

# **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ**

- В среднем неблагоприятные побочные реакции возникают у 10-20 % госпитализированных больных, в развивающихся странах этот показатель составляет 30-40 %. Больные, поступающие в стационары в связи с возникшими неблагоприятными побочными реакциями, составляют 2,5-28% от общего числа госпитализированных пациентов. Только в США вследствие развития неблагоприятных побочных реакций ежегодно госпитализируется от 3,5 до 8,8 млн. больных и от осложнений, связанных с применением лекарственных средств, ежегодно погибает около 200 тыс. человек. Экономические затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют в США 76,6 млрд. долл. в год.

- За последние 40 лет с фармацевтического рынка по причинам, связанным с недостаточной безопасностью, было изъято более 130 лекарственных средств (ЛС). Треть этих изъятий происходила в течение 2 лет, а половина — в течение 5 лет после регистрации препарата. Несмотря на глобальное внедрение систем наблюдения за фармакологической безопасностью (ФБ), неблагоприятные побочные реакции (НПР) все еще остаются одной из значимых причин смертности во всем мире. В 1994 г. НПР послужили причиной более 100 тыс. летальных исходов в США, став четвертой по значимости причиной смертности.

# Побочное действие лекарств/побочный эффект

- любое непреднамеренное действие лекарства, выходящее за рамки рассчитанного терапевтического, обусловленное его фармакологическими свойствами и наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах.

# Неблагоприятная побочная реакция

- любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики

# Побочные явления

- любые неблагоприятные с медицинской точки зрения проявления, которые возникают во время лечения препаратом, но которые не обязательно имеют причинно-следственную связь с этим лечением. Возможно, что неблагоприятные проявления совпадают по времени с приемом препарата.

# Классификация неблагоприятных побочных реакций лекар. ственных средств (Patterson R. et al, 1986)

## Предсказуемые

- Фармакологические
- Токсические
- Взаимодействие препарата с другими лекарственными средствами
- Характер заболевания

## Непредсказуемые

- \* иммунные
- \* идиосинкразия
- \* генетические нарушения

Серьёзные	Несерьёзные	Ожидаемые	Неожиданные
<ul style="list-style-type: none"> <li>- составляют угрозу жизни,</li> <li>- приводят к смерти,</li> <li>- приводят к потере работоспособности,</li> <li>- требуют удлинения срока или длительности госпитализации,</li> <li>- вызывают возникновение опухолей,</li> <li>- вызывают врожденные аномалии,</li> <li>- могут быть следствием передозировки,</li> <li>- могут быть следствием злоупотребления и формирования зависимости,</li> <li>- наносят значительный вред или ущерб вследствие указанных состояний.</li> </ul>	<p>- Определяется как любая из побочных реакций, которая не отвечает критериям «серьёзной побочной реакции».</p>	<p>- реакция, сведения о природе и тяжести которой указаны в брошюре исследователя или инструкции по применению препарата и ее ожидают, исходя из существующих знаний о свойствах препарата.</p>	<p>- реакция, сведения о природе и тяжести которой отсутствуют в брошюре исследователя или инструкции по применению препарата и ее не ожидают, исходя из существующих знаний о свойствах препарата, т.е. речь идет о неизвестной реакции на препарат.</p>



## Критериями установления достоверной причинно—следственной связи служат:

- клинический случай (включая изменения лабораторных тестов), который возник в достоверной временной связи с назначением лекарства и который не может быть объяснен сопутствующими заболеваниями или действием других ЛС и химических веществ;
- наличие клинически достоверного ответа на отмену и возобновление события при попытке назначить препарат повторно;
- случай должен быть определен фармакологически или феноменологически.

Причинно—следственная связь не подлежит оценке и классификации при наличии следующих критериев:

- сообщение о неблагоприятной реакции не может быть оценено из—за недостаточности информации или противоречивости данных; не может быть дополнено или верифицировано;
- случай неблагоприятного эффекта может быть обусловлен уже известным фармакологическим или аллергическим действием одного из подозреваемых ЛС или химических соединений.

## Способы определения связи неблагоприятного события с приемом ЛС:

- Сравнить частоту события у лиц, не принимающих и принимающих ЛС;
- Оценить реакцию организма на отмену и повторное назначение этого ЛС. Если нежелательное явление исчезло после отмены и вновь появилось после повторного назначения ЛС, скорее всего, речь идет о нежелательной лекарственной реакции.

# Отношение «риск/польза»

- **Риск определяется частотой возникновения нежелательных лекарственных реакций, присущих данному препарату, и их тяжестью. Чем тяжелее НПР, тем меньше частота ее возникновения, которую можно признать допустимой. Риск взвешивается по отношению к пользе от применения лекарства, которая, в свою очередь, оценивается на основании эффективности лечения и тяжести заболевания.**

# Классификация риска возникновения НЛР:

- «НИЧТОЖНЫЙ» — менее 1 на 1 млн.
- «МИНИМАЛЬНЫЙ» — риск от 1 на 1 млн. до 1 на 100 тыс.
- «ОЧЕНЬ НИЗКИЙ» — от 1 на 100 тыс. до 1 на 10 тыс.
- «НИЗКИЙ» — от 1 на 10 тыс. до 1 на 1 тыс.
- «УМЕРЕННЫЙ» — от 1 на 1 тыс. до 1 на 100 человек
- «ВЫСОКИЙ» — более 1 на 100 человек

# Классификация побочных нежелательных реакций (Комитет экспертов ВОЗ)

- Тип А — зависимые от дозы
- Тип В — не зависимые от дозы
- Тип С — эффекты при длительном применении (синдром отмены)
- Тип D — отсроченные эффекты

# Неблагоприятные побочные реакции типа А (зависимые от дозы)

Около 80% всех НПР относятся к типу А и касаются наиболее часто назначаемых препаратов.

Для них характерны:

- фармакологическое действие препарата;
- зависимость от дозы;
- предсказуемость;
- довольно частое развитие;
- выявление большей части НПР до широкого применения в практике;
- относительно низкая летальность при их развитии.

- Примером могут служить:  
кардиотоксическое действие дигоксина,  
тиреотоксическое — амиодарона,  
нефротоксическое — фуросемида; НПВС  
индуцированные поражения ЖКТ;  
гипотония и ортостатические реакции на  
прием ряда антигипертензивных средств и  
т.д.
- Действия врача: уменьшить дозу или  
отменить препарат и оценить влияние  
сопутствующей терапии.



# реакции типа В (не зависимые от

**дозы):**

Иммунологические реакции, псевдоаллергия и идиосинкразия

- не зависят от дозы;
- непредсказуемы;
- возникают редко;
- часто выявляются на стадии широкого применения;
- обычно серьезные;
- относительно высокая летальность при их развитии.

# **Неблагоприятные побочные реакции типа С (при длительном применении)**

- Развитие толерантности (привыкания)
- Синдром отмены
- Зависимость психическая и физическая, абстинентный синдром

# Неблагоприятные побочные реакции типа D (отсроченные реакции):

- нечасто встречаемые;
- обычно дозозависимые;
- обычно возникают через некоторое время после начала приема препарата.

## Примеры:

- канцерогенность;
- нарушение репродуктивной функции;
- тератогенность;
- родовая патология/родовой дефект, развившийся по окончании приема пациентом исследуемого препарата до наступления беременности, либо в случае приема исследуемого препарата на фоне беременности.

# Полипрогмазия

**Таблица 4. Частота лекарственных назначений при неосложненной ОРВИ в стационаре**

<b>Препарат</b>	<b>Обычная практика, %</b>	<b>Щадящий режим, %</b>
<b>Антибиотики в/м</b>	<b>92</b>	<b>0</b>
<b>Антибиотики внутрь</b>	<b>6</b>	<b>5</b>
<b>Антибиотики – второй курс</b>	<b>27</b>	<b>0</b>
<b>Жаропонижающие при температуре &lt;38°C</b>	<b>89</b>	<b>34</b>
<b>Антигистаминные</b>	<b>27</b>	<b>0</b>
<b>Иммуноглобулин</b>	<b>98</b>	<b>10</b>
<b>Иммуноглобулин</b>	<b>37</b>	<b>5</b>
<b>Стероиды</b>	<b>13</b>	<b>2</b>
<b>Витамины в/м</b>	<b>39</b>	<b>0</b>
<b>В/в инфузии</b>	<b>31</b>	<b>0</b>

# Беременность

## (категории безопасности FDA)

- А — лекарства, которые были приняты большим количеством беременных и женщинами детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту развития врожденных аномалий или повреждающего действия на плод;
- В — лекарства, которые принимались ограниченным количеством беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод. При этом в исследованиях на животных не выявлено увеличения частоты повреждений плода или такие результаты получены, но доказанной связи полученных результатов с применением препарата не выявлено;
- С — лекарства, которые в исследованиях на животных продемонстрировали тератогенное или эмбриотоксическое действие. Имеются подозрения, что они могут вызывать обратимое повреждающее воздействие на плод или новорожденных, обусловленное фармакологическими свойствами, но не вызывающее развития врожденных аномалий. Контролируемые исследования на людях не проводились;
- D — лекарства, вызывающие или подозреваемые в том, что они могут вызвать врожденные аномалии или необратимые повреждения плода. Следует соотносить риск для плода с потенциальной пользой от применения лекарственного препарата;
- X — лекарства с высоким риском развития врожденных аномалий или стойких повреждений плода, поскольку имеются доказательства их тератогенного или эмбриотоксического действия как у животных, так и у человека. Не следует применять во время беременности.

# НПВС

- Ацетилсалициловая кислота признана опасной для детей при лечении гриппа, ОРВИ и ветряной оспы, поскольку вызывает синдром Рея, летальность при котором составляет более 30% (у детей до 5 лет – не менее 50%). Отказ от применения аспирина у детей в США привел почти к полному исчезновению синдрома Рея: в 1980 г. было зарегистрировано 555 случаев, в 1987-1997 гг. – по 36 случаев в год, в 1994-1997 гг. – по 2 случая в год

# Производные пирозолона

- Из списка жаропонижающих ввиду их токсичности исключены амидопирин, антипирин, фенацетин. А вот относительно анальгина (метамизола), который способен вызывать анафилактический шок, агранулоцитоз (с частотой 1:1700), длительное коллаптоидное состояние с гипотермией (34,5-35,0°C), полного запрета, как это сделано в половине стран мира еще в 60-70-х гг. прошлого века, в странах СНГ пока нет, хотя он и не рекомендован ВОЗ в специальном письме от 18.10.1991 г.



# Нимесулид

- Несколько лет назад в некоторых странах СНГ зарегистрирован в качестве жаропонижающего средства нимесулид (препарат из группы нестероидных противовоспалительных средств в детской форме – для применения при «лихорадках разного генеза» без возрастного ограничения. Этот препарат показан при ревматических болезнях, он гепатотоксичен (повышение трансаминаз у 0,5% больных), поэтому у детей не разрешен к применению практически ни в одной из стран за пределами СНГ. Токсический гепатит у детей, в т. ч. с летальным исходом при лечении этим средством – не редкость, так что регистрацию нимесулида в детской форме следует считать грубой ошибкой.

# Парацетамол

- Согласно официальным данным, употребление парацетамола — самая распространённая в США причина возникновения поражения печени. Ежегодно к врачам с таким диагнозом попадают 56 тыс. человек, в среднем 458 случаев заканчиваются летально. Отравления не предотвратила даже многолетняя образовательная кампания, проводимая властями. Американцы пьют парацетамол чаще, чем другие болеутоляющие, так как считают, что он меньше вредит пищеварительной системе.

# Ибупрофен

- Однако практически наиболее безопасным жаропонижающим средством остается парацетамол. Ибупрофен рекомендуют многие общества педиатров как жаропонижающее второго ряда для использования в случаях, сопровождающихся болями.

# Применение средств off-label

- Критерий 1: «Наличие у пациента тяжелого (угрожающего жизни или серьезно на длительное время нарушающего качество жизни) заболевания».
- Критерий 2: «Отсутствие специфических средств лечения».
- Критерий 3: «Анализ научных данных дает основание предположить, что данным препаратом может быть достигнут эффект (куративный или паллиативный) у данного пациента».

# С целью профилактики развития побочных эффектов лекарств необходимо соблюдение следующих правил:

- учитывать не только основное лечебное свойство ЛС, но и его возможные побочные эффекты, особенно если они обусловлены структурой вещества или механизмом действия;
- назначать оптимальные дозы лекарств, соблюдать курсовые дозы и правила отмены некоторых ЛП;
- при комбинированной фармакотерапии учитывать возможное взаимодействие ЛС между собой и с пищей. При установлении такового предусматривать интервалы между приемом взаимно реагирующих субстратов;
- не использовать одновременно лекарства со сходным механизмом действия и избегать полипрагмазии и политерапии, которые повышают риск нежелательных явлений;
- избегать (по возможности) инъекционного метода введения, при котором побочное действие ЛС проявляются наиболее сильно;

# Продолжение

- соблюдать индивидуальный подход к назначению лекарственных препаратов с учетом возраста (особенно для детей и людей преклонного возраста), особенностей естественных (беременность, кормление грудью) и патологических состояний пациентов и наличия сопутствующих заболеваний, сопровождающихся функциональным изменением важных органов и систем (печень, почки, ЖКТ, сердечно-сосудистая система и др.), что существенно влияет на биотрансформацию лекарств;
- более широко применять метод «прикрытия» побочного действия лекарств другими препаратами;
- в случаях известного негативного взаимодействия назначенного препарата с алкоголем, кофе, цитрусовыми, а также с курением следует отказаться от последних;
- лекарственные препараты, наиболее часто вызывающие побочные эффекты, необходимо назначать по строгим показаниям.