холестаза.

Аминогликозиды потенциально способны вызывать нефротоксические, ототоксические реакции, а также нервно-мышечную блокаду. Вестибулотоксичность чаще встречается при использовании стрептомицина и гентамицина и развивается спустя несколько дней и даже недель от начала лечения. Кохлеатоксичность наиболее характерна для неомицина, канамицина и амикацина. Нарушения слуха различной степени вплоть до полной глухоты могут развиваться через несколько недель после лечения, первоначально пациенты могут ощущать звон в ушах, при прогрессировании процесса затрудняется процесс общения. По степени риска развития нервно-мышечной блокады аминогликозиды можно расположить в следующем порядке: неомицин > канамицин > амикацин > гентамицин > тобрамицин. Отмечены разные виды несовместимости при применении цефалоспоринов с другими ЛС, например, повышение нефротоксичности, снижение клиренса и экскреции аминогликозидов, что вызывает их кумуляцию в организме, риск угнетения дыхания при одновременном назначении с миорелаксантами в связи с развитием нервно-мышечной блокады.

Макролиды также оказывают обратимое ототоксическое действие при длительном применении, аллергические реакции (в том числе и перекрёстные ко всем макролидам), нарушения со стороны ЖКТ, ЦНС [3]. К НР при применении линкозамидов относятся воспалительные заболевания ротовой полости, нарушения функции печени, ЖКТ, отмечается возможность падения артериального давления при быстром внутривенном введении вплоть до остановки сердца.

При стоматологическом лечении пациентам могут назначать не одно, а сразу несколько ЛП, пациент может принимать другие ЛС в соответствии с иными заболеваниями, что особенно важно для пациентов пожилого возраста. Одновременное применение нескольких ЛП может являться причиной развития НР (проблемы полипрагмазии) [35], поэтому важно учитывать способы фармакологического взаимодействия ЛС друг с другом, с пищей и напитками (см. таблицу) [5].

Заключение

На основании результатов информационно-аналитического исследования о НР ЛС, часто применяемых в стоматологии, можно сделать важные выводы, которые необходимо учитывать и в практике врача-стоматолога, и пациенту, разделяющему ответственность с врачом за безопасность применения ЛС.

Важно при назначении и применении НПВС стоматологу и пациенту обращать внимание на риск возникновения язвеногенных и гепатотоксических НР с учётом индивидуального метаболизма пациента (генетический полиморфизм), наличия аллергических реакций в свете развития направления персонализированной терапии.

При применении местных анестетиков стоматологу крайне важно сделать правильный выбор препарата для уменьшения развития НР, знать алергологический анамнез пациента и его самочувствие на момент приёма. Необходимо учитывать риски и осложнения при применении артикаина, прилокаина, лидокаина, в том числе концентрации местноанестезирующего препарата в связи с дозозависимой нейротоксичностью местноанестезирующих ЛС. Пациенты должны обращать внимание на любые симптомы, указывающие на возможное развитие нежелательных реакций после введения местного анестетика, и сообщать о симптомах лечащему врачу.

Антимикробные ЛС, НПВС, местные анестетики, анальгетики, применяемые в стоматологии, довольно часто вызывают развитие аллергических реакций, в том числе проявляющихся в челюстно-лицевой области – аллергические стоматиты и реакции гиперчувствительности немедленного типа. Использование ЛС

может повлечь за собой развитие серьёзных НР аллергического характера, таких как многоформная экссудативная эритема, синдром ССД-ТЭН, анафилактический шок, часто угрожающие жизни пациента. Такие заболевания достаточно тяжело поддаются лечению, нередко заканчиваются летальным исходом и требуют отмены препарата.

Антибиотики – группа препаратов повышенного риска, при применении которых могут развиваться тяжёлые НР: гепато-, нефро-, гемато-, нейро-, ото- и другие виды токсичности вплоть до развития летальных исходов. Факторами, предрасполагающими к развитию НР, являются пожилой возраст и длительный приём препарата. Нерациональный приём антибиотиков, а также индивидуальные особенности организма пациента могут спровоцировать развитие такой НР, как кандидамикоз.

В практике врачу-стоматологу при лечении пациента всегда важно помнить о тщательности сбора анамнеза, о возрастной категории пациента, о сопутствующих заболеваниях, а также о нежелательных реакциях, возникающих при взаимодействии ЛС друг с другом, с пищей и напитками, поэтому не создавайте угрозу для жизни пациента неоправданно назначенными препаратами, которые могут вызвать серьёзные или потенциально опасные для жизни НР.

Литература (пп. 5–8, 10–16, 18–25, 31, 33 см. References)

- Астахова А.В., Лепяхин В.К. *Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности*. М.: Эксмо; 2008. 200 с.
- Журавлева М.В., Романов Б.К., Городецкая Г.И., Муслимова О.В., Крысанова В.С., Демченкова Е.Ю. Актуальные вопросы безопасности лекарственных средств, возможности совершенствования системы фармаконадзора. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019; 7 (3): 109–19. DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>.
- Дмитриева Л.А., Максимовский Ю.М., ред. *Терапевтическая стоматология: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 912 с.
- Свиштунов А.А., Тарасов В.В., ред. *Фармакология: учебник для студентов стоматологических факультетов*. М.: Лаборатория знаний; 2018. 352 с.
- Кукес В.Г., Сычев Д.А., ред. *Клиническая фармакология: учебник. 5-е изд., испр. и доп.* М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017. 1024 с.
- Луцкая И.К., Мартов В.Ю. *Лекарственные средства в стоматологии*. М.: МедЛит; 2018. 384 с.
- Фассахов Р.С., Решетникова И.Д., Войцехович Г.С., Макарова Л.В., Горшунова Н.А. Анафилактический шок: причины, клинические проявления, неотложная терапия, профилактика. *Практическая медицина*. 2009; (5).
- Хохлова З.А., Гилёва Р.А., Коняхина И.Г., Тишкина А.П. Синдром Лайелла. Случай из практики. *Архив внутренней медицины*. 2018; 8 (3): 231–6. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-231-236>.
- Федеральные клинические рекомендации по ведению больных синдромом Стивенса–Джонсона/токсическим эпидермальным некролизом. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. М.; 2015. 11 с.
- Тезяева С.А., Млинник Р.А., Дегтярева С.Ф. и соавт. Синдром Лайелла как редкое осложнение медикаментозной терапии (клинические случаи). *Медиаль*. 2015; 2 (16): 42–5.
- Васильчикова И.И. Лекарственная аллергия. (Клинический случай синдрома Стивенса–Джонсона). *Астма и аллергия*. 2015; 1 (5): 35–9.
- Рафальский В.В. Нежелательные лекарственные реакции и взаимодействия при антибиотикотерапии инфекций мочевыводящих путей. *РМЖ*. 2000; 3: 110.
- Медведева М.Б. Лечение острых форм кандидоза слизистой оболочки полости рта у лиц молодого возраста. *Вісник ВДНЗУ Української медичної стоматологічної академії. Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2011; Том 11, Вип. 4 (36): 19–23.
- Сычев Д.А., Отделенов В.А., ред. *Полипрагмазия в клинической практике: проблема и решения: учебное пособие*. СПб.: ЦОП Профессия; 2016. 224 с.

References

- Astakhova A.V., Lepahin V.K.. *Lekarstva. Neblagopriyatnye pobochnye reakcii i kontrol' bezopasnosti*. Moscow: Eksmo; 2008. 200 p. (in Russian)
- Zhuravleva M.V., Romanov B.K., Gorodeckaya G.I., Muslimova O.V., Krysanova V.S., Demchenkova E.Yu. Actual issues of drug safety, the possibility of improving the pharmacovigilance system. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii*. 2019; 7 (3): 109–19. DOI: <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2019-7-3-109-119>. (in Russian)
- Dmitrieva L.A., Maksimovskij Yu.M., eds. *Therapeutic dentistry: national guidelines. [Terapevticheskaya stomatologiya: natsional'noye rukovodstvo]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2009. 912 p. (in Russian)
- Svistunov A.A., Tarasov V.V., eds. *Pharmacology: a textbook for students of dental faculties. [Farmakologiya: uchebnik dlya studentov stomatologicheskikh fakul'tetov]*. Moscow: Laboratoriya znaniy; 2018. 352 p. (in Russian)
- Tripathi K.D. *Essentials of Pharmacology for Dentistry*. 3rd ed. New Delhi: Jaypee Brothers Med. Publ.; 2016.
- Krasniqi V., Dimovski A., Domjanović I.K., Bilić I., Božina N. How polymorphisms of the cytochrome P450 genes affect ibuprofen and diclofenac metabolism and toxicity. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2016; 67: 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1515/ahrt-2016-67-2754>.
- Nies A.T., Keppler D. The apical conjugate efflux pump ABCB2 (MRP2). *Pflugers Arch*. 2007; 453: 643–59. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-006-0109-y>.
- Johansson I., Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism and toxicology – with emphasis on Cytochrome p450. *Toxicol Sci*. 2011; 120: 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq374/j>.
- Kukes V.G., Sychev D.A., eds. *Clinical Pharmacology: Textbook [Klinicheskaya farmakologiya: uchebnik. 5-e izd., ispr. i dop.]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2017. 1024 p. (in Russian)
- Božina N., Bradamante V., Lovrić M. Genetic polymorphism of metabolic enzymes P450 (CYP) as a susceptibility factor for drug response, toxicity and cancer risk. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2009; 60: 217–42. DOI: <https://doi.org/10.2478/10004-1254-60-2009-1885>.
- Sim S.C., Kacevska M., Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects. *Pharmacogenomics J*. 2013; 13: 1–11. DOI: <https://doi.org/10.1038/tj.2012.45>.
- Lanas A., García-Rodríguez L.A., Arroyo M.T., Gomollón F., Feu F., González-Pérez A. et al. Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut*. 2006; 55: 1731–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/gut.2005.080754>.
- Ishihara M., Ohmiya N., Nakamura M., Funasaka K., Miyahara R., Ohno E. et al. Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014; 40: 538–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/apt.12858>.
- Johansson I., Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphism and toxicology – with emphasis on Cytochrome P450. *Toxicol Sci*. 2011; 120 (1): 1–13. DOI: <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfq374>.
- Lagas J.S., Sparidans R.W., Wagenaar E., Beijnen J.H., Schinkel A.H. Hepatic clearance of reactive glucuronide metabolites of diclofenac in the mouse is dependent on multiple ATP-binding cassette efflux transporters. *Mol Pharmacol*. 2010; 77 (4): 687–94. DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.109.062364>.

16. Stamer U.M., Zhang L., Stuber F. Personalized therapy in pain management: where do we stand? *Pharmacogenomics*. 2010; 11 (6): 843–64. DOI: <https://doi.org/10.2217/pgs.10.47>.
17. Luckaya I.K., Martov V.Yu. *Dentistry Medicines [Lekarstvennyye sredstva v stomatologii]*. Moscow: MedLit; 2018. 384 p. (in Russian)
18. Zi J., Liu D., Ma P., Huang H., Zhu J., Wei D. et al. Effects of CYP2C9*3 and CYP2C9*13 on diclofenac-metabolism and inhibition-based drug-drug interactions. *Drug Metab Pharmacokinet*. 2010; 25 (4): 343–350.
19. Piccinni C., Gissi D.B., Gabusi A., Montebugnoli L., Poluzzi E. Paraesthesia after local anaesthetics: an analysis of reports to the FDA Adverse Event Reporting System. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2015; 117: 52–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12357>
20. Haas D.A. Localized complications from local anesthesia. *J Calif Dent Assoc*. 1998; 26: 677–82.
21. Haas D.A. Articaine and paresthesia: epidemiological studies. *J Am Coll Dent*. 2006; 73: 5–10.
22. Paxton M.C., Hadley J.N., Hadley M.N., Edwards R.C., Harrison S.J. Chorda tympani nerve injury following inferior alveolar injection: a review of two cases. *J Am Dent Assoc*. 1994; 125: 1003–6.
23. Pogrel M.A. Permanent nerve damage from inferior alveolar nerve blocks: a current update. *J Calif Dent Assoc*. 2012; 40 (10): 795–7.
24. Gaffen A.S., Haas D.A. Retrospective review of voluntary reports of non-surgical paresthesia in dentistry. *J Can Dent Assoc*. 2009; 75 (8): 579.
25. Garisto G.A., Gaffen A.S., Lawrence H.P., Tenenbaum H.C., Haas D.A. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc*. 2010; 141 (7): 836–44.
26. Fassahov R.S., Reshetnikova I.D., Vojcekhovich G.S., Makarova L.V., Gorshunova N.A. Анафилактический шок: причины, клинические проявления, неотложная терапия, профилактика. *Prakticheskaya medicina*. 2009; (5). (in Russian)
27. Hohlova Z.A., Gilyova R.A., Konyahina I.G., Tishkina A.P. Lyell's Syndrome. Case from practice. *Arkhiv vnutrenney meditsiny*. 2018; 8 (3): 231–6. DOI: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2018-8-3-231-236>. (in Russian)
28. Federal Clinical Guidelines for the Management of Patients with Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis. Russian Society of Dermatovenerologists and Cosmetologists. Moscow; 2015. 11 p. (in Russian)
29. Tezyaeva S.A., Mlinnik R.A., Degtyareva S.F. et al. Lyell's syndrome as a rare complication of drug therapy (clinical cases). *Medial'*. 2015; 2 (16): 42–5. (in Russian)
30. Vasil'chikova I.I. Drug allergy. (Clinical case of Stevens-Johnson syndrome). *Astma i allergiya*. 2015; 1 (5): 35–9. (in Russian)
31. Mahboob A., Haroon T.S., Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol*. 1998; 37: 833–8. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-4362.1998.00451.x>.
32. Rafal'skij V.V. Undesirable drug reactions and interactions with antibiotic therapy of urinary tract infections. *Russkiy Meditsinskiy Zhurnal*. 2000; 3: 110. (in Russian)
33. Taqi SA. Drug-induced oral erythema multiforme: A diagnostic challenge. *Ann Afr Med*. 2018; 17 (1): 43–5. DOI: https://doi.org/10.4103/aam.aam_19_17.
34. Medvedeva M.B. Treatment of acute forms of candidiasis of the oral mucosa in young people. *Visnik VDNZU Ukraïns'koï medichnoï stomatologichnoï akademii. Aktual'ni problemi suchasnoï medicine*. 2011; 11 (4): 19–23. (in Russian)
35. Sychev D.A., Otdelenov V.A., eds. Polypharmacy in clinical practice: a problem and solutions: a training manual. SPb.: TsOP Professiya; 2016. 224 p. (in Russian)