

**Назарова З.Ш.,
Амонова Д.С.,
Ибадова Д.Н.,
Ташикебаева Э.Н.,
Маллаева С.А.,
Рофеев М.Ш.**

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Самаркандский филиал РНЦЭМП (директор - проф. Ахмедов Ю.М.); Кафедра клинической фармакологии (зав. - проф. Ибадова Д.Н.) СамМИ (ректор - проф. Шамсиев А.М.)

Фармацевтическая промышленность производит десятки тысяч лекарственных препаратов, рациональное и безопасное применение которых является актуальной проблемой. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) проводит специальную программу мониторинга побочных действий лекарств. Во многих странах функционируют службы контроля безопасности лекарственных средств (ЛС). В нашей стране в 2006 году также создана группа по контролю побочных действий лекарственных препаратов (группа фармаконадзора при фармакологическом комитете МЗ РУз). Однако врачи и фармацевтические работники не уделяют должного внимания безопасности лекарственной терапии. Возможно, это связано с трудностями своевременного познания неблагоприятных побочных реакций и их коррекции.

Согласно определению ВОЗ, побочное действие ЛС или неблагоприятные реакции, вызываемые ЛС, - это вредные, нежелательные эффекты, которые возникают при использовании дозы рекомендованных для профилактики и лечения заболеваний. Помимо этого существует и дополненное определение ВОЗ, учитывающее степень тяжести неблагоприятных реакций на ЛС, а также реакции на контаминанты (например, в фитопрепаратах) и пр. положительно неактивные эксципиенты (например, консерванты): побочные реакции или неблагоприятные лекарственные реакции, - вредные реакции, возникающие в результате вмешательства, связанного с использованием лекарственного продукта, делающие продолжение его приёма опасным и требующие профилактики или специфического лечения, или изменения режима дозирования, или отмены препарата. Синонимами термина «побочное действие лекарств» являются: лекарственноассоциированные, лекарственно-обусловленные, или ятрогенные, заболевания.

Еще в 1976 г. Vere D.W. описал способность неблагоприятных побочных реакций ЛС выступать под маской обычных заболеваний и указал 5 основных причин, по которым так много лекарственных осложнений остаются незамеченными.

Реакция проявляется настолько странно или причудливо, что часто используемый и явно безобидный препарат не вызывает подозрений;

Нарушения, вызванные лекарством, могут в точности имитировать обычные заболевания;

Существуют длительные задержки проявления неблагоприятных реакций;

Лекарство вызывает обострение обычных заболеваний или провоцирует проявление генетически предрасположенных нарушений;

Клиническая ситуация может быть настолько сложной, что ее составляющие, связанные с ЛС, остаются незамеченными.

Vere D.W. подчеркивал, что хотя многие новые

открытия совершаются Национальными центрами по мониторингу неблагоприятных реакций ЛС, большинство важных и новых наблюдений делается практикующими врачами.

Кроме того, клинические врачи иногда боятся, что наблюдаемые неблагоприятные побочные реакции могут связать с их некомпетентностью, что повлечет юридическую ответственность.

Эпидемиология побочных эффектов. Степень риска развития побочных эффектов при использовании различных препаратов вариабельна. Например, при применении нистатина риск развития побочных эффектов равен нулю, а при использовании иммунодепрессантов или цитостатиков - очень велик. Ежегодно увеличивается число людей, не переносящих от одного до нескольких ЛС. Побочные эффекты возникают у 18-40% пациентов, принимающих лекарственные препараты, но служат поводом обращения к врачу лишь у 4 - 6% (0,3 - 5% из них необходима госпитализация, в т.ч. 3% - в отделение интенсивной терапии). Частота развития побочных реакций и их тяжесть зависят от индивидуальных особенностей пациента, его пола и возраста, тяжести основного и сопутствующего заболеваний, фармакодинамических и фармакокинетических характеристик ЛС, его дозы, длительности применения, пути введения, а также лекарственного взаимодействия.

Одна из причин увеличения количества побочных реакций - нерациональное и необоснованное применение (лишь в 13-14% случаев оно оправданно, в 23% - сомнительно и в 63-64% - нецелесообразно).

Росту осложнений фармакотерапии способствует также всё большее распространение самолечения.

Побочное действие ЛС возникает при их применении, как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. При амбулаторном лечении побочные реакции часто вызывают сердечные гликозиды, гормоны, антигипертензивные средства, антикоагулянты, некоторые диуретики, антибиотики, НПВС. Наиболее часто развиваются аллергические реакции; прием ацетилсалициловой кислоты (в т.ч. в качестве антиагреганта) у 8% пациентов может вызвать развитие язв и кровотечений из верхних отделов ЖКТ. При стационарном лечении побочные реакции на ЛС отмечают у 17 - 30% больных. Побочные эффекты вызывают антибиотики (до 25 - 30% всех побочных эффектов), анальгетики, психотропные средства, сердечные гликозиды, мочегонные и антидиабетические препараты, сульфаниламиды, препараты калия. Наиболее распространены поражения кожи (у 25%) и печени, тромбозы и тромбозмболии, нарушения гемопоэза и свертывания крови, поражения ЖКТ, нарушения психики, содержания электролитов, анафилактические реакции.

Побочные эффекты ведут к летальным исходам у 0,24-5% больных, находящихся на стационарном лечении. Их причины - желудочно-кишечные

кровотечения и осложнения пептических язв (при использовании глюкокортикоидов, НПВС, антикоагулянтов), другие кровотечения (при применении цитостатиков), апластическая анемия и агранулоцитоз (при назначении хлорамфеникола, цитостатиков, препаратов золота, некоторых НПВС), поражения печени (наиболее часто при применении противотуберкулёзных и психотропных препаратов, цитостатиков, тетрациклина), анафилактический шок (особенно при применении пенициллинов и новокаина), поражения почек (при приёме НПВС, аминогликозидов), снижение резистентности к инфекциям (при назначении цитостатиков, глюкокортикостероидов).

Особенно часто лекарственные осложнения развиваются в следующих группах риска: Пациенты с нарушениями функций печени и почек. Пациенты, одновременно принимающие несколько лекарственных препаратов, а также препараты с низким терапевтическим индексом. Пациенты пожилого возраста. Увеличение частоты побочных реакций связано с самолечением, одновременным приёмом большого количества лекарственных препаратов (при применении 4-5 препаратов лекарственное взаимодействие развивается у 4,5% пациентов, 20 препаратов - у 40 - 45%), возрастными изменениями функций органов и систем организма, уменьшением объёма распределения ЛС, особенностями фармакодинамики ЛС (например, уменьшением чувствительности или плотности α -адренорецепторов). Наиболее часто отмечают нарушения функций ЦНС и ЖКТ, геморрагические осложнения. Поэтому больным пожилого и старческого возраста необходимо снижение дозы ЛС (иногда в 1,5-2 раза). С особой осторожностью и тщательностью должна подбираться лекарственная терапия (при необходимости) у беременных, особенно ЛС, обладающих тератогенным действием.

Классификации неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Существует большое разнообразие классификации побочных реакций лекарств, основывающихся на механизмах возникновения, тяжести течения и прогноза, а также частота встречаемости. Каждый метод проявляет большую чувствительность для выявления того или иного типа лекарственного осложнения и его выбор определяется поставленной задачей.

Так, все побочные реакции имеют¹ различные механизмы развития, некоторые из них непредсказуемые, другие могут быть прогнозированы. Было предложено большое количество классификаций

Вследствие генетически обусловленных изменений фармакокинетики или фармакодинамики ЛС.

Вследствие не обусловленных генетически изменений фармакокинетики (например, при нарушениях функций печени, почек, щитовидной железы) и фармакодинамики (например, при изменении чувствительности β -адренорецепторов, связанном с длительным применением ингаляционных β -адреномиметиков) ЛС.

1.3. Отдаленные эффекты без существенного изменения концентрации ЛС (например, тератогенное и канцерогенное действия).

2. Эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами ЛС.

побочных эффектов по механизму их возникновения.

Наибольшее распространение получила классификация, предложенная Grahame Smith D.G. и Aronson K.K., которая включает всемирно принятую систему, предложенную Rawlins M.D. и Thomson J.W. в 19⁷⁷ г. (разделение всех типов неблагоприятных побочных реакций на А и В). Эта классификация была модифицирована Rene J. Royer и предусматривала разделение побочных реакций на четыре типа: А, В, С, D.

Тип А - прогнозируемые эффекты. Первично токсические реакции, или передозировку ЛС (например, развитие печёночной недостаточности при назначении высоких доз парацетамола). Собственно побочные эффекты (например, седативное действие антигистаминных препаратов). Вторичные эффекты (например, диарея вследствие дисбактериоза при приёме антибиотиков). Лекарственное взаимодействие (например, токсическое действие теофиллина при его сочетании с эритромицином).

Тип В - непрогнозируемые эффекты. Индивидуальная непереносимость ЛС - нежелательный эффект, вызванный их фармакологическим действием в терапевтических или субтерапевтических дозах (например, шум в ушах при приеме ацетилсалициловой кислоты). Идиосинкразия (например, гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюко-6-фосфатдегидрогеназы, вызванная приёмом антиоксидантов). Гиперчувствительность, или аллергия (например, анафилаксия при приёме пенициллинов). Псевдоаллергические реакции - реакции, внешними проявлениями сходные с аллергическими, однако не имеющие иммунного характера (например, при введении рентгеноконтрастных веществ).

Тип С - реакции при длительном применении ЛС (например, зависимость от бензодиазепиновых транквилизаторов, нефропатия при приёме анальгина, вторичная надпочечниковая недостаточность при применении системных глюкокортикоидов).

Тип D - отсроченные (отдаленные) эффекты (например, тератогенность, канцерогенность).

Тип E - непредсказуемая неэффективность лечения.

Этиопатогенетическая классификация побочного действия ЛС.

1. Токсические эффекты.

1.1. Абсолютное увеличение концентрации ЛС в крови - при их передозировке.

1.2. Относительное увеличение концентраций ЛС в крови.

2.1. Прямые неблагоприятные фармакодинамические эффекты (например, ulcerогенный эффект НПВС и глюкокортикоидов, ортостатические реакции на ганглиоблокаторы).

2.2. Опосредованные неблагоприятные фармакодинамические эффекты.

Суперинфекция и дисбактериоз (например, при применении антибактериальных средств).

Бактериолиз (реакция Яриша-Херксхаймера) при назначении антибиотиков.

Синдром отмены (например, развитие тяжелых гипертонических кризов при резкой отмене клофелина).

Лекарственная зависимость.

3. Истинно аллергические реакции.

- 3.1. Медиаторный или реагиновый тип.
- 3.2. Цитотоксический тип.
- 3.3. Иммунокомплексный тип.
- 3.4. Гиперчувствительность замедленного типа.

4. Псевдоаллергических реакции (например, обострение бронхиальной астмы вследствие высвобождения гистамина при применении холиномиметических средств).

5. Идиосинкразия - генетически обусловленная, извращенная реакция на первое введение ЛС.

6. Психогенные эффекты (например, головная боль, потливость).

7. Ятрогенные эффекты (например, при полипрагмазии, направленном введении лекарственных препаратов).

75 % всех побочных эффектов представлены реакциями типа А, более 20 - лекарственными осложнениями типа В, менее 5% составляют осложнения типа С и D. Edwards I.R и Aronson J.K была разработана и подложена еще более полная классификация побочных реакций, получившая наибольшее признание в США. В соответствии с ней лекарственные осложнения разделяют на 6 типов: дозозависимые, дозозависимые, зависимые от используемой дозы лекарственного средства и длительности терапии, отсроченные, связанные с отменой терапии, а также неэффективность лекарственной терапии

Позже ВОЗ была предложена классификация механизмов развития побочных эффектов, разработанная специально для работы системы спонтанных сообщений. Она предусматривала разделение всех лекарственных осложнений на три типа: тип А - дозозависимые лекарственные осложнения, тип В - дозозависимые побочные реакции, тип С - увеличение ожидаемой частоты развития побочной реакции. Эта классификация была рекомендована для использования Федеральными центрами различных стран для анализа спонтанных сообщений, однако с оговоркой, что ее использование является рациональной при высокой ежегодной интенсивности спонтанных сообщений.

На сегодняшний день основная классификация побочных реакции по механизму развития, применяемая большинством специалистов во всем мире, предполагает разделение всех лекарственных осложнений на четыре группы

- А, В, С и D.

В зависимости от тяжести течения и прогноз все лекарственные осложнения разделяют на серьезные и несерьезные.

По определению ВОЗ, к серьезным осложнениям лекарственной терапии относятся случаи, результатом которых является смерть, либо угроза жизни, либо госпитализация (в результате побочной реакции либо ее удлинение), или /и стойкое снижение или потеря трудоспособности, или/и врожденная аномалия. Определение FDA серьезных лекарственных осложнений практически соответствует тому, предложенному ВОЗ. Однако по FDA серьезным осложнениям лекарственной терапии относят также случаи, требующие хирургического лечения для предотвращения постоянного снижения или потери трудоспособности. По данным полученным при мета-анализе на основании 39 исследований в США, проведенном Lazarou J. et al., серьезные побочные реакции

составляют 6,7% от числа всех лекарственных осложнений и ежегодно регистрируется у 2,1 млн. больных в США.

По прогнозируемости:

Прогнозируемые - обусловленные фармакологическим действием ЛС. Они развиваются часто (80%), дозозависимы и имеют определенную клиническую картину (например, артериальная гипотензия при приеме α -адреноблокаторов, лекарственный паркинсонизм при курсовом приеме хлорпромазина, артериальная гипертензия при приеме глюкокортикоидов).

Непрогнозируемые - не связанные с фармакологическим действием ЛС. Они не дозозависимы, развиваются значительно реже прогнозируемых обычно обусловлены нарушениями иммунной системы и воздействиями внешних факторов среды и не имеют определенных клинических проявлений.

По характеру возникновения - прямые и опосредованные. По локализации проявлений - местные и системные.

По течению:

Острые формы, развивающиеся в течение первых 60 мин после приема ЛС (например, анафилактический шок, тяжелый бронхоспазм, острая гемолитическая анемия, рвота).

Подострые формы, развивающиеся через 1- 24 ч после приема ЛС (например, сыпородочная болезнь, аллергические васкулиты, диарея).

Латентные формы, возникающие через 2 сут и более после приема ЛС (например, кожные высыпания, отсроченные дискинезии ЖКТ органотоксичность).

По тяжести клинического течения.

Легкая степень (например, кожные зуд, крапивница извращение вкуса), при которой отсутствует необходимость в отмене препарата; побочные действия исчезают при снижении его дозы или кратковременном применении антигистаминных препаратов.

Средней степени тяжести (например, экзематозный дерматит токсико-аллергический миокардит, лихорадка, гипокалиемия) - необходимы коррекция терапии, отмена препарата и проведение специфического лечения, например глюкокортикоидами.

Тяжелая степень - состояния, представляющие угрозу для жизни или подлежащие нахождению пациента в стационаре (например, анафилактический шок, эксфолиативный дерматит). Необходимы отмена препарата и лекарственная терапия осложнений (например, назначение глюкокортикоидов, иммуномодуляторов, антигистаминных препаратов).

Клиническая классификация:

Общие реакции (например, анафилактический шок, отек Квинке, геморрагический синдром).

Поражение кожи и слизистых оболочек (например, синдром Лайелла).

Поражение органов дыхания (например, бронхиальная астма, аллергический плеврит и пневмония, отек легких).

Поражения сердца (например, нарушения проводимости, токсический миокардит). Побочные реакции классифицирует в зависимости от частоты развития на количество назначений лекарственных препаратов. Частые лекарственные осложнения развиваются более чем в одном случае на 100 назначений, нечастые - менее чем в одном случае на 100

назначений и редкие, встречающиеся менее чем в одном случае на 1000 назначений.

Третью часть всех побочных реакции составляют потенциально предотвратимые осложнения, иными словами, те реакции, которых можно избежать в условиях рационального использования препаратов.

Предотвратимые побочные реакции связывают с ошибками назначения и использования лекарственных препаратов то есть с нарушениями рекомендаций инструкции по медицинскому применению лекарственных средств. Как показывает медицинская практика, подавляющее большинство предотвратимых осложнений лекарств развивается вследствие ошибок, допускаемых практическими врачами, несколько меньшее количество наблюдается при применении безрецептурных средств для самолечения.

Побочное действие лекарственных средств, связанное с их фармакологическими свойствами.

Собственно побочные эффекты. Под таким видом побочного действия понимают фармакологическое действие, развивающееся при приеме лекарственных средств в терапевтических дозах и обусловленное их влиянием на однотипные рецепторы, расположенные в различных органах и тканях организма, либо на другие типы рецепторов и/или специализированные участки воспринимающих тканей органов-мишеней. Подобный тип побочного действия ЛС достаточно широко распространен. Например:

Неселективный [3-1 и р-2адреноблокатор пропранолол, блокируя р-1 адренорецепторы сердечной мышцы, уменьшает частоту и силу сердечных сокращений этот эффект препарата нашёл свое применение для лечения пациентов с ИБС и артериальной гипертонией. Вместе с тем, препарат также блокирует [3-2адренорецепторы, расположенные в бронхах, вызывая повышения тонуса их гладкой мускулатуры, что у пациентов с бронхообструктивным синдромом может Изопреналин, применяемый в качестве бронхорасширяющего средства оказывает стимулирующее действие на сердце и вызывает развитие тахикардии и аритмии. Этот эффект препарата может быть использован для восстановления сердечного ритма при асистолии.

Побочные эффекты ЛС зависят от характера основного заболевания. Так, стероидная артериальная гипертензия (АГ) чаще возникает при системной красной волчанке, протекающей с поражением почек. Побочные явления глюкокортикоидов при диффузных заболеваниях соединительной ткани могут быть сходны с таковыми основного заболевания (например, психозы, остеопорозы, миокардиодистрофия, АГ) что затрудняет дифференциальную диагностику. Трициклические антидепрессанты могут вызывать головную боль, тошноту, сухость во рту и нарушение зрения, цитостатики вызывают нарушение кроветворения.

Токсичность, связанная с передозировкой ЛС. В высоких дозах многие препараты вызывают токсические реакции. Для оценки токсичности ЛС определяют широту терапевтического действия или терапевтическую широту (терапевтическое окно или терапевтический индекс). Это разница между терапевтической дозой и дозой, которая вызывает токсический эффект. ЛС, имеющие большую широту

спровоцировать бронхоспазм, т.е. пропранолол в среднетерапевтических дозах, влияя на Р-адренорецепторы сердца и легких, с одной стороны, оказывает положительное действие при ИБС, а с другой стороны, вредное побочное действие, проявляющееся ухудшением течения бронхообструктивного синдрома: препарат нифедипин, блокируя медленные кальциевые каналы в гладкомышечных клетках сосудов, преимущественно артериол, понижает артериальное давление, т.е. формирует терапевтический гипотензивный эффект, и вместе с тем оказывает аналогичное влияние на гладкомышечные клетки кишечника, способствуя развитию запоров, т.е. оказывает побочное, вредное воздействие на организм. Ещё один пример побочного действия ЛС, связанного с их фармакологическими свойствами. Кардиотоническое (усиливающее силу сердечных сокращений) действие сердечных гликозидов, применяемых в терапии сердечной недостаточности, связано с их способностью блокировать мембранную K^+ - , Na^+ -АТФазу кардиомиоцитов. Блокада же сердечными гликозидами мембранной АТ- Фазы гладкомышечных клеток сосудов приводит к их сокращению и тем самым, к повышению общего периферического сопротивления, т.е. реализуется вредное, побочное Действие препарата, так как повышение общего периферического сопротивления увеличивает постнагрузку на сердечную мышцу. Седативное действие антигистаминных препаратов Его поколениа связано с их способностью проникать через гематоэнцефалитический барьер. Препараты беладонны (атропин, применяемый при спазме, печеночных или кишечных коликах, воздействуя на М-рецепторы, повышают внутриглазное давление. Это при глаукоме может привести к отслойке сетчатки и необратимой слепоте. В некоторых случаях побочный эффект препарата может быть полезным.

терапевтического действия, редко вызывают токсическое осложнение при использовании в терапевтических дозах. При малой терапевтической широте трудно избежать токсических реакций, как например, при применении аминогликозидов (стрептомицина, канамицина и др.), инсулина, варфарина, сердечных гликозидов, теofilлина, дифенина, карбамазепина и др.)

Аминогликозиды при длительном назначении больным вызывают нарушение функции почек, обычно быстро обратимое. Оно связано с выраженным накоплением этих препаратов в проксимальных почечных канальцах, зависит от дозы препарата и уменьшается при его применении один раз в сутки. Отоотоксичность аминогликозидов проявляется снижением слуха. Она может быть связана с дисфункцией вестибулярного аппарата и слухового нерва в результате прогрессирующего накопления антибиотиков в лимфе внутреннего уха. При назначении высоких доз парацетамола развивается печеночная недостаточность.

Необходимо учитывать, что токсический эффект не всегда связан с абсолютной передозировкой, но и зависит от внутренних факторов, таких, как нарушение функции печени или почек, различных видов обмена, гипопроteinемия, возрастные особенности и др. Например, при заболевании почек замедляется выведение из организма строфангина и корглюкона, что может

способствовать развитию дигиталисной интоксикации. Прием нифедипина на «пустой» желудок способствует быстрому всасыванию и достижению пиковой концентрации в крови, что проявляется резкой головной болью и покраснением кожи лица.

Вторичные побочные эффекты - это эффекты, напрямую не связанные с лекарством, а чаще всего обусловленные его последствием, например, дисбактериоз, суперинфекция, возникновение устойчивых штаммов возбудителей, бактериолиз, угнетение иммунных процессов.

Вторичные побочные действия.

Дисбактериоз - количественное и качественное изменение состава микрофлоры ЖКТ, вызванное применением антимикробных препаратов. Восстановление состава микрофлоры кишечника иногда происходит после прекращения приема препарата, вызвавшего его нарушение, однако, возможно и стойкое нарушение функций ЖКТ с нарушениями белкового обмена, всасывания ионов кальция, железа, развития гиповитаминоза (особенно витаминов группы В).

Суперинфекция - возникновение и интенсивное развитие условно патогенных микроорганизмов вследствие подавления жизненной деятельности нормальной микрофлоры. Это осложнение могут вызвать, например, антибиотики или иммунодепрессанты. Суперинфекции могут быть эндogenous (обычно вызванные стафилококками, синегнойной и кишечной палочками, протеем) и экзогенными (обусловленные вторичным инфицированием новым возбудителем или устойчивым штаммом микроорганизмов), вызвавших первичное заболевание, например развитие кандидомикозов или аспергиллеза. При суперинфекции обычно поражается слизистая оболочка кишечника, реже вызываются висцеральные формы с атипичной клинической картиной (например, кандидомикоз легких, проявляется интерстициальной пневмонией с затяжным течением, трудно диагностируемой рентгенологически).

Бактериолиз (реакция Яриша-Херксаймера) - может развиваться при применении бактерицидных антимикробных препаратов в больших дозах. Клиническая симптоматика характеризуется быстрым ухудшением общего состояния пациента или кратковременным нарастанием симптомов соответствующей патологии в связи с быстрым распадом микробных клеток (сальмонелл, спирохет, кишечной и синегнойной палочек, протей) и высвобождением большого количества эндотоксинов.

Угнетение иммунных процессов, вызываемые антибактериальными препаратами (например, левомицетином), зависит от их дозы, способа введения и длительности применения.

Синдром отмены, как правило развивается при внезапном прекращении приема некоторых ЛС, например, отмена хинидина может привести к тяжелым аритмиям, антиангинальных препаратов - к приступу стенокардии, антикоагулянтов - к тромбоэмболическим осложнениям. Токсичность, связанная с лекарственными воздействиями - это побочные эффекты ЛС, чаще всего возникающие в результате фармакокинетических взаимодействий. Так, теofilлин применяемый в обычных терапевтических дозах, может вызвать токсическое действие при включении в

комплексное лечение эритромицина, ингибирующей печеночный метаболизм теofilлина и приводящего к его передозировке. Токсичность аминокликозидов потенцируется циклоспоринами, цисплатином, фуросемидом. Оно опасно тем, что нарушается выведение препарата, способствуя усилению ототоксичности, характерной для этой группы ЛС.

Реакции типа В не являются дозозависимыми и, кроме непереносимости, не связаны с фармакологической активностью ЛС. В их основе лежат индивидуальные особенности организма - аллергия или генетически обусловленные нарушения в ферментных системах. Особенности реакций этого типа состоят в том, что их трудно предвидеть. Обычно эти реакции не описаны до регистрации ЛС и выявляются только при его широком клиническом применении.

Лекарственная непереносимость нежелательный эффект ЛС, связанный с его фармакологическими свойствами и возникающий при использовании терапевтических и субтерапевтических доз. Может наблюдаться индивидуальная лекарственная непереносимость любого препарата.

Идиосинкразия - повышение чувствительности к препарату - нехарактерная реакция ЛС, которая не может быть объяснена его фармакологической активностью. Идиосинкразия может быть врожденной (генетически детерминированной) или приобретенной (следствие перенесенных или имеющихся заболеваний). Это генетически обусловленная в извращенная реакция на определенный лекарственный препарат, проявляющаяся повышенной чувствительностью к нему и сильным и/или длительным эффектом и связанная с генетически детерминированными дефектами ферментативных систем. Примером таких реакций может служить развитие гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, принимающих сульфаниламиды, фуразолидон, хлорамфеникол, ацетилсалициловую кислоту, или метгемоглобинемии у больных с дефицитом метгемоглобин-редуктазы при приеме нитратов. К идиосинкразии можно отнести почечную экскрецию пуринов при лечении подагры у пациентов с дефицитом гипоксантин-гуанин-трансферазы и развитие приступа печеночной порфирии вследствие индукции синтетазы аминокислотной кислоты барбитуратами. С наследственной недостаточностью холинэстеразы сыворотки крови связано удлинение действия дитилина до 2-3 ч.

У пациентов с дефицитом метгемоглобин-редуктазы при применении нитратов развивается метгемоглобинемия.

У детей раннего возраста при лечении левомицетином (хлорамфениколом) на 2-9-й день может развиваться осложнение в виде так называемого «серого синдрома» или синдрома - Грея: метеоризм, диарея, рвота, цианоз и в дальнейшем расстройства кровообращения, приводящие к смерти. Это связано с недостатком в организме глюкобутилтрансферазы, поэтому назначение левомицетина детям раннего возраста нежелательно.

Аллергические реакции (20-70%) - измененный иммунный ответ, проявляющийся в развитии специфической гиперчувствительности организма к

аллергенам в результате предшествовавшего контакта. Они, как правило, не развиваются при пёрвбМ приеме ЛС (за исключением перекрестных аллергических реакций на ЛС, которые пациент Принимал ранее). Аллергические реакции имеют фазовое течение (периоды сенсibilизаций, 'разрешения и десенсibilизации).

Сенсibilизация развивается в течение нескольких дней (от момента! первичного попадания аллергена до формирования иммунной реакции) и сохраняется значительное время, длительность которого определяют природа аллергена, его доза, путь проникновения в организм, длительность воздействия, а также состояние иммунной системы организма.

Стадия разрешения развивается либо на повторное попадание аллергена, либо на аллерген, сохраняющийся в организме более 2 нед. Она может быть немедленного (от нескольких секунд до 6 ч) и замедленного (в течение 24-48 ч) типа.

При десенсibilизации реактивность организма может возвратиться к исходному состоянию спонтанно при устранении воздействия аллергена либо после курсов введения аллергена в микродозах.

Риск развития лекарственной аллергии повышают полипрагмазия, длительное применение ЛС, наследственная предрасположенность, а также сопутствующие заболевания (например, бронхиальная астма, поллиноз, грибковые поражения).

Аллергические реакции могут вызвать любые ЛС (полноценные аллергены, например вакцины, сыворотки, инсулин, или приобретающие антигенные свойства после связи с белками). ЛС может стать аллергеном в результате трансформации при хранении, а также после биотрансформации (например, витамины группы В, фенотиазины). Высокой антигенной активностью обладают ЛС, содержащие NH_2^+ группы и СГ , связанные с бензольным кольцом (например, прокаин, синтомицин). Риск развития лекарственной аллергии при пероральном приеме ниже, чем при других путях введения, и максимален при внутривенном применении. Аллергические реакции на ЛС не зависят от дозы лекарственного препарата. Возникновению аллергической реакции способствует ряд факторов риска, которые можно подразделить на 2 группы.

Первая - факторы, зависящие от больного:

Отягощенная аллергическая наследственность, или так называемая «аллергическая» конституция:

Длительное и бесконтрольное самолечение различными ЛС;

Профессиональные вредности, особенно у работников заводов химико-фармацевтической промышленности, аптек, химической промышленности и др.;

Полипрагматизация, с учетом того, что ряд ЛС усиливает аллергизирующую активность других препаратов, например, бутадиион - кумаринов, сульфаниламиды - антибиотиков при оральном приеме и др.;

Недостаточная полнота аллергологического анамнеза (предшествующая сенсibilизация, в том числе профессиональная).

Важно помнить, что назначение одновременно с используемым ЛС противогистаминных препаратов не предупреждает развития лекарственной аллергии, а только маскирует их начальные проявления.

Различают 4 типа аллергических реакций (по Джеллу-Кумбсу).

Тип I (реагиновый) — реакции немедленного типа, атопические, анафилактические. На Ag вырабатываются АТ (IgE), вызывающие активацию тучных клеток или базофилов. При повторном попадании аллергена в организм насупает стадия разрешения, протекающая в 3 фазы: иммунологическая (образование комплекса аллергена с фиксированным на базофилах и тучных клетках IgE и изменение свойств клеточных мембран), биохимическая (дегрануляция тучных клеток и базофилов с высвобождением медиаторов аллергии, главным образом, гистамина) и патофизиологическая (характеризуется развитием как

местных патологических процессов, например воспаления, повышения проницаемости сосудистых стенок, расстройств регионарного кровообращения, гипоксии, тромбоза микрососудов, отека тканей, так и генерализованными расстройствами жизнедеятельности организма). Примеры реакций типа I - поллинозы, экзогенная бронхиальная астма, анафилактический шок, крапивница, дерматит. К этому же типу относят псевдоаллергические реакции (развиваются без видимого периода сенсibilизации после попадания в организм различных агентов, в т.ч. ЛС).

Анафилаксия характеризуется развитием беспокойства, головокружения, резким падением артериального давления (АД), удушьем, резкими болями в животе, тошнотой и рвотой, непроизвольными мочеиспусканием и дефекацией, а также судорогами, потерей сознания при развитии анафилактического шока.

Атопия развивается при наследственной предрасположенности и проявляется бронхиальной астмой, крапивницей, поллинозом (аллергическим ринитом, обычно развивающимся на пыльцевые аллергены), ангионевротическим отеком или детской экземой (развивается на пищевые аллергены).

Taii.wi I

ЛС с высоким риском развития анафилактической или анафилактоидной реакции и механизмы*

их развития:	
Механизм развития	ЛС
IgE - опосредованный	Пенициллины
	Цефалоспорины
Активация системы комплемента	Альбумин
	Адьюванты к лекарственным веществам
Гистаминолибераторный	Бензодиазепины
	Рентгеноконтрастные вещества Декстраны
Иные механизмы	Протамин сульфат
	Декстраны
	Рентгеноконтрастные вещества
	Альбумин
	Маинитол
	Морфин
	Полимиксин В
	Тиопентал натрия
	Протамин сульфат
	Тубокурарин хлорид
	Белки плазмы крови
	Местные анестетики (например, прокаин) НПВС

Реакция типа II (цитотоксическая). АТ (обычно IgG или IgM) направлены против Ag, находящихся на поверхности собственных клеток организма и являющихся измененными в результате повреждения бактериями, вирусами, лекарственными препаратами, белковыми компонентами клеточной мембраны или неклеточными структурами, например, печени, миелина, базальной мембраны клубочков по-

чек, коллагена. Это приводит к фагоцитозу, активации клеток киллеров или опосредованному системой комплемента лизису клеток. Примеры клинических проявлений реакций гиперчувствительности типа II - поражения крови (иммунные цитопении, например «лекарственные» эритро-, лейко-, тромбоцитопении), аллергические или инфекционно-

аллергические формы нефрита, миокардита и т.д.

К ЛС, вызывающим реакции данного типа, относят метилдопу, хинидин, фенацетин, салицилаты, сульфаниламиды, цефалоспорины, пенициллины.

Цитотоксический тип реакции лежит в основе патогенеза лекарственной волчанки, развивающейся при применении прокаинамида, гидралазина, хлорпромазина, изониазида, метилдоды, пенициллинамина. Клинические проявления (лихорадка, снижение массы тела, поражение опорно-двигательного аппарата, легких и плевры, почек, печени, сосудов, крови) развиваются обычно через 1 год после начала лечения перечисленными выше препаратами и йебзайт самопроизвольно в течение 4-6 недель после отмены.

Реакция типа III (иммунокомплексная) опосредована образованием комплексов Аг с соответствующим Ат, имеющих критические размеры. Не удаляемые из кровотока комплексы задерживаются в капиллярах тканей организма, где активируют систему комплемента (особенно фракции С3а, С4а и С5а) и вызывают повышение проницаемости сосудов и хемотаксис нейтрофилов, что с одновременной активацией кининбвовой системы, высвобождением активных аминов и повышением агрегации тромбоцитов приводит к развитию системного васкулита с микротромбозами, дерматита, альвеолита. Клинические примеры болезней иммунных комплексов: сывороточная болезнь (после введения чужеродных белков или лекарственных препаратов), системная красная волчанка (СКВ), гломерулонефрит, альвеолиты, ревматоидный артрит. К ЛС, вызывающим этот тип реакций, относят НПВС, ретинол, изониазид, метотрексат, хинидин, пенициллины.

Реакция типа IV (гиперчувствительность замедленного типа - ГЗТ) представляет клеточный иммунный ответ. Она развивается на гаптены, микробные и лекарственные аллергены, измененные клетки организма. ГЗТ протекает в несколько фаз: в начале происходит сенсибилизация организма с образованием большого количества Т-лимфоцитов (эффекторов и киллеров), через 24-48 ч развивается фаза разрешения, когда сенсибилизированные Т-лимфоциты распознают Аг и выделяют лимфокины, что приводит к развитию воспалительной реакции. Клеточно-опосредованные реакции лежат в основе кореподобной сыпи и контактного аллергического дерматита. Лекарственные аллергические побочные эффекты проявляются самыми разнообразными формами дерматопатологии - от эритемы на месте введения препарата и фиксированной лекарственной сыпи до генерализованной папулезной или везикулезной сыпи. Наиболее часто развитие этих синдромов вызывают сульфаниламиды, противосудорожные средства, НПВС, аллопуринол, вакцины и сыворотки. Выделяют особые формы аллергических кожных реакций, например синдром Лайелла и синдром Стивенса-Джонсона (тяжелая форма эксудативной полиморфной эритемы).

Частоту сенсибилизации организма к лекарственным препаратам значительно повышают их высокие дозы, частая кратность применения, различные добавки (эмульгаторы, растворители), использование препаратов пролонгированного действия. Факторы, предрасполагающие к развитию аллергических реакций: переходный возраст,

беременность, менструации, климакс, воздействие солнечной радиации, эмоциональные стрессы. Доказана также генетическая предрасположенность, маркерами лекарственной аллергии служат Аг HLA-B40, Cw1, а также гаплотипы A2B40 и A3B40 (например, у лиц с фенотипом HLA- Cw3, гаплотипом A2B17 повышен риск развития аллергии на антибиотики, а наличие HLA- D7, гаплотипа A9B7 в фенотипе ассоциируются с развитием поливалентной лекарственной непереносимости).

У 78-80% пациентов лекарственная аллергия заканчивается выздоровлением, а в 10-12% случаев она принимает хроническое течение в виде атопической бронхиальной астмы, рецидивирующего агранулоцитоза, лекарственного гепатита и интерстициального нефрита. В 0,005% случаев возможен летальный исход, наиболее частые причины которого - анафилактический шок, агранулоцитоз, геморрагический энцефалит, миокардит, апластические анемии.

Псевдоаллергические реакции. Псевдоаллергические реакции своими клиническими проявлениями могут иметь сходство с аллергическими, однако, их развитие не связано с изменениями иммунной системы. В их патогенезе основное значение имеет высвобождение тучными клетками гистамина, либерина и других медиаторов аллергии на фоне дефицита C1 компонента комплемента. ЛС, вызывающие псевдоаллергические реакции, - йодсодержащие рентгеноконтрастные вещества, миорелаксанты (тубокурарин), опиоиды, некоторые антибактериальные средства (ванкомицин, полимиксин В), десфероксамин.

Выраженность псевдоаллергических реакций зависит от дозы ЛС. Клинически реакции могут проявляться в виде крапивницы, гиперемии и кожного зуда (в т.ч. на месте введения), головной боли, снижение АД. Метилдопа, фентоламин, препараты раувольфии могут вызвать отек и гиперемию слизистой оболочки носа, прием НПВС у пациентов с аспиринотриадой - бронхоспазм. Псевдоаллергические реакции могут имитировать реакции II типа (цитотоксические) и вызывать гемолиз, например, при применении противомалярийных препаратов, сульфаниламидов.

Реакции III типа (реакции иммунных комплексов) могут имитировать такие препараты, как новокаинамид, нитрофураны. Например, нитрофурантоин провоцирует пневмониты. Новокаинамид способен вызывать волчаночный синдром.

Реакции типа C - лекарственная зависимость. Согласно заключению Комитета экспертов ВОЗ, под понятием «лекарственная зависимость» следует понимать «состояние психическое а иногда также физическое, являющееся результатом взаимодействия между организмом и препаратом и характеризующееся поведенческими и другими реакциями, которые всегда включают желание принимать препарат на постоянной или периодической основе, для того чтобы избежать дискомфорта, возникающего без приема препарата. Человек может испытывать зависимость более чем от одного препарата. Толерантность - снижение чувствительности к препарату после его повторного употребления; при этом требуется повышение дозы препарата, для того чтобы вызывать эффект такой же

интенсивности что и ранее при приеме меньшей дозы. Необходимость в повышении дозы может быть обусловлена изменениями в метаболизме препарата, клеточной, физиологической или поведенческой адаптацией к его действию».

Синдром психической зависимости - состояние организма, характеризующееся патологической потребностью в приеме какого либо психотропного вещества, с тем, чтобы избежать нарушений психики или дискомфорта, возникающих при прекращении применения. Этот синдром протекает без явлений абстиненции.

Синдром физической зависимости - состояние, характеризующееся развитием абстиненции при прекращении приема ЛС или после введения его антагонистов. Характеризуется развитием толерантности. Характерен, например, для опиомании.

Лекарственная устойчивость нередко встречается во врачебной практике, хотя иногда бывает трудно провести границу между устойчивостью и сниженной устойчивостью к препарату. Лекарственную устойчивость следует считать побочным действием лишь в том случае, когда отсутствие эффекта от ЛС не преодолевается увеличением дозы либо эффект проявляется лишь в дозе, вызывающей нежелательное и опасное побочное действие. В большинстве случаев речь идет не об устойчивости, а о снижении индивидуальной чувствительности.

Термином «парамедикаментозные побочные действия» обозначают проявления, не связанное с действием самого лекарственного вещества. Они могут быть обусловлены свойствами наполнителя препарата, психогенными факторами (после знакомства с аннотацией препарата). Особенно часто парамедикаментозные побочные действия возникают после замены препарата известной фирмы на идентичный, выпускаемый в другой стране.

Реакции типа D - канцерогенные эффекты - побочные эффекты ЛС, вызывающие развитие злокачественных опухолей. Установить достоверную взаимосвязь между развитием опухолей и применением ЛС бывает сложно вследствие длительного временного периода, отделяющего эти события. Так, выявлена взаимосвязь рака эндометрия и длительного приема эстрогенов; рака мочевого пузыря и применения циклофосфамида.

Мутагенные эффекты - побочные эффекты ЛС, приводящие к развитию генетических нарушений и болезней (т.е. генных, хромосомных и геномных).

Реакция на провокационные тесты с подозреваемым ЛС (сначала отмены ЛС, затем повторное назначение);

Реакция на кожные тесты (информативны при реакциях немедленного типа на полипептиды, например антилимфоцитарный глобулин, инсулин, стрептокиназу, менее информативны при применении низкомолекулярных веществ, например пенициллинов). Положительный результат свидетельствует о наличии специфических IgE, отрицательный результат - либо об их отсутствии, либо о неспецифичности тестового реагента;

Результаты контактного теста;

Результаты биопсии кожи при кожной сыпи неясной этиологии (иногда).

Проведение диагностических тестов:

мутаций).

Тератогенные эффекты - побочные эффекты ЛС, оказывающие прямое токсическое действие плод и репродуктивные органы у взрослых вследствие хромосомных, генных и других наследственных нарушений.

Тератогенные ЛС могут обладать прямым эмбриотоксическим действием или нарушать метаболизм белков с развитием эмбриопатии, фетопатии. Во многих странах существует официально принятое разделение лекарств на группы в зависимости от степени их тератогенности. В частности американская организация по контролю качества пищевых продуктов и ЛС (Food and drug Administration - FDA) выделяет следующие категории действия лекарств на плод:

Категория А - препараты, тератогенное действие которых не выявлено ни в клинике, ни в эксперименте (однако полностью исключить риск тератогенности проведенные исследования не позволяют);

Категория В - препараты, не обладающие тератогенностью по данным эксперимента, однако клинических данных по этому вопросу нет;

Категория С - препараты, оказывающие неблагоприятное действие на плод в эксперименте, но адекватного клинического контроля нет;

Категория D - препараты, оказывающее тератогенное действие, но необходимость их применения превышает потенциальный риск поражения плода; эти препараты назначают по жизненным показаниям; женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода;

Категория Х - препараты с доказанной тератогенностью в эксперименте и клинике, которые противопоказаны во время беременности.

Диагностика побочных действия лекарственных средств:

Установление факта приема пациентом ЛС (в т.ч. препаратов безрецептурного отпуска, фитопрепаратов).

Установление связи между побочным эффектом и применением ЛС по следующим показателям:

Время приема препарата и появления побочной реакции;

Соответствие типа побочной реакции фармакологическому действию препарата;

Частота появления данного побочного эффекта в популяции, в т.ч. и от предполагаемого ЛС;

Концентрация подозреваемого ЛС в плазме крови;

Общие лабораторные тесты при органоспецифичных поражениях (например, активность трансаминаз сыворотки крови при поражении печени);

Биохимические и иммунологические маркеры активации иммунобиологических путей.

Определение концентрации общего гемолитического компонента и антинуклеарных АТ при лекарственной волчанке.

Определение метаболитов гистамина в моче при анафилаксии.

Определение концентрации триптазы (маркера активации тучных клеток). Повышение содержания а-формы свидетельствует о повышении количества тучных клеток, а р-формы - об их активации при анафилактоидных и анафилактических реакциях. Кровь для исследования 1 а'-, w. рекомендовано брать в течение 1-2 ч от начала анафилаксии. Нормальные показатели

концентрации триптазы - менее 1 мкг/л, повышение концентрации более 1 мкг/л свидетельствует об активации тучных клеток, более 5 мкг/л - о системной анафилаксии.

Тест трансформации лимфоцитов.

Следует отметить, что не существует тестов, способных однозначно подтвердить или опровергнуть побочную реакцию на ЛС.

Лечение побочных эффектов лекарственных средств.

При развитии лекарственных побочных реакций следует отменить вызвавший их препарат или снизить его дозу, а также провести десенсибилизацию и симптоматическую терапию.

С целью уменьшения риска развития побочного

действия ЛС следует учитывать следующее.

Принадлежность ЛС к фармакологической группе, что определяет все возможные фармакологические эффекты.

Возраст и антропометрические характеристики пациента.

Функциональное состояние органов и систем организма, влияющих на фармакодинамику и фармакокинетику ЛС.

Наличие сопутствующих заболеваний.

Образ жизни (при интенсивной физической нагрузке скорость выведения ЛС повышено), характер питания (у вегетарианцев скорость биотрансформации ЛС снижена), вредные привычки (курение способствует ускорению метаболизма некоторых ЛС).

Литература

1. Базисная и клиническая фармакология: В 2 т. / Под ред. Бертама г. Катцунга. - СПб: Невский диалект, 1998.
2. Государственный реестр лекарственных средств. - М.: Культурная инициатива, 2000. - Т. 2. - 749 с.
3. Змушко Е.И., Белозеров Е.И. Медикаментозные осложнения. - СПб: Питер, 2001. - 426 с.
4. Карпов О.И., Зайцев А.А. Риск применения лекарственных препаратов при беременности и лактации. - М.: СПб., 2003. - 351с.
5. Кукус В.Г. Клиническая фармакология - 2004,2006,2008.
6. Лоуренс Д.Р., Беннит П.Н. Клиническая фармакология: В 2 т. — М.: Медицина, 1993.
7. Метелица В.О. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. - М.: Медпрак-тика, 1996.-778 с.
8. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии / Под ред. Ю.Б. Белоусова, М.В. Леновой. - М.: Бионика, 2002. - 357 с.
9. Goodman & Gilman's The Pharmacological basis of therapeutics.-Nunth Edition. - New York.: McGraw-Hill. 1996. - 1905 p.
10. Opie H. Lionel Drugs the Jeart.-Philadelphia.: W.B. Suundcrs company, 1998.-312p.
11. Metabolic Drug Interactions / Ed. R.H. Levy et al. - Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. - 793 p.
12. Pharmacogenomics/ Ed. M.A. Rothstein. - New Jersey.: Willy-liss, 2003. - 368 p.
13. Page C. et al. Integrated Pharmacology. - Edinburgh: Mosby, 2002. - 671 p.
14. Электронная библиотека систематических обзоров по доказательной медицине и реестр клинических испытаний международного сообщества врачей. The Cochrane Collaboration <http://www.cochrane.ru>.
15. Доступ к полнотекстовым статьям нескольких десятков медицинских журналов в том числе по фармакологии и клинической фармакологии <http://www.freemedicaljournals.com>.