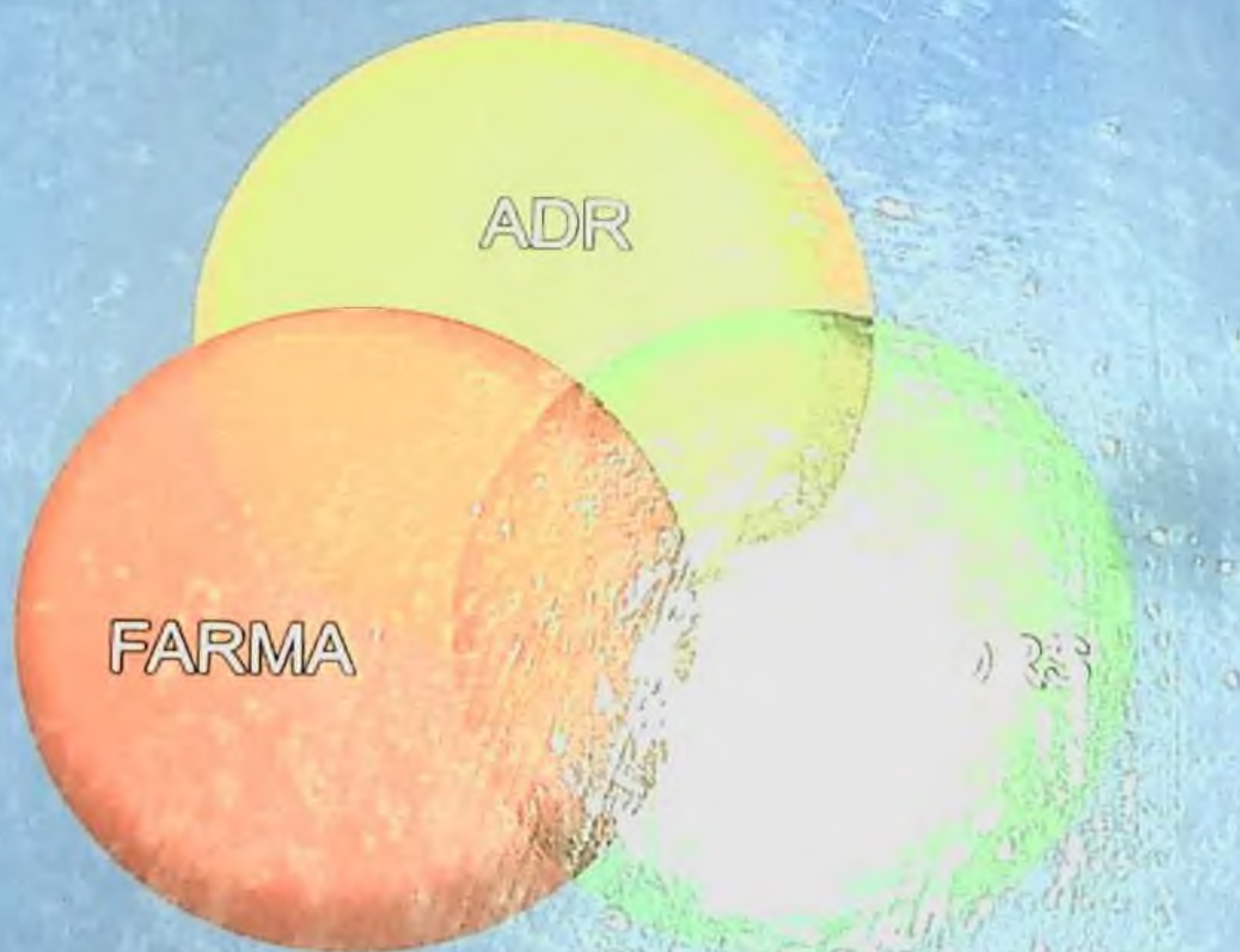


**А. Н. Юнусходжаев, Б. Ш. Шаисламов,  
М. И. Алиходжаева**

# **ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ**



**Ташкент - 2014**



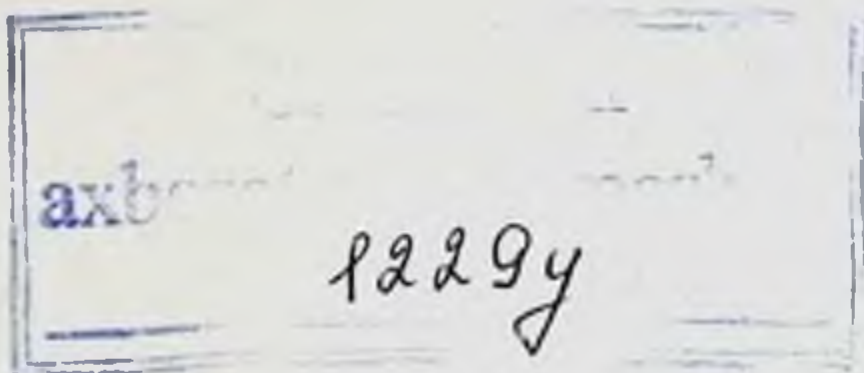
013100  
10550

А.Н. Юнусходжаев, Б.Ш. Шаисламов,  
М.И. Алиходжаева

# ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Учебное пособие

Рекомендовано Министерством высшего и среднего  
специального образования Республики Узбекистан



Ташкент - 2014

УДК: 621.311.16

КБК 53.52

Ю-55

Ю-55            **ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ.**—Т.: «Fan va  
tehnologiya», 2014, 356 стр.

**ISBN 978-9943-975-23-1**

**Авторы – составители:**

*Ахмад Нигманович Юнусходжаев – д.фарм.н., профессор*

*Бахтиер Шоабдурахманович Шаисламов – д.м.н., профессор*

*Мадина Ильясовна Алиходжаева – д.фарм.н., доцент*

**Рецензенты:**

*Алиев Х.У. - д.м.н., профессор кафедры фармакологии и клинической фармации  
Ташфарми*

*Мавлянов И.Р.- д.м.н., профессор, начальник отдела координации научных  
работ МЗ РУз*

Настоящее руководство включает в себя широкий круг вопросов, связанных с организацией в системе здравоохранения надзора по безопасной фармакотерапии, причинно-следственных факторах развития, классификации нежелательных побочных реакций лекарственных средств (НПРС) и методах их выявления на основе современных знаний и богатого международного опыта.

Важное внимание уделено факторам риска НПР – беременности, возрасту и взаимодействию лекарственных средств, а также особенностям развития лекарственных осложнений у больных с патологией органов, обеспечивающих их метаболизм.

Приведены практические рекомендации для потребителей фармпродукции в вопросах выявления и профилактики осложнений при лекарственной терапии, а также мерах помощи при интоксикации лекарственными средствами.

Пособие предназначено для врачей, клинических фармацевтов, фармакологов, организаторов здравоохранения, научным сотрудникам и студентам медико-биологических и фармацевтических вузов.

**ISBN 978-9943-975-23-1**

©Изд-во «Fan va tehnologiya», 2014.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	5
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ОСНОВНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ .....	10
<b>ГЛАВА 1. ОРГАНИЗАЦИЯ И РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА .....</b>	<b>17</b>
1.1. Становление и развитие службы по фармаконадзору в Узбекистане.....	23
<b>ГЛАВА 2. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ.....</b>	<b>29</b>
2.1. Методы выявления и регистрации НПР.....	29
2.2. Классификация побочных действий лекарственных средств...	35
2.3. Принципы выявления НПР .....	59
2.4. Принципы профилактики НПР.....	62
<b>ГЛАВА 3. ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ.....</b>	<b>70</b>
3.1. Фармакодинамические факторы развития НПР.....	74
3.2. Фармакокинетические факторы развития НПР.....	79
3.2.1 Генетически детерминированные причины НПР.....	79
3.2.2 Фармакогенетическое тестирование в прогнозировании нежелательных побочных реакций лекарственных средств .....	101
3.2.3 Фенотипически детерминированные причины НПР.....	108
<b>ГЛАВА 4. ФАКТОРЫ РИСКА НПР: БЕРЕМЕННОСТЬ И ВОЗРАСТ...</b>	<b>113</b>
4.1. Особенности нежелательных побочных реакций лекарственных средств при беременности и в период грудного вскармливания.....	113
4.2. Значение трансплацентарного перехода лекарственных средств в развитии НПР.....	134
4.3. Осложнения фармакотерапии при грудном вскармливании.....	139



4.4. Особенности развития НПР в раннем детском возрасте, связанные с фармакокинетическими особенностями.....	147
4.5. НПР ЛС, связанные с фармакодинамическими особенностями у новорожденных.....	154
4.6. Особенности развития НПР в старческом возрасте.....	156
4.6.1. Изменения фармакокинетики ЛС в старческом возрасте.....	159
4.6.2. Изменения фармакодинамики ЛС в старческом возрасте.....	162
<b>ГЛАВА 5. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАК ВАЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ .....</b>	<b>168</b>
5.1. Фармацевтическая несовместимость ЛС.....	173
5.2. НПР при фармакокинетическом взаимодействии ЛС.....	176
5.2.1 НПР при взаимодействии ЛС на этапе всасывания.....	176
5.2.2 НПР при взаимодействии ЛС на этапе их распределения.....	183
5.2.3 НПР при взаимодействии ЛС на этапе биотрансформации.....	187
5.2.4 НПР при взаимодействии ЛС на этапе выведения.....	195
5.3. НПР при фармакодинамическом взаимодействии ЛС.....	199
5.4. Взаимодействие лекарственных средств с пищей.....	214
<b>ГЛАВА 6. ФАКТОРЫ РИСКА: СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ОРГАНОВ И СИСТЕМ.....</b>	<b>224</b>
6.1. НПР и патология печени .....	224
6.1.2 НПР и лекарственные поражения печени .....	231
6.2. НПР и почечная недостаточность .....	240
6.2.1 НПР и лекарственные поражения почек .....	244
<b>ГЛАВА 7. ОСТРЫЕ ОТРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ.....</b>	<b>261</b>
7.1. Детоксикация при отравлениях. ....	265
7.2. Антидотная терапия.....	268
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....</b>	<b>280</b>
<b>СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....</b>	<b>283</b>
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ.....</b>	<b>287</b>



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	- Артериальное давление
АПП	- Антигипертензивные препараты
АГ	- Артериальная гипертензия
АКТГ	- Адrenокортикотропный гормон
АПФ	- Ангиотензинпревращающий фермент
АсАТ	- Аспартаг аминотрансфераза
АТФ	- Аденозинтрифосфорная кислота
АФК	- Активные формы кислорода
AV	- Атриовентрикулярная блокада
БАД	- Биологически активная добавка
ВГД	- Внутриглазное давление
ВИЧ	- Вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ВЧД	- Внутричерепное давление
ВЭЖХ	- Высокоэффективная жидкостная хроматография
ГАМК	- Гамма-аминомасляная кислота
ГБ	- Гипертоническая болезнь
ГК	- Гипертонический криз
ГКС	- Глюкокортикостерониды
ГЖХ	- Газожидкостная хроматография
ГХ-МС	- Газ-хромато-масс-спектрометрия
ГЭБ	- Гематоэнцефалический барьер
ДБНОЭ	- Дозы без наблюдаемого отрицательного эффекта
ДВС	- Диссеминированное внутрисосудистое свёртывание
ДГПЖ	- Доброкачественная гиперплазия предстательной железы
ДЛС	- Диуретические лекарственные средства
ДНК	- Дезоксирибонуклеиновая кислота
ДСД	- Допустимая суточная доза
ЕД	- Единица действия
ЖКТ	- Желудочно-кишечный тракт
ИАПФ	- Ингибитор ангиотензинпревращающего фермента
ИБ	- Индекс безопасности
ИБС	- Ишемическая болезнь сердца
КСД	- Калийсберегающий диуретик
ИМ	- Инфаркт миокарда
ЛДГ	- Лактатдегидрогеназа
ЛС	- Лекарственные средства
ЛПП	- Лекарственное поражение печени
МНН	- Международное непатентованное название
МАО	- Моноаминооксидаза
НАДФН <sub>2</sub>	- Восстановленная форма никотинамидадениндинуклеотид-фосфата
МРНД	- Максимальная рекомендованная начальная доза
НПВС	- Нестероидные противовоспалительные средства



НПР	- Нежелательные побочные реакции
НЭ	- Нежелательные эффекты
НТД	- Нормативная техническая документация
ОПСС	- Общее периферическое сопротивление сосудов
ОИМ	- Острый инфаркт миокарда
ОИМК	- Острое нарушение мозгового кровообращения
ОПН	- Острая почечная недостаточность
ПАБК	- Пара-аминобензойная кислота
ПГ	- Простагландины
ПН	- Почечная недостаточность
СКВ	- Синдром красной волчанки
СН	- Сердечная недостаточность
СОЭ	- Скорость оседания эритроцитов
ССС	- Сердечно-сосудистая система
СФ	- Спектрофотометрия
$T_{1/2}$	- Период полувыведения
ТТГ	- Тиреотропный гормон
ФВ	- Фармацевтическое взаимодействие
ФДВ	- Фармакодинамическое взаимодействие
ФКВ	- Фармакокинетическое взаимодействие
ФС	- Фармакопейная статья
ФСГ	- Фолликулостимулирующий гормон
ХОП	- Хлор-органические пестициды
ХСН	- Хроническая сердечная недостаточность
ХПН	- Хроническая почечная недостаточность
цАМФ	- Циклический аденозинмонофосфат
ЦНС	- Центральная нервная система
ЦОГ	- Циклооксигеназа
ЧМТ	- Черепно-мозговая травма
ЭДЧ	- Эквивалентная доза для человека
ЩФ	- Щелочная фосфатаза
ЭКГ	- Электрокардиограмма
FDA	- Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США
EMA	- Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов



---

*Абу Али Ибн Сина «Канон врачебной науки».*  
*«...нужное нам лекарство бывает превосходным в том действии, которое нам требовалось, но вредным в другом отношении...»*

## ВВЕДЕНИЕ

Если достижения химии, биологии, фармакологии в первую половину прошлого столетия позволяют характеризовать это время как период начала фармакологической революции, то дальнейшие достижения биомедицинских наук на рубеже XXI века - расшифровка генома человека, открытие и идентифицирование рецепторов и их эндогенных лигандов, внедрение инновационных фармтехнологий - генной инженерии, нанотехнологии способствовали её стремительному развитию.

Сегодня стала реальной терапия ряда сложнейших сердечно-сосудистых, легочных, желудочно-кишечных, нервных, инфекционных, онкологических и др. заболеваний, которые ещё вчера считались фатальными.

Широкие возможности фармакотерапии дают современному врачу право выбора лекарства, которое не только наиболее соответствует этиологии, патогенезу и клинике заболевания, но и позволяют методом подбора препарата и его дозы для конкретного больного вплотную приблизиться к так называемой «персонализированной медицине», что является неоспоримым фактором улучшения эффективности лечения. Это, в свою очередь, требует от специалиста серьёзных знаний фармакодинамики и фармакокинетики не только отдельных ЛС, но и глубоких познаний клинической фармакологии, особенно при совместном применении препаратов различных фармакотерапевтических групп, выборе наиболее целесообразных комбинаций, т.е. руководствоваться принципами рационального назначения препаратов. При этом не следует умалять и такой фактор, как доступность препаратов для больного, т.е. грамотный специалист должен ориентироваться и в вопросах фармакоэкономики, поскольку не секрет, что фармакотерапия сегодня является сверхзатратной с финансовой точки зрения не только для больного, но и для государства в целом.

Расширение возможности фармакотерапии одновременно породило ряд серьёзных проблем, одна из которых обилие на фармацевтическом рынке торговых названий препаратов, когда даже профессионалу бывает сложно ориентироваться в «дебрях» названий лекарств. Нередко информация о препаратах не всегда бывает достаточно содержательной, позволяющая определять верную стратегию и тактику фармакотерапии. Порой в различных источниках допускаются неоднозначность интерпретации свойства одного и того же препарата, что ещё больше может осложнить выбор нужного ЛС. В этой связи, наличие доступных справочников и пособий, как источник достоверных сведений о лекарственных средствах, всегда были надёжным подспорьем специалисту в принятии решения, связанного с эффективным и безопасным лечением больного.



Современная фармакотерапия с применением препаратов с высокой биологической активностью, способных глубоко воздействовать на различные морфофункциональные системы организма, становится всё более ответственной в плане рисков нанесения вреда пациенту. Рациональная фармакотерапия должна прочно базироваться на принципах соблюдения баланса между эффективностью и безопасностью проводимого лечения. Однако последнее часто игнорируется по ряду причин, к которым, прежде всего, нужно отнести широко распространённую практику самолечения. Способствует такой практике также ослабление в большинстве стран жёсткого механизма рецептурного отпуска и, как следствие этого, возможность свободной доступности ЛС. Кажущееся для пациента, на первый взгляд, «удобство» общедоступности любого ЛС способствует бесконтрольности его применения и, как правило, развитию весьма тяжёлых осложнений, порой приводящих даже к гибели человека. Ситуация усугубляется увеличивающимся в последние годы объёмом безрецептурных продаж ЛС. По данным отдельных источников более половины людей, регулярно употребляющих различные лекарства, принимают их без назначения врача. При этом нет гарантии правильности выбора нужного препарата большинством потребителей и осознания возможного риска при ненадлежащем применении. Сегодня доказано, что свободный доступ к лекарственным средствам и бесконтрольное их применение является одной из причин таких нежелательных явлений, как резистентность микроорганизмов к действию антибиотиков, развитие лекарственной зависимости, токсического действия вследствие передозировки и т.д. В создавшейся ситуации, наряду с необходимостью совета врача, весьма полезно грамотное фармацевтическое консультирование пациентов, т.е. в сфере лекарственного обращения всё больше возрастает роль фармацевта, как первого оперативного профессионального советчика - консультанта в правильном выборе ЛС, особенно в аптеках. Это требует от фармацевта определённых знаний клиники, симптомов наиболее распространённых заболеваний и правил выбора лекарственных средств. Фармацевт становится активным партнёром врача в оказании надлежащей помощи больному и обеспечении максимально безопасной фармакотерапии.

Сегодня любой специалист в сфере лечения, производства или обеспечения ЛС должен признать, как аксиому, что ни один фармакологически активный препарат не может быть совершенно лишен побочных эффектов и что не все риски ПД могут быть распознаны до выхода препарата на рынок. Существующая система лицензирования препаратов в любой стране, как бы совершенна она ни была, не может гарантировать полную безопасность его применения, т.к. в процессе регистрации, на стадии доклинических исследований и условиях клинических испытаний лекарственных препаратов, выявление всех нежелательных побочных реакций практически не представляется возможным из-за ограниченности числа исследуемых. В реальной же жизни препараты принимают миллионы людей различных возрастных категорий, с различной сопутствующей патологией, часто в комбинации с другими препаратами в



совокупности различных факторов (сенсibilизация, изменение экологии и др.).

К сожалению, среди причин развития побочных эффектов имеют место и врачебные ошибки (неправильная дозировка лекарственных средств и недооценка сопутствующих заболеваний, полипрагмазия), которые в большинстве случаев могут быть предсказуемы. Это ещё раз указывает на необходимость осведомлённости специалистов о современных представлениях фармакодинамики, фармакокинетики ЛС в норме и патологии, вопросах взаимодействия ЛС и т.д. Поэтому острой потребностью сегодняшнего дня является наличие достоверной научной информации о побочных реакциях (ПР) лекарственных средств и способах их устранения, а в организационном плане - внедрение надзора безопасности ЛС в форме мониторинга нежелательных побочных реакций (НПР) препаратов как в лечебно-профилактических учреждениях, так и во всех субъектах фармообращения. Причём в эту деятельность должны вовлекаться кроме лечащих врачей также клинические фармакологи и клинические фармацевты. Это наиболее профессионально подготовленная категория медицинских работников должна быть вовлечена для организации сбора информации и составления аналитических отчётов о НПР ЛС, эффективного взаимодействия по этим вопросам с региональными, национальными, а при необходимости, с международными центрами безопасности ЛС. Весьма ценно их сотрудничество с регуляторными органами, как в процессе государственной регистрации и перерегистрации препаратов, так и после завершения регистрации, в так называемый постмаркетинговый период.

Правильный выбор ЛС с учётом его эффективности и профиля безопасности, наряду с правильной постановкой диагноза, является важнейшим компонентом деятельности врача любой специальности. Сегодня от специалиста требуется высокий уровень информированности как в вопросах фармакотерапии и клинической фармакологии, так и в современных представлениях об этиопатогенезе побочных действий ЛС и возможности их предупреждения. Врач должен быть знаком с общепринятыми классификациями и клиническими проявлениями НПР, а также нормативно-правовыми и организационными аспектами деятельности систем надзора за ПРЛС.

Все возрастающая важность данной проблемы вызывает острый спрос на научную литературу и справочные материалы по лекарственным препаратам, основанные на современных исследованиях. Сегодня мы имеем достаточное количество источников самой разнообразной информации о ПРЛС – от многотомных фундаментальных исследований до скромных справочников, каждый из которых находит своего потребителя: от маститого учёного с солидным клиническим опытом до врача сельского врачебного пункта. В этой связи, данное пособие будет ещё одним полезным путеводителем для врача и фармацевтов в их повседневной деятельности, способствуя принятию единственно правильного решения в определении наиболее рациональной схемы фармакотерапии, основанной на незабвенной истине - «Primum non nocere» – «Прежде всего не навреди!».



## ОСНОВНАЯ ТЕРМИНОЛОГИЯ \*

**Анамнез болезни** – сведения о начале заболевания, динамика симптомов с момента начала заболевания до момента обращения, факторах, с которыми связывает пациент данное заболевание, исследованиях, о ранее проводимом лечении и его результатах и т.п.

**БАД – биологически активные добавки** – природные (идентичные природным) биологически активные вещества, для оптимизации углеводного, жирового, белкового, витаминного и других видов обмена веществ при различных функциональных состояниях, для нормализации и/или улучшения функционального состояния органов и систем организма человека.

**Безопасность (безвредность) ЛС** – отсутствие серьёзных и непредвиденных побочных реакций в период проведения клинических испытаний или при широком медицинском применении при соотношении польза/риск, соответствующим установленным требованиям к лицензированным ЛС.

**Верификация (проверка)** – процедуры, выполняемые с целью подтверждения того, что данные, представленные в конечном отчёте, соответствовали оригинальным наблюдениям. Проверка может касаться медицинских записей, сообщений о побочных реакциях, компьютерных распечаток, статистических анализов и таблиц.

**Воспроизведённый лекарственный препарат («дженерик»)** – лекарственный продукт, обладающий доказательной терапевтической взаимозаменяемостью с оригинальным инновационным лекарственным средством аналогичного состава активных компонентов, выпускаемый иным производителем (не разработчиком оригинального препарата) и без лицензии разработчика.

**Врождённые аномалии** – категории необратимых нарушений, возникающих у плода после контакта с лекарством, которое получала мать во время беременности (уродства развития, летальные исходы и др.)

**Вероятная побочная реакция** – неблагоприятное клиническое проявление, включающее нарушение лабораторных показателей, которое связано по времени с применением лекарственного средства, но не имеющее отношения к сопутствующим заболеваниям или другим факторам и регрессирующее после отмены лекарственного средства. Ответная реакция на повторное назначение лекарственного средства неизвестна.

**Возможная побочная реакция** – неблагоприятное клиническое проявление, включающее также изменения лабораторных показателей, которое связано по времени с применением лекарственного средства, но которое можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или применением других лекарственных средств или химических веществ. Информация о реакции при отмене лекарственного средства не ясна.

**Дозовый режим** – количество лекарственного средства, выраженное в весовых, объёмных или биологических единицах действия, назначаемого больному с

\* все термины и положения могут быть использованы и в отношении БАД.



определённой периодичностью для проведения лечения.

**Достоверная побочная реакция** – неблагоприятное клиническое проявление, включающее нарушение лабораторных показателей, которое связано по времени с применением лекарственного средства и которое не может быть объяснено наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления ПР регрессируют после отмены лекарства и возникают при повторном назначении.

**Заявитель/владелец регистрационного удостоверения** - юридическое лицо, которое несет ответственность за эффективность, качество и безопасность лекарственного средства в порядке, определенном действующим законодательством.

**Информация, которая идентифицирует случай побочного действия ЛС** – сведения об источнике получения информации о подозреваемом ЛС, пациенте, описание побочного действия.

**Исследование по безопасности ЛС, разрешенного к медицинскому применению** – различные формы исследований, проводимые владельцем лицензии ЛС или его уполномоченным представителем с целью идентификации или количественной оценки безопасности зарегистрированного ЛС.

**Исследователь безопасности ЛС** - врач/клинический фармацевт, который имеет достаточную научную подготовку и опыт организации клинических исследований в соответствии с правилами GCP. Исследователь несёт ответственность за проведение исследования безопасности ЛС в лечебно-профилактическом учреждении. Если исследование в одном лечебно-профилактическом учреждении проводит группа лиц, то исследователем является руководитель исследовательской группы, который может именоваться также ответственным исследователем.

**Исследуемый** – пациент, принимающий участие в клиническом исследовании или в составе группы, которой назначают исследуемое ЛС или референсный препарат.

**Карта (форма)** - сообщение о побочном действии или отсутствии эффективности лекарственного средства при медицинском применении – утвержденная форма, по которой врачи лечебно-профилактических учреждений здравоохранения сообщают о любых случаях побочных действий лекарственных средств.

**Клиническая фармакология** – медицинская дисциплина, на научной основе сочетающая фармакологические и клинические знания, основная задача которой заключается в обеспечении эффективности и безопасности использования лекарственных средств.

**Клиническая фармация** – интегративная прикладная наука, объединяющая фармацевтические и клинические аспекты лекарствоведения, основная задача которой состоит в создании надлежащих теоретических основ и практических подходов к рациональному применению лекарственных средств.

**Контроль безопасности лекарств** – выявление, оценка и профилактика неблагоприятных побочных эффектов ЛС.

**Лекарственные препараты** – дозированные ЛС, готовые к применению.



**Лекарственные средства (лекарство)** – вещества, применяемые для профилактики, диагностики, лечения болезни, предотвращения беременности и полученные из крови, плазмы крови, а также органов, тканей человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К ЛС относятся и фармацевтические субстанции – вещества растительного, животного или синтетического происхождения, обладающие фармакологической активностью и предназначенные для производства и изготовления ЛС.

**Лекарственный продукт** – лекарственный препарат промышленного производства конкретного производителя.

**Международная дата рождения ЛС (МДРЛС)** – дата первой регистрации ЛС в мире, единая для всех стран. МДРЛС используется в качестве точки отсчёта для определения сроков составления периодического отчета безопасности лекарственного средства (ПОБЛС). Если неизвестна дата первой регистрации ЛС, то держатель регистрационного удостоверения назначает её самостоятельно и уведомляет об этом регуляторные органы.

**Мониторинг ПД** – деятельность направленная на получение информации о побочных действиях лекарственных средств путём контроля за ходом клинического исследования (лечения), обеспечение его проведения, сбор данных и представление результатов в соответствии с протоколом, стандартными процедурами и нормативными требованиями. Мониторинг позволяет определить частоту побочных действий и выявить особенности взаимодействия лекарственных средств у больных одного или нескольких стационаров, когда в течение определенного периода времени под контролем находятся все больные стационара(ов), учитываются все лекарственные средства, которые назначаются, и все подозреваемые побочные действия, которые возникают.

**Мониторинг стационаров** – метод получения информации о ПР ЛС, позволяющий определить частоту ПР и выявить особенности взаимодействия лекарственных средств у больных одного или нескольких стационаров, когда в определённый период под контролем находятся все больные стационара, учитываются все назначаемые ЛС и все возникающие подозреваемые ПР.

**Местные реакции** – реакции в месте приложения лекарства.

**Нежелательная (неблагоприятная) побочная реакция (НПР)** – любая непреднамеренная и вредная для организма реакция, которая возникает при использовании лекарственного средства в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики заболевания.

**Непредвиденная побочная реакция** – побочная реакция, характер или тяжесть которой не согласуется с имеющейся информацией о лекарственном средстве (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного лекарственного средства или с листком-вкладышем/инструкцией для медицинского применения для зарегистрированного лекарственного средства).

**Непереносимость** – НПР при использовании лекарственных средств в



терапевтических (субтерапевтических) дозах, связанные с фармакологическими свойствами биологически активных веществ, входящих в их состав.

**Обобщающий отчёт** – письменный отчёт, обобщающий информацию по безопасности лекарственного средства, которая содержится в двух или более регулярно обновляемых отчётах по безопасности лекарственного средства.

**Определённая побочная реакция** – неблагоприятное клиническое проявление, включающее также изменения лабораторных показателей, которое возникает во время применения лекарственного средства, но не может быть объяснено наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических веществ. Проявление регрессирует после отмены лекарственного средства и возникает при его повторном назначении (если повторное назначение лекарственного средства возможно).

**Отчёт об исследовании безопасности ЛС, разрешенного к медицинскому применению** – представленные в письменной форме результаты исследования безопасности ЛС, разрешенного к медицинскому применению и его анализ.

**Отсутствие эффективности лекарственного средства** – отсутствие лечебного действия препарата на течение и продолжительность заболевания.

**Оригинальный препарат** – впервые синтезированное и прошедшее полный цикл доклинических и клинических исследований лекарственное средство, активные ингредиенты которого защищены патентом.

**Первичные документы** – исходящие документы, данные и записи (например, истории болезни, амбулаторные карты, лабораторные записи, служебные записки, дневники исследуемых или опросники, журналы выдачи лекарственных средств, распечатки приборов, верифицированные и заверенные копии или расшифровки фонограмм, микрофиши, фотографические негативы, микроплёнки или магнитные носители, рентгеновские снимки, административные документы, записи, хранящиеся в аптеке, лаборатории и в отделении инструментальной диагностики лечебно-профилактических учреждений, которые принимают участие в исследовании).

**Побочное(ый) действие, эффект (ПД, ПЭ)** – любое непреднамеренное действие лекарства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах для профилактики, диагностики и лечения заболеваний, или с целью модификации физиологических функций организма. Возникновение побочного эффекта связано с фармакологическими свойствами препарата и не является результатом передозировки.

**Побочные явления (ПЯ)** – 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 эти неблагоприятные проявления только совпадают по времени с приёмом препарата.

**Побочная реакция, которая не подлежит классификации** – сообщение о подозреваемой побочной реакции, которую нельзя оценить из-за недостаточной информации или же она противоречива.



**Подозреваемое ЛС** – ЛС, при назначении которого существует причинно-следственная связь между клиническим проявлением любой побочной реакции и его медицинским применением.

**Польза ЛС** – совокупность степени положительного влияния лекарственного средства на уменьшение тяжести течения или снижение выраженности симптомов заболевания и интенсивности положительной фармакологической реакции на введение лекарственного средства и её продолжительности.

**Предвиденная побочная реакция** - побочная реакция, характер или тяжесть которой согласовывается с имеющейся информацией о лекарственном средстве (например, с брошюрой исследователя для незарегистрированного лекарственного средства или с листком-вкладышем/инструкцией для медицинского применения для зарегистрированного лекарственного средства).

**Представитель** – физическое или юридическое лицо, которое имеет право на основании доверенности совершать правомочные действия от лица второй стороны, которую оно представляет по её поручению.

**Производитель лекарственного средства** – юридическое лицо, которое осуществляет регистрацию, производство, контроль за качеством, стандартизацию, хранение, информирование, реализацию и поставку ЛС.

**Протокол исследования по безопасности** – документ, который описывает задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты и организацию исследования безопасности ЛС, разрешённого к медицинскому применению, а также, как правило, ранее полученные данные об исследуемом ЛС и обоснование исследования.

**Причинно-следственная связь между клиническими проявлениями любой побочной реакции и медицинским применением лекарственного средства** – степень, которая определяется по определенным критериям и указывает на взаимосвязанность реакции, наблюдаемой с применением лекарственного средства.

**Рациональное использование лекарственных средств** (определение ВОЗ) – это такое их применение, когда больные получают препараты в соответствии с клинической необходимостью, в дозах, отвечающих индивидуальным потребностям, на протяжении адекватного периода времени и с наименьшими затратами для себя и общества.

**Реакции взаимодействия** – реакции, развивающиеся на фоне применения нескольких ЛС и являющиеся следствием их взаимного влияния на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов.

**Реакции на отмену препарата** – реакции, вызванные прекращением приема лекарств (кортикостероиды, бета-блокаторы, антикоагулянты и др.).

**Регулярно обновляемый отчет по безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению** - письменный отчет, который содержит регулярно обновляемую информацию по безопасности лекарственного средства.

**Регистрационное удостоверение** - документ, подтверждающий разрешение Министерства здравоохранения (или уполномоченного органа) на право медицинского применения лекарственного средства.



**Риск** – совокупность данных, подтверждённых причинно-следственной связью в отношении развития побочной реакции лекарственного средства вследствие проявления опасных свойств лекарственного средства и опасных факторов в когорте, которая принимала лекарственное средство.

**Семейный анамнез** – сведения о наличии подобных симптомов у кровных родственников, наследственных заболеваниях и т.п.

**Серьёзная побочная реакция** – любое неблагоприятное клиническое проявление при применении лекарственного средства (независимо от дозирования), которое:

- является причиной госпитализации или удлинения её срока;
- вызывает стойкую утрату жизнедеятельности (инвалидизацию) или жизнеспособности;
- касается злоупотребления и формирования зависимости;
- приводит к жизнеутражающему или летальному исходу;
- врождённой аномалии;
- возникновению опухолей;
- досрочному прерыванию беременности или выкидышу.

**Сигнал** – информация о возможной причинно-следственной связи между клиническими проявлениями ПР и медицинским применением ЛС, о котором прежде ничего не было неизвестно или существующие данные недостаточны.

**Синдром отмены (синдром рикошета)** – сложный комплекс явлений, возникающих после резкого прекращения приема ЛС.

**Сомнительная побочная реакция** – неблагоприятное клиническое проявление, включающее также изменения лабораторных показателей, которое возникает при отсутствии четкой связи по времени с применением лекарственного средства. Существуют другие факторы (лекарственные средства, заболевания, химические вещества), которые также могут быть причиной возникновения побочной реакции.

**Сообщение о побочной реакции или отсутствии эффективности лекарственного средства при медицинском применении** – форма, по которой производитель/заявитель сообщает о любых серьёзных побочных реакциях при медицинском применении лекарственного средства его производства.

**Соотношение «риск/польза»** – соотношение количественной и качественной оценки выявленных факторов положительного влияния лекарственного средства на серьёзность и тяжесть течения заболевания у больных и проявлений известных опасных свойств лекарственного средства при его медицинском применении, которые ухудшают течение заболевания или являются причиной развития новых вредных влияний лекарственного средства на организм и качество жизни больного.

**Спонтанное сообщение о НПР** – информация, предоставленная врачом или пациентом в регуляторный орган о НПР (или ПЯ, ПД), выявленных/подозреваемых в пострегистрационный период применения ЛС.

**Срочное сообщение** – сообщение о случае серьёзной побочной реакции лекарственного средства, который случился на территории страны, и следствием которого явилась смерть пациента.



**Терапевтический (основной) эффект** – действие ЛС на организм, ради которого он применяется в практической медицине.

**Тахифилаксия** - быстро развивающаяся толерантность (напр., при применении эфедрина).

**Угрожающее жизни состояние** – случаи, при которых пациент имел непосредственную угрозу смерти во время развития нежелательного явления.

**Условная побочная реакция** – неблагоприятное клиническое проявление, а также изменения лабораторных показателей, которые трудно оценить. Необходимо получить дополнительные данные для оценки или эти полученные данные в настоящее время анализируются.

**Фармакологический анамнез** – совокупность сведений о принимаемых больным лекарственных средствах, способах их введения, дозах, эффективности, нежелательных лекарственных реакциях, признаках непереносимости, лекарственной зависимости, нежелательных лекарственных взаимодействиях и наличии факторов риска развития побочных эффектов.

**Фармакологический надзор** – государственная система сбора, научной оценки и контроля информации о побочных действиях лекарственных средств в условиях их обычного применения с целью принятия соответствующих регуляторных решений относительно зарегистрированных в стране лекарственных средств.

**Фармакоэпидемиологическое исследование** – исследование эффективности и/или безопасности медицинского применения лекарственного средства, направленное на выявление или подтверждение его клинических, токсикологических, фармакодинамических и/или фармакокинетических свойств, присущих ему побочных реакций и взаимодействий с другими лекарственными средствами, которое можно проводить в качестве неинтервенционного исследования.

**Частота случаев побочной реакции лекарственного средства** – соотношение количества пациентов, у которых в определенное время возникла побочная реакция при применении лекарственного средства к количеству пациентов, которые в определённое время применяли это же лекарственное средство, выраженное в процентах.

**Эффективность ЛС** – характеристика степени положительного влияния лекарственного средства на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности.



# ГЛАВА 1

## ОРГАНИЗАЦИЯ И РАЗВИТИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО НАДЗОРА

*«Не лекарство губит человека, а лекарь»  
Японская пословица*

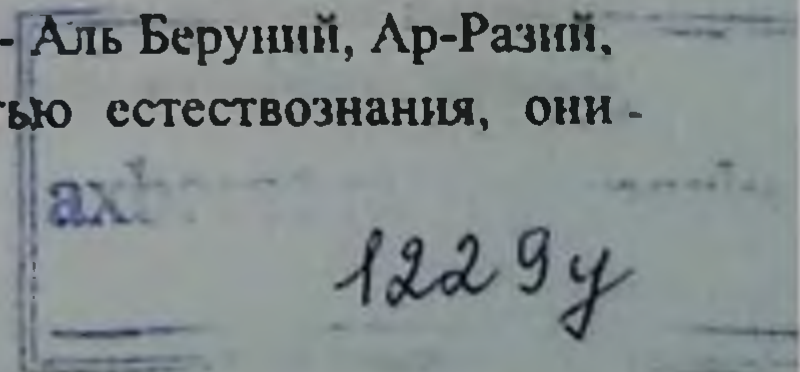
Служба фармакологического надзора (Pharmacovigilance), как организованная система обеспечения безопасного применения лекарственных средств, в современном понимании является детищем конца XX столетия. Знание о наличии у всякого лекарства, наряду с лечебными свойствами, также и вредных для здоровья действий, уходит корнями в далёкое прошлое, к истокам зарождения науки - фармакология. Во все времена лекари знали или предполагали о возможных нежелательных действиях назначаемых ими средств и, в меру своих познаний и опыта, были обязаны оградить пациента от возможных осложнений. В этом и заключалось искусство врачевания. Однако, индивидуальная ответственность врача, основанная только на его этике и профессионализме, при отсутствии всякого надзора извне, не всегда могла быть достаточно действенной для обеспечения безопасного применения лекарства. Постепенно росло осознание необходимости общественного контроля над деятельностью лиц, занимавшихся изготовлением лекарств и лечением больных.

Ретроспективный анализ эволюции формирования в обществе своеобразного «надзора» за качеством лекарственных средств и безопасностью их применения показал, что ещё 4000 лет до нашей эры, шумеры знали об эйфоризирующем эффекте опиума, как о вредном действии.

По данным древней египетской письменности и медицинской школы древней Греции уже в I тысячелетии до н. э. существовал в различных формах прообраз общественного надзора за деятельностью лекарей и качеством назначаемых лечебных средств, выраженный жестоким наказанием, которым подвергались лекари, средства которых наносили вред здоровью или вызывали отравления.

В более позднюю, так называемую греко-римскую эпоху, в трудах таких выдающихся титанов медицины, как Гиппократ и Гален, можно встретить неоднократные напоминания об ответственности за качество изготовленного лекарства и о возможных его вредных воздействиях, о которых всегда должен помнить тот, кто взялся лечить больного.

Важным событием в истории деятельности, направленной на регулирование качества лекарственных средств, явились попытки систематизации и стандартизации известных в то время лечебных средств. Так в X веке арабами была создана первая в мире фармакопея, как прообраз нормативного документа лекарственных средств того времени. Создание такого документа впервые в данном регионе не случайно, так как это время ознаменовано бурным подъёмом научной мысли на востоке, именуемая в истории периодом «Восточного ренессанса». Именно на эту историческую эпоху приходится творения выдающихся представителей востока - Аль Беруний, Ар-Разий, Абулкасима и др. Считая медицину неотъемлемой частью естествознания, они -





посвящали серьёзные трактаты фармакогнозии, лечению болезней и изготовлению лечебных снадобий. Однако, наиболее признанными и значимыми творениями, посвященными медицине и лекарствам, являются труды выдающегося учёного востока Ибн-Сины (Авиценна). В некоторых источниках Ибн-Сина характеризуется как представитель «арабской медицины», так как все его труды, в том числе знаменитый «Канон врачебной науки», были написаны на арабском языке. Через всё творение учёного красной нитью проходят высказывания об искусстве приготовления, назначения и применения лекарств, как основная составляющая лечение. Гениальность этих мыслей в их созвучности понятиям, лежащим в основе современной фармации и фармакологии. Проблемы врачебной этики и безопасности лекарственной терапии, по убеждению Ибн-Сины, должны быть основой философии лечащего. При этом он неустанно утверждает, что врач должен отчетливо понимать и осознавать ответственность, за назначение именно этого, а не другого лекарства.

Утверждения Ибн Сино о действии лекарств, что разные лекарства, в зависимости от человека и дозы, могут оказать противоположное действие; что лекарства проявляют не только лечебные свойства, но и обладают побочными эффектами; полностью перекликаются с современными представлениями о побочных действиях лекарственных средств, проявлениях интоксикации при их передозировке. В описании Ибн Сино свойств опиума и семян конопли, как сильных анальгезирующих средств, указывается, что эти вещества при частых приёмах оказывают вредное воздействие на организм, вызывают опьянение, психические нарушения, отрицательно воздействуют на печень. Это совпадает с современными представлениями токсикологии о возрастании вероятности токсических проявлений препаратов при хроническом их применении. Эту мысль он развивает и далее на примере описания целительных свойств вина (болеутоляющее и успокаивающее действие) в небольших дозах, а потребление большого количества вина он называл ядом, имея в виду сильную интоксикацию организма. Его указания по поводу взаимосвязи эффекта лекарств от использованной дозы и продолжительности лечения предвосхитили современные понятия о терапевтической и токсической дозе препаратов, а идеи о необходимости назначения лекарств в зависимости от «натуры» и «миджазе» человека созвучны современным представлениям о персонализированной медицине - назначении препаратов, исходя из индивидуальной особенности (чувствительности), генотипа больного.

Однако, общество, в котором жил и творил учёный, не было готово понять и принять его гениальные идеи. И только спустя столетия оно нашло должное признание и развитие далеко за пределами родины учёного - в странах Европы, где вплоть до XVII века труды Авиценны были в одном ряду с самыми авторитетными источниками, по которым изучалась медицина.

Медицинская наука и развитие основ фармацевтики (аптекарьское дело) на западе в средние века находилось под влиянием так называемой «схоластики» - направления,



когда лечение больных, изготовление лекарственных средств были связаны с религиозными обрядами, а лечебная деятельность была прерогативой духовенства, знахарей либо колдунов. В науке господствуют такие «лженаучные» направления, такие как астрология, алхимия. Тем не менее, этот период ознаменован творчеством таких крупнейших деятелей науки и искусства, как Везалий, Гарвей, А.Парэ, внесших огромный вклад в развитие медицины и фармации. Особенно примечательна в этот период деятельность выдающегося идеолога алхимии Парацельса. Наряду с бесплодными стараниями по поиску «философского камня», он осуществлял плодотворную деятельность в различных областях медицины - проявляя большой интерес к приготовлению чудодейственных лекарств, учёный внёс заметный вклад в развитие аптекарского дела.

В европейских странах в этот период начинают формироваться структуры, в функциях которых просматриваются попытки организации деятельности надзора за качеством лечебных препаратов:

- в Англии, Шотландии налаживается система инспектирования аптекарских товаров с целью выявления негодной продукции с последующим ее уничтожением;
- в Италии издается первая печатная фармакопея;
- в отдельных странах Европы официально запрещается применение в качестве лечебных средств алкалоидов спорыньи (эргот алкалоидов). Основанием явилось публикация описания его фармакологических свойств и побочных действий. Последнее расценивается как первая официальная акция по безопасности лекарственных средств в мире.

Середина XVI века для Франции характерна периодом роста интереса правящих монархов к наукам и научным исследованиям. С созданием Королевской Академии наук в стране улучшается социальный статус учёных, создаются приемлемые условия для проведения научных исследований. Должное внимание уделяется развитию медицины и фармации, все более осознается важность необходимости контроля безопасности лекарственных средств. Ярким подтверждением этого является издание Королевского вердикта, регламентирующего официальные требования к качеству лекарственных средств. В обществе постепенно формируется новое представление о необходимости соблюдения особых мер ответственности специалистами, занимающимися изготовлением, хранением, отпускком лекарств. Фармация, считавшаяся частью лечебного дела, отделяется от медицины как самостоятельная дисциплина. Аптечное дело становится всё более востребованной и ответственной сферой деятельности в обществе. Это, в свою очередь, требует от фармацевта довольно серьёзных знаний, а от государства - создания возможности для получения надлежащего образования в этой области. Примером важности практического решения проблемы фармацевтического образования является Королевский указ в Венгрии (так называемое «право короля» «*jus regale*»), дающий право аптековедения. Согласно указа владелец аптеки наряду с изготовлением и отпускком лекарств одновременно обязан заниматься в аптеке и



подготовкой кадров, специалиста - фармацевта с последующей выдачей свидетельства, позволяющего ему открыть свою аптеку. В последующем требования к фармацевту ещё более возросли - было введено положение, в соответствии с которым аптекарь может начинать свою деятельность только после обязательной сдачи экзамена. Далее требования ещё больше возросли - специалист должен подтвердить высокий уровень подготовки прохождением трёхмесячного обучения, а в последующем годовых курсов уже в университете. Всё это свидетельствует о том, что в странах Европы утвердилась твёрдая практика необходимости внедрения в фармацию требований, позволяющих готовить только высокопрофессиональные кадры. Таким образом, была создана необходимая почва для формирования строгой жёсткой системы подготовки специалиста-фармацевта. Это, несомненно, сыграло свою позитивную роль для развития отрасли в последующем.

Следующее столетие характерно значительными социальными преобразованиями в странах Европы: формируются новые производственные отношения в промышленности, ослаблено влияние церковных догматов на жизнь общества. Оживление научных исследований, особенно в области естественных наук - биологии, химии, стимулировало развитие лабораторного дела, что существенно повлияло на оснащение аптек.

Выделение из растений ряда алкалоидов, гликозидов, синтез ценных биологически активных соединений, широкое внедрение в фармакологические исследования экспериментальных моделей на животных, развитие токсикологии - всё это содействовало внедрению в практическую медицину большого числа ценных лекарственных средств, многие из которых сохранили своё значение и в наше время (морфин, кофенин, дигоксин и др.).

Фармакология и фармация становятся на твёрдую научную основу - создаются научные общества, издаются специализированные журналы.

На рубеже XVIII - XIX веков революционные открытия в области естественных наук обеспечили ещё больший прогресс медицинской науки, а вместе с ней и фармации.

Интенсивное развитие науки и производства вместе со становлением и совершенствованием государственной системы управления отмечается на американском континенте. С ростом количества лекарственных средств их изготовление выходит за рамки только аптек, начинают появляться зачатки фармацевтического производства. Регулирование сферы лекарственного обращения всё больше требует государственного подхода и создания специализированных административных структур, способных осуществлять контролирующую функцию фармацевтической деятельности в уже зарождающейся фармацевтической промышленности. Активно разрабатываются, создаются нормативы, регламентирующие качество и безопасность лекарств. В ряде стран (Англии, Франции, Германии, а позже в России и США) издаются национальные фармакопеи, а в Европе уже намечается тенденция необходимости решения вопросов безопасности лекарственных средств на межгосударственном уровне.



На рубеже XX века в Европе и Америке бурное развитие фармацевтической промышленности подготовило почву для создания эффективной государственной регуляторной системы лекарственного обращения. В её недрах отчётливо вырисовывались очертания самостоятельной структуры, в последующем, заложившие основу новой деятельности по обеспечению безопасности лекарственных средств - фармакологического надзора.

Показательным в этом аспекте является развитие контрольно-разрешительной системы в США. Масштабы и темпы развития промышленности способствовали насыщению рынка страны огромным количеством потребительских товаров, в том числе различного качества фармпродукцией. В создавшейся ситуации отсутствие надлежащего контроля над качеством могло сулить непредсказуемые негативные последствия для населения страны при их потреблении. Нужны были эффективные механизмы, способные гарантировать обеспечение безопасности продукции в форме жёсткого государственного регулирования обеспечения качества, прежде всего пищевой и фармацевтической продукции. Своевременную реакцию правительства на решение этих проблем можно проследить в ряде законодательных актов США:

- регламентирование применения препаратов с наркотическим действием;
- принятие Конгрессом США решений и законов по надзору над ввозом, распространением в стране фальсифицированных, несертифицированных продуктов;
- создание Департамента по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами (FDA).

Сегодня FDA, являясь авторитетным государственным контрольно-разрешительным органом в стране, регулирует работу всех субъектов, занимающихся фармацевтической деятельностью, включая вопросы надзора за безопасностью применения ЛС.

Параллельно в странах Европы, в этот период, также создаются в различных формах структуры, направленные на регулирование фармообращения, в составе которых организована система надзора за возможными нежелательными побочными действиями лекарственных средств и мерам по их предупреждению. Так, в Федеративной республике Германии, при медицинском обществе существовала комиссия по лекарствам, которая собирала от врачей и фармацевтов сообщения о нежелательных побочных реакциях ЛС. Примером законодательного регулирования лекарственного обращения в Великобритании в этот период можно считать Закон «О терапевтических субстанциях», в статьях которого были отражены требования к качеству препаратов, их маркировке, а также к законности производства фармацевтической продукции (лицензирование производителей). Участвовавшие факты массовых лекарственных осложнений в стране явились толчком к учреждению при Министерстве здравоохранения Соединенного Королевства комитета по безопасности лекарств. В последующем, в стране было создано Агентство по контролю над лекарствами и введена в действие программа «жёлтых карт» -



специальные формы - оповещения, куда врачи, фармацевты, медицинские сёстры заносят выявленные нежелательные побочные реакции на препарат и отправляют их в Агентство. Это система, получившая название метода добровольных (спонтанных) сообщений, была внедрена и в других странах. С этого периода система обеспечения безопасности применения лекарственных средств, как самостоятельная структура, стала общепризнанной национальной системой фармакологического надзора страны. На сегодняшний день Национальные системы безопасности лекарственных средств функционируют почти во всех странах Европы, Америки и отдельных государствах Азии. Имея свои особенности, тем не менее, они выполняют идентичные функции – осуществляют комплекс мер по обеспечению защиты потребителя (населения страны) от нежелательных побочных действий лекарственных средств, приводящих к тяжёлым последствиям. В Национальных системах безопасности лекарственных средств различных стран выработалась примерно схожая тактическая линия для выявления и предупреждения осложнений при медицинском применении ЛС. Она сводится:

- контролю производства для выпуска на фармацевтический рынок качественных, эффективных и безопасных ЛС;
- надлежащему контролю качества, эффективности и безопасности в период их регистрации;
- проведению пострегистрационного мониторинга за побочными реакциями.

С образованием Европейского Союза (ЕС) процессы интеграции в различных сферах деятельности в странах – участницах способствовали возможности принятия согласованных решений во многих сферах, в том числе, здравоохранения. Так, в области регулирования лекарственных средств был учреждён специальный орган - Европейское агентство по оценке лекарственных препаратов (The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products – ЕМЕА), деятельность которого направлена на регуляцию обращения лекарственных препаратов и осуществление надзора над ними. В структуру ЕМЕА входит Комитет по запатентованным лекарственным препаратам, состоящий из постояннодействующих рабочих групп, в том числе и группы по фармаконадзору. Являясь связующим звеном между национальными структурами надзора стран – членов ЕС, данный орган регулирует комплекс вопросов, касающихся безопасности применения лекарственных средств.

В любой, даже самой развитой стране существуют сферы деятельности, развитие которых по объективным причинам, порой даже вопреки желанию отдельных влиятельных кругов, выходят за рамки её границ. Это, к примеру, такие отрасли как экономика, энергетика, экология – когда интересы страны диктуют необходимость интеграции деятельности не только с соседними странами, но и со всем миром. Толчком к таким процессам могут быть непредвиденные случайные события, явления иногда с катастрофическими последствиями. История таких примеров знает немало. Не оказалась исключением и сфера фармаконадзора. Надо было



случиться талидомидовой трагедии, потрясшей страны Европы, а затем и мир, чтобы человечество поняло масштабы грозящей опасности со стороны самой «гуманной» продукции, призванной спасти от болезней и страданий - лекарственных препаратов. Глобализация фармацевтического рынка сегодня делает уязвимым любого жителя планеты, вынужденного принимать лекарства неоднократно и даже в течении всей жизни. В 1968 году после талидомидовой трагедии по инициативе ВОЗ был разработан международный пилотный исследовательский проект (Pilot Research Project) по мониторингу лекарств, в котором участвовали: Австралия, Великобритания, Канада, Новая Зеландия, Ирландия, Нидерланды, США, ФРГ, Чехословакия и Швеция. Результаты данного проекта подтвердили целесообразность создания при ВОЗ международного центра по мониторингу лекарств и организации национальных центров в различных странах. Юридические основы такой организации на интернациональном уровне, получившей название международного фармакологического надзора, начали закладываться более 40 лет назад. Так, на двадцатой Всемирной Ассамблее Здравоохранения была принята Программа ВОЗ по международному мониторингу побочных действий лекарственных средств (WHO Programme on International Drug Monitoring), с центром (штаб-квартирой) в г. Упсала / Швеция (Uppsala Monitoring Centre, UMC). Изначально в программе ВОЗ участвовали только 10 промышленно развитых стран. В последствии присоединились страны, имеющие у себя национальные органы по лекарственному регулированию, готовые и способные реагировать на сигналы, поступающие из центра и принимать адекватные меры. Сегодня участниками Программы являются около 100 стран, причём не только с развитой экономикой, но и развивающиеся, а также получившие суверенитет страны Содружества Независимых Государств. Основной задачей Программы является выявление сигналов о побочных действиях ЛС, поступающих из национальных центров безопасности ЛС. Центр ВОЗ получает в год 150-200 тысяч сообщений о нежелательных побочных реакциях ЛС. В случае подтверждения сигнала о серьёзности побочного действия, для оперативного принятия необходимых решений информация рассылается во все национальные центры безопасности стран-членов Программы. Важной задачей Центра также является оказание методической и консультативной помощи странам в организации национальных центров безопасности ЛС.

### **1.1. Становление фармаконадзора в Узбекистане**

Начало деятельности в данном направлении для любой республики бывшего союза уходят корнями в 70-ые годы прошлого столетия, когда при Минздраве СССР был организован Всесоюзный Центр по изучению побочных действий ЛС. Его функция заключалась в выявлении, анализе и систематизации сообщений о побочных реакциях, подготовке предложений об ограничении или запрещении применения препаратов, а также предоставлении медицинским и фармацевтическим работникам информации по вопросам безопасности фармакотерапии и профилактике возникновения



лекарственных осложнений. Союзные республики, по существу, были пассивными потребителями информации, поступающей из центра.

После распада союза в 1991 году Центр был ликвидирован. В течение нескольких лет частично его функцию в Российской Федерации выполнял Фонд по изучению эффективности и безопасности лекарств, организованный на базе кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов (РУДН), основным научным направлением которого было изучение вопросов безопасности применения ЛС и их рационального применения.

Следует признать, что в образованных новых Независимых Государствах по инициативе руководства стран и ведомств в довольно короткие сроки были организованы свои регуляторные органы, активно осуществляющие деятельность во всех звеньях сферы фармаообращения, в том числе и безопасности ЛС. И не случайно сегодня в таких странах как Россия, Украина, Республика Беларусь, Узбекистан, Казахстан, Кыргызстан начало деятельности в области фармаконадзора признано удовлетворительным Всемирной Организацией Здравоохранения (ВОЗ) и эти страны включены в Программу ВОЗ по международному мониторингу безопасности лекарств.

Изыскание и изучение новых фармакологически активных средств и последующее их внедрение в практическую медицину всегда являлось одним из приоритетных направлений научных исследований в Республике Узбекистан. Разрешение использования новых препаратов авторы получали после получения разрешительных документов Фармакологического и Фармакопейного комитетов МЗ СССР. И надо признать, что сотрудничество с ними, их научно-консультативная помощь была важной школой подготовки кадров для республики, деятельность которой была связана с созданием новых физиологически активных соединений, изучением их фармакологии, разработкой нормативной документации и внедрением в медицинскую практику новых лекарственных средств.

В республике первым инициатором изучения, сбора, анализа статистических данных о побочных действиях ЛС была кафедра клинической фармакологии Ташкентского государственного медицинского института. Ещё в 80-е годы сотрудниками кафедры была начата большая работа по активному сбору данных о побочных действиях ЛС в лечебно-профилактических учреждениях города Ташкента и областей республики. К сожалению, эта очень важная работа в дальнейшем не получила должного развития из-за известных объективных событий в странах в 80-90 годы, и только с получением статуса независимости в Республике стало возможным создание юридических и правовых основ для осуществления регуляторных функций в сфере лекарственного обращения и, в частности, контроля безопасности лекарств. Так, в 1995 году Постановлением Кабинета Министров Республики Узбекистан № 181 «О государственном контроле качества лекарственных средств, изделий медицинского назначения и продуктов лечебно-профилактического питания» была



поставлена задача - обеспечить единую государственную политику в области контроля качества, стандартизации и сертификации фармацевтической продукции, продуктов лечебного питания и медицинской техники. Для этого при Министерстве здравоохранения республики было создано Главное управление по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники, в задачу которого входила организация и осуществление государственного контроля качества лекарственных и диагностических средств, медицинской техники и изделий медицинского назначения, координация деятельности и руководство учреждениями и организациями, осуществляющими экспертизу, стандартизацию, регистрацию и сертификацию лекарственных средств.

Следующей важной вехой в республике было принятие в 1997 году Закона «О лекарственных средствах и фармацевтической деятельности». В статьях 5, 6, 10 «Закона» очень конкретно отражены функции субъектов фармообращения – производителя, держателя регистрационного удостоверения, руководителей ЛПУ по обеспечению безопасности ЛС.

Реализация выше отмеченных задач по обеспечению безопасности лекарственных средств всегда была одной из приоритетных направлений в деятельности Фармакологического Комитета Главного Управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники, с момента его образования.

По инициативе Комитета был издан приказ № 538 Минздрава Республики от 24 ноября 1998 года, где была утверждена комиссия по побочным действиям лекарственных средств. Далее деятельность комитета в этом направлении получила ещё большее развитие в соответствии с Приказом №334 Минздрава Республики Узбекистан (2001 году), в соответствии с которым была утверждена «Инструкция по проведению клинических испытаний, положение о клинических базах».

В документе учтены основные международные принципы надлежащей клинической практики и оговорены обязанности врачей по сбору данных о побочных действиях ЛС во время клинических испытаний. Благодаря деятельности комиссии за 1998-2005 г., по результатам клинических исследований из-за выявленных побочных действий, были отклонены ряд препаратов зарубежного и отечественного производства.

Качественно новым этапом в работе комитета по данному направлению было издание приказа МЗ №303 от 9 июля 2001 г., обязывающего все лечебные учреждения предоставлять в Фармакологический Комитет сведения о побочных действиях ЛС, выявленных в процессе лечения больных. Во исполнение данного приказа сотрудники Комитета начали активную работу по фармакологической безопасности с руководителями лечебных учреждений столицы и областей республики.

Заметным стимулом в совершенствовании работы по организации деятельности по фармаконадзору явилась консультативная помощь, оказанная представителями ВОЗ, ряда международных организаций и ведущих фармацевтических компаний.



Семинары и тренинг курсы, проведенные с их участием для работников здравоохранения и фармпроизводителей способствовали ещё большему осмыслению важности деятельности по фармаконадзору для всех субъектов фармобращения. В итоге в Фармакологический комитет стали поступать спонтанные сообщения от врачей о выявленных побочных реакциях ЛС или о низкой их эффективности, часть из которых отправлены в международный Центр в г. Упсала, Швеция.

Деятельность Министерства здравоохранения РУз в данном направлении была высоко оценена экспертами ВОЗ. В итоге, по совокупности деятельности Главного управления по контролю качества лекарственных средств и медицинской техники МЗ РУз по фармаконадзору, в 2005 году Узбекистан был принят в качестве ассоциированного члена, а с 2006 года стал восьмидесятым полноправным участником Международной Программы ВОЗ по мониторингу безопасности лекарств. Это дало возможность республике осуществлять деятельность по мониторингу побочных действий ЛС в едином информационном поле с Центром ВОЗ и его членов - получать из банка их данных необходимую информацию о НПР, направлять в Центр свои сведения, полученные от медработников, получать методическую поддержку, участвовать на всех международных форумах по фармаконадзору, проводимых ВОЗ и т.д. Став членами такого авторитетного органа, специалисты республики получили возможность осуществлять деятельность на качественно новом уровне в соответствии с высокими международными требованиями. Сегодня Фармакологический комитет проводит активную деятельность в таких направлениях:

- создание нормативной базы по фармаконадзору – подготовлено и утверждено Приказом МЗ РУз за № 36 от 30 января 2008 г. «Положение о регистрации и мониторинге побочных действий лекарственных средств, разрешённых к медицинскому применению в Республике Узбекистан»;

- образовательная деятельность - в лечебно-профилактических учреждениях (ЛПУ) городов и областей республики для врачей, фармацевтов систематически проводятся лекции, семинары, консультации по регистрации, и представлению сообщений о выявленных побочных действиях лекарственных препаратов;

- информационная деятельность - выпускаются пособия по побочным действиям лекарственных средств; получается методическая литература из Центра ВОЗ и безвозмездно передается медицинским и фармацевтическим работникам, публикуются статьи по актуальным вопросам фармаконадзора в специализированных журналах, осуществляются выступления в СМИ;

- научно-исследовательская деятельность - в медицинских и фармацевтических ВУЗах проводятся фармакоэпидемиологические и фармакоэкономические исследования, ретроспективный анализ историй болезней, изучение патогенетических механизмов нежелательных побочных реакций препаратов;

- повышение квалификации – участие в международных форумах по Фармаконадзору, организация семинаров и консультаций среди специалистов в



системе Министерства здравоохранения республики.

Таким образом, в Республике положено начало новому направлению - **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМУ НАДЗОРУ**, целью которого является обеспечение безопасности применения ЛС. Сегодня стало очевидным, что только консолидацией усилий всех субъектов, осуществляющих свою деятельность в сфере фармобращения можно добиться эффективной и безопасной фармакотерапии. Это прежде всего производители ЛС, лечебно-профилактические учреждения, контрольно-разрешительные органы лекарственного обращения в республике и стран содружества, ВОЗ - международные организации, а также медицинская общественность. Для производителя фармацевтической продукции эта деятельность особенно важна, так как является уже аксиомой, что успешное продвижение на фармацевтическом рынке производимых ими препаратов не может осуществляться без достоверных сведений о профиле их безопасности.

В то же время, следует констатировать, что осуществление Фармакологического надзора, как относительно нового направления для системы здравоохранения, является комплексом сложных многоэтапных процедур, успешное претворение которых требует от специалиста, каждого его звена, высокого профессионального медицинского или фармацевтического образования. Наиболее подходящими для этой работы традиционно считаются врачи и клинические фармакологи. Однако, силами только врачей и клинических фармакологов не удастся обеспечить эту деятельность в нужном объеме и надлежащем качестве. В этой ситуации реальной фигурой, способной помочь осуществлению деятельности по фармаконадзору в необходимых масштабах, выступает новое поколение фармацевтических работников – клинические фармацевты.

Глобальные изменения последнего времени в сфере экономики, здравоохранения, фармации, информационных технологий, а также психологии потребителей привели к коренным изменениям взаимоотношений в системе врач-пациент-фармацевт. Надо признать, что сегодня врач, не успевая овладевать колоссальным объемом информации о новых лекарствах, нередко проявляет вынужденный консерватизм в вопросах фармакотерапии. С другой стороны, достаточно грамотный пациент, имеющий доступ к самым современным сведениям в области медицины все чаще прибегает к самолечению или обращается к фармацевту, минуя врача. Увеличение ассортимента ЛС (синонимов и аналогов препаратов), рост объема информации о ЛС также рождает проблемы, связанные с одновременной обработкой и распространением информации, сложностью выбора препаратов для лечения. Всё это привело к эволюции взаимоотношений в системе врач-пациент-фармацевт в сторону повышения роли и расширения сферы функциональных обязанностей фармацевта. В создавшейся ситуации появилась необходимость подготовки фармацевта нового поколения, способного дать грамотную консультацию по рациональному использованию лекарств не только больному, но и врачу. Это послужило основанием для развития новой стратегии в фармацевтическом образовании республики. На сегодняшний день фармацевтический ВУЗ республики готовит специалистов по направлению



«Клиническая фармация», а его выпускники уверенно начали самостоятельную профессиональную деятельность не только в аптечных учреждениях, но и в клиниках страны. Сегодня перед клиническими фармацевтами ставятся такие важные задачи:

- создание системы контроля рациональной фармакотерапии;
- внедрение фармакоэпидемиологических и фармакоэкономических исследований в систему принятия решений по лекарственному обращению (ЛО);
- участие в ускорении разработки и внедрении стандартов лечения на основе принципов рациональной фармакотерапии.

Таким образом, клинический фармацевт реально становится активным партнёром врача в лечебном процессе. Обширные фармацевтические знания клинического фармацевта могут содействовать углублению представления врачей и пациентов в отдельных вопросах о лекарствах и рациональной фармакотерапии и, что особенно важно в современных условиях, помогать им совместно с врачами организовать деятельность по фармаконадзору. Клинический фармацевт в ЛПУ может взять на себя такие обременительные для врачей обязанности, как регистрация и заполнение форм-сообщений о нежелательных побочных реакциях, выявленных при лечении (естественно по сведениям лечащего врача), проведение их мониторинга, сообщение о них в регуляторный орган и т.д. Так, согласно данным украинских специалистов по фармаконадзору, в ряде стран информация о НПРЛС преимущественно поступает от клинических фармацевтов. В Чили – это 67% от всех сообщений, Нидерландах-40%, Австралии - 33%, Канаде - 28%, Испании - 23%, США - 21%, Сингапуре - 20%, Португалии - 16%, Малайзии – 16%.

Осуществление всего комплекса работ по обеспечению безопасной лекарственной терапии работа сложная, требующая от медперсонала должного внимания, времени, соответствующих знаний и принятия ряда мер организационного или административного характера. Только консолидация усилий медицинского персонала и фармацевтических работников при поддержке и понимании административных структур ЛПУ, региональных органов здравоохранения могут способствовать её надлежущей организации, уделить должное внимание этому важнейшему разделу лечебного процесса, направленного на обеспечение безопасной фармакотерапии.



---

## ГЛАВА 2

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ: МЕТОДЫ ВЫЯВЛЕНИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ

Вероятность несчастного случая вследствие авиакатастроф составляет 1 на 3 000 000. Риск возникновения несчастного случая в результате лечения составляет 1 на 300 (*Управление безопасностью пациентов, 8-й форум по вопросам будущего ЕРБ ВОЗ, 2005*)

#### 2.1. Методы выявления и регистрации НПР

Лекарственная терапия относится к наиболее сложным, до конца неизученным разделам медицинской науки. Пока не существует ни одного медикамента, который обладал бы только полезным для человека действием. Учитывая возможность наличия вредного для больного эффекта у назначаемого им препарата, врач обязан вовремя его выявлять и быть готовым к его предупреждению.

По литературным данным НПРЛС развиваются у 4-29% больных, применяющих лекарственные средства (ЛС). В США ежегодно регистрируются 8,76 млн. случаев госпитализации в результате ошибок фармакотерапии. Для их исправления выписывается 76,3 млн. дополнительных рецептов. Серьезные побочные реакции (ПР), регистрируемые ежегодно у 2,1 млн. больных, являются четвертой по частоте причиной смерти. Ежегодно в США умирает 200 тыс. человек вследствие НПРЛС. Ежегодные расходы, связанные с лекарственно обусловленными болезнями и смертностью, составляют около 80 млрд. долл. США.

Несмотря на то, что во многих странах функционируют национальные центры по изучению ПР, объем информации, которым располагают эти центры, в настоящее время не отражает истинного положения вещей. Есть данные, что даже в странах с наиболее развитой службой фармаконадзора (напр. Великобритания, Канада, Швеция, Австралия) сообщаются сведения о менее чем 10% побочных реакций от имеющих место при фармакотерапии. В США (по данным FDA) этот показатель составляет 1%. Информации о случаях неэффективности ЛС еще меньше. До 30% госпитализированных больных страдают от побочных действий. Возможность получения такого рода статистических данных зависит от степени организации объективной методики получения информации о побочных действиях ЛС. В регуляторных органах ВОЗ, США, ЕС и отдельных стран Южно-азиатского региона сбор, анализ и распространение информации об эффективности и безопасности ЛС, находящихся на рынке, выявление случаев лекарственных отравлений организован на высоком уровне. Это позволяет налаживание адекватной обратной связи ЛПУ и оперативному реагированию на каждый случай тяжелой НПР. По имеющимся данным, в 72,1 % случаев развитие НПРЛС при своевременном выявлении можно было предупредить или устранить. Следовательно, сегодня перед национальными



органами безопасности ЛС задачей первостепенной важности является создание оперативной системы информирования о НПР, обмен сведений с международными организациями, национальными центрами разных стран с использованием всех существующих современных коммуникаций связи.

Информация о НПР может быть представлена всеми субъектами на всех этапах лекарственного обращения - от разработки ЛС до применения.

В домаркетинговый период (в процессе регистрации ЛС) - это данные доклинических, клинических исследований. Они поступают в регуляторный орган и являются основой для принятия решений о возможности регистрации или ее отмене.

Доклинические исследования (исследования по безопасности фармакологического/ лекарственного средства) проводятся на животных (общая, специфическая токсичность, влияние на жизненно - важные органы и системы) и позволяют выявить наиболее грубые и явно выраженные ПР. Однако они не могут с достаточной полнотой охарактеризовать безопасность препарата, поскольку не могут быть полностью перенесены на человека.

На этапе клинических исследований из-за ограниченного количества контингента пациентов-добровольцев удастся выявить ПР лишь с относительно высокой частотой возникновения (1 на 250 и чаще). При этом более редкие ПР, а также в таких популяциях как женщины, старики, дети выпадают из поля зрения. Поэтому более объективная и достоверная информация о ПР может быть получена в постмаркетинговый период.

На сегодняшний день не существует выработанной единой процедуры оценки безопасности ЛС в постмаркетинговый период (или IV фазы клинического испытания), в одинаковой степени, приемлемой для всех стран, поскольку уровень организации здравоохранения и зависящая от него деятельность национальных систем контроля над безопасностью ЛС варьируют довольно существенно. Наиболее признанными, доступными и приемлемыми для системы контроля за безопасностью ЛС источниками информации являются следующие:

1. Спонтанные сообщения - сведения о ПР ЛС (или случаях отсутствия его эффективности) выявляется врачом при применении лицензионных препаратов и высылается в орган, регулирующий безопасность ЛС в форме карт-сообщений (аналогична жёлтой карте - Yellow Card Scheme, Великобритании). В Республике Узбекистан это форма №173/у, утверждённая приказом МЗ РУз №36 от 30.01.2008 г. В случае выявления несерьёзной НПР карта-сообщение направляется в фармакологический комитет в течение 15 суток, в случае развития серьёзной НПР - в течение 48 часов.

Метод достаточно прост и экономически доступен, эффективен при выявлении неожиданных очень редких НПР, способствует формированию у врачей навыков выявления ПР, установлению причинно-следственной связи между ПР и приемом препарата.

В таблице 2.1 приведены примеры, полученные из различных источников о



серьезных НПР, которые были выявлены методом спонтанных сообщений.

Основной недостаток метода – полная зависимость от позиции врача, его желания, отсутствие данных о числе пациентов, принимающих лекарство, частоте НПР, а также отсутствие возможности регулировать процесс. Даже в таких странах, как Великобритания, Швеция, где система фармаконадзора достаточно сильно развита сообщается не более 10% НПР от числа выявляемых. В странах СНГ (Украина, Россия) этот показатель составляет не более 2%.

Таблица 2.1.

### Серьезные побочные реакции некоторых ЛС

№ п/п	Лекарственное средство	Нежелательная побочная реакция
1	Хлорамфеникол	Серый синдром у новорожденных
2	Диэтилстильбэстрол	Рак влагалища у девочек-подростков
3	Блокаторы бета-адренорецепторов	Диплопия
4	Азапропазон	Фотосенсибилизация
5	Флунаризин, циннаризин	Экстрапирамидные расстройства
6	Триазолам	Нарушения ЦНС
7	Оральные контрацептивы	Тромбоэмболии, взаимодействие с другими ЛС
8	Фенфлурамин, дексфенфлурамин	Поражение клапанов сердца
9	Эналаприл	Ангioneвратический отёк
10	Каптоприл	Гинекомастия
11	Индалфин	Агранулоцитоз
12	Клозапин	Агранулоцитоз
13	Фенилбутазон, оксифенилбутазон	Агранулоцитоз
14	Астемизол	Нарушения сердечного ритма
15	Метипранолол	Увеит
16	Вигабатрин	Нарушение полей зрения
17	Цизаприд	Удлинение интервала QT

Несмотря на вышеотмеченные недостатки, метод спонтанных сообщений должен рассматриваться как эффективный инструмент для осуществления фармаконадзора, требующий поиска всё более оптимальных путей сообщения (включая электронный), качественного оформления формы с привлечением медиков и фармацевтов всех уровней, а также населения (пациентов). При этом нельзя допускать оказывания давления или, тем более, преследования со стороны администрации ЛПУ,



вышестоящих организаций на информатора. Напротив, такое отношение к своей профессиональной деятельности должно быть предметом подражания и поощрения.

2. Мониторинг явлений внедрён в здравоохранение Великобритании Отделом исследования безопасности лекарств (ОИБЛ). Целью данного метода является идентификация всех пациентов, получающих тот или иной препарат по назначению врача общей практики (ВОП). Сведения о назначении, при сохранении конфиденциальности, направляются в ОИБЛ. Отдел поддерживает связь с врачом и просит сообщить о любых явлениях, развившихся у пациента в течение 6 месяцев. ОИБЛ систематически уведомляет врача общей практики о необходимости сообщения. Метод достаточно трудоёмкий, требующий отлаженной системы деятельности ВОП и органов фармаконадзора. В то же время, он более информативен, т.к. позволяет определить конкретное число лиц, получивших препарат, частоту НПР, повышает точность предположений о том, что развитие НПР связано с приемом конкретного ЛС.

3. Рецептурный мониторинг - учёт количества НПР в соответствии с назначениями, выявляемый по количеству выписанных рецептов. Метод позволяет сопоставить и контролировать число и характер ПР с количеством назначений исследуемого ЛС. Обычно проводится производителем, чаще всего для нового ЛС, с целью выявления частоты ожидаемого или неожиданного НПР или обнаружения у препарата нового эффекта. Несмотря на кажущуюся простоту и доступность, данный вид мониторинга НПР недостаточно информативен из-за малого количества участников (больных) в группе, отсутствия группы сравнения и гарантий соблюдения больным рекомендации врача. Возможен только в условиях поликлиник с налаженным стабильным притоком больных.

4. Активный мониторинг стационара может проводиться в форме ретроспективного анализа историй болезни (в архивах) или в виде проспективного исследования путём отслеживания НПР у всех пациентов конкретного стационара. Метод удобен для специализированных стационаров (напр. бронхо-легочных, онкологических, инфекционных и т.д.) и позволяет провести сбор подробных данных о пациентах (из анамнеза), выявлять частоту развития НПР, учёт сопутствующей патологии, одновременный прием препаратов из других фармакотерапевтических групп, позволяет регулировать исследования по времени и числу пациентов в группах. Активный мониторинг как высокоинформативный метод позволяет проводить научные исследования, создавать регистры по отдельным нозологическим формам. Осуществление данного метода возможно только при наличии квалифицированных специалистов при участии научных учреждений, кафедр клинической фармакологии. Дополнительно могут привлекаться и клинические фармацевты.

5. Периодические отчёты по безопасности ЛС — ПОБЛС (в странах ЕС этот вид отчётности называется Periodic Safety Update Reports - PSUR) — документ, содержащий обобщённую информацию по безопасности конкретного ЛС в конкретное время,



полученную из всех возможных и доступных источников – спонтанные сообщения в самой стране производителя и других странах, данные клинических испытаний, от регуляторных органов третьих стран, других компаний, сотрудничающих с данным производителем, публикации из различных источников (в т.ч. интернет и т.д.). ПОБЛС должен включать научно-обоснованную оценку соотношения польза/риск ЛС и предоставляется в виде отчёта в регуляторные органы производителем ЛС, начиная от Международной даты рождения ЛС и может быть показателем наличия у компании производителя налаженной системы фармаконадзора. Документ является важным инструментом по фармаконадзору и показателем этичности компании производителя. При выявлении изменения соотношения риск/польза в сторону риска компания обязана отозвать причинный препарат с рынка. В противном случае компания несёт юридическую ответственность, вплоть до судебного разбирательства. Периодические обновляемые отчёты по безопасности от различных производителей могут быть представлены в различных произвольных формах. Однако, в настоящее время ведущие страны мира всё более склоняются к идее о выработке для ПОБЛС единого стандартного формата и содержания. Недостатком данной формы отчётности является то, что она отражает оценку НПР производителя ЛС и составляется по форме, принятой в стране производителя.

6. Неинтервенционные испытания – исследования, в которых лекарственные средства назначаются обычным способом, соответственно условиям, указанным в утверждённой или согласованной инструкции по применению. Привлечение пациента в группу с определённым методом лечения в протоколе клинического испытания заранее не предусмотрено, а назначение лекарственного средства диктуется современной практикой и не зависит от решения включения пациента в исследование. Не применяют дополнительные диагностические или мониторинговые процедуры по отношению к пациентам, а для анализа собранных данных используют эпидемиологические методы.

7. Мета-анализ – метод получения информации о ПР ЛС, в котором используется статистический анализ для интеграции данных нескольких независимых исследований с целью мониторинга ЛС и ПР, в частности тех, которые возникают через продолжительный период времени. При этом учитываются все медицинские записи о больном, сделанные в течении всей его жизни из разных источников информации (больницы, где он лечился, роддома, выписанные рецепты и т.п.), что является основанием для создания досье пациента и последующего анализа.

8. Фармакоэпидемиологические исследования – исследования, целью которых является изучение применения ЛС и их действий на уровне популяций или больших групп людей для рационального применения наиболее эффективных и безопасных ЛС. Это наиболее информативный и перспективный вид исследования, позволяющий:

- уточнить информацию об эффективности ЛС, полученную в ходе рандомизированных исследований;



- выявить ранее неизвестные нежелательные эффекты ЛС и определить взаимосвязи НПР с приемом ЛС;

- оценить частоту и риск развития выявленных НПР в популяции.

Фармакоэпидемиологические исследования проводятся методами:

- исследования «случай-контроль» – проводят в двух группах, в одной из которых пациенты с конкретными ятрогенными заболеваниями или побочными реакциями, а в другой без подобных заболеваний или побочных реакций, с целью выяснения кумулятивных эффектов при продолжительном применении лекарственных средств и серьёзных побочных реакций;

- когортные исследования – в ходе их в течение определённого периода ведётся наблюдение двух подобранных больших групп больных, одна из которых получает исследуемый препарат, а другая не получает, с целью выявления побочных реакций.

Органы по фармаконадзору не должны пренебрегать любой информацией, касающейся безопасности ЛС, полученной из различных других источников. Все эти сведения могут иметь ценность при определении профиля безопасности ЛС как самостоятельно, так и в совокупности с указанными выше учреждениями. Это могут быть результаты, полученные при сертификации, хранении, а также в процессе перевозки, продажи фармпродукции, рекламе ЛС, и даже сведения в форме жалобы потребителей. Это далеко не полный перечень источников информации, свидетельствующий о том широком спектре деятельности, который должна охватывать служба по фармакологической безопасности ЛС.

Одним из наиболее важных и вместе с тем сложных вопросов, стоящих перед органами фармакологического надзора, является проблема унификации терминов, определений, используемых для регистрации информации о НПР ЛС на всех этапах его обращения. Стандартизация терминологии одинаково важна для обмена информацией (на бумажном носителе, в электронном виде) как на международном уровне, так и внутри своей страны, в том числе между фармпроизводителями и национальными органами по безопасности ЛС.

В настоящее время в странах СНГ используют единую традиционно принятую в странах бывшего союза терминологию для обозначения симптомов, синдромов, самих заболеваний, лабораторных показателей, фармацевтических характеристик ЛС, фармакологической активности. В то же время деятельность в области безопасности ЛС, имеющая межгосударственный характер, в целях взаимопонимания во всех вопросах нормативно – правового регулирования лекарственного обращения, требует принятия единых международных стандартов в терминологии. Сегодня в мире пользуются наиболее признанными международными терминологическими справочниками:

WHO-ART - WHO Adverse Reaction Terminology – Терминология ВОЗ по побочным реакциям;

WHO-DD - WHO Drug Dictionary – Справочник лекарственных средств ВОЗ.



MedDRA - Medical Dictionary for Drug Regulatory Affairs - Медицинский словарь нормативно-правовой деятельности, представляющий собой структурированный комплекс терминов, используемый для регистрации информации о возникших НПР, относящихся ко всем стадиям разработки и использования лекарственных средств. В настоящее время Международная конференция по гармонизации (ICH) рекомендует использовать словарь терминов MedDRA при оценке безопасности ЛС, проводящейся в рамках программ клинических испытаний для регистрации лекарственных средств. Возможно, в перспективе терминология MedDRA (или какой-либо из других международных терминологических справочников) будут признаны как международный стандарт для использования описания всех процедур деятельности по фармаконадзору на международном уровне. В связи с этим, роль компетентных органов здравоохранения – обеспечить не только адекватную систему фармаконадзора, но и проведение последовательного перехода к единой системе терминологии при описании всех понятий, влияющих на составление баланса пользы/риска препарата.

## 2.2. Классификация побочных действий лекарственных средств

Осложнения лекарственной терапии и возможность их предупреждения всегда были, есть и будут предметом особого интереса и исследования практической и научной медицинской науки, как один из важнейших критериев триумфа медицины или её дискредитации. Одним из краеугольных камней при изучении этого явления является проблема побочных действий ЛС и её надлежащая оценка. Любое ЛС, как ксенобиотик, должно обладать побочным действием в силу своих фармакологических свойств. Причём в ряде случаев ПД может быть полезным (сочетание гипотензивного эффекта резерпина с седативным, антиангинального эффекта диниридамола с антиагрегантным свойством). Кроме того, следует также учитывать, что один и тот же эффект препарата, в зависимости от конкретной ситуации, может расцениваться как полезный или побочный. Так гипотензивный эффект ганглиоблокаторов (шириллен, бензогексоний) полезный при повышенном артериальном давлении сочетается с нежелательным для этих пациентов снижением моторной и секреторной активности желудочно-кишечного тракта. В то же время, при лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки последнее свойство полезно, а гипотензивный, напротив - крайне нежелателен, и таких примеров можно привести очень много. Зная фармакодинамические особенности таких препаратов грамотный специалист (лечащий врач), может легко предупредить эти осложнения или скорректировать их.

Предметом же нашего дальнейшего обсуждения будут только неблагоприятные побочные реакции (НПР) с установленной причинно - следственной связью между вредными для организма клиническими проявлениями, связанными с применением конкретного лекарственного средства. Следует заметить, что ещё на рубеже прошлого столетия НПР также обозначались как «лекарственная болезнь» и этот термин до сих пор бытует среди медицинских работников, учёных, встречается также



в научной литературе. Факторы от которых зависят НПР могут быть чрезвычайно разнообразны (фармакодинамические, фармакокинетические особенности, половое различие, возраст, сопутствующие заболевания, комбинация с препаратами других фармакотерапевтических групп, индивидуальная особенность организма и др.). Существуют усреднённые показатели (критерии) оценки частоты ПД ЛС и НПР которыми можно пользоваться для оценки профиля безопасности ЛС:

- Очень частые ( $\geq 1/10$  -  $> 10\%$ )
- Частые ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ) (1-10%)
- Нечастые ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ) – (0,1-1%)
- Одиночные ( $\geq 1/10,000$  and  $< 1/1000$ ) (0,01-0,1%)
- Редкостные ( $< 1/10,000$ ) ( $< 0,01\%$ ).

По данным исследований (Великобритания), клинические испытания позволяют определить типичные побочные эффекты, возникающие с частотой не реже 1:250. Основанием для запрещения лекарства к применению может послужить НПР, встречающаяся с частотой не реже 1:5000.

Вопросы лекарственных осложнений требуют унифицированного подхода, поскольку решение комплекса вопросов связанных с их квалификацией, регистрацией и мер по устранению вызывает необходимость вовлечения широкого круга специалистов, работающих помимо сфер здравоохранения и в других областях, например, социальной, экономической. Это также важно для взаимодействия и сотрудничества со службами безопасности лекарственных средств различных стран.

Сегодня нет единой классификации в полной мере охватывающей весь сложный многоликий спектр факторов, раскрывающих природу ПДЛС, их развития и исходов. Попытки систематизации ПДЛС наиболее серьёзно и целенаправленно прослеживаются, начиная со второй половины XX столетия в деятельности таких выдающихся представителей медицины, как П.И.Шмарин, Н.А.Кудрин, Ю.К.Купчинская, М.Н.Г.Дюкс. Предложенные ими классификации несомненно представляли большой интерес, но вместе с тем не отражали в полной мере всё разнообразие механизмов развития ПД, патогенетических, этиологических аспектов и не могли быть приняты как единая всеобъемлющая классификация для всей многопрофильной службы здравоохранения, в том числе для организации контроля безопасности ЛС во всех странах. Для специалиста, занимающегося как лечебной работой, так и вопросами безопасности ЛС важно знание различных классификаций НПР, для адекватной их оценки в практической деятельности.

**По локализации проявлений НПР подразделяются на:**

- местные, когда процесс развивается непосредственно на месте инъекции, аппликации вещества;
- системные, при введении ЛС в кровеносный сосуд, при трансдермальном поступлении в кровь, всасывании из ЖКТ и т.п., при этом в ответную реакцию организма вовлекаются многие органы и системы.

**По времени проявления НПР подразделяются на:**



- острые формы: анафилактический шок, бронхоспазм, острая гемолитическая анемия, отёк Квинке, вазомоторный ринит т.д;

- затяжные формы: сывороточная болезнь, лекарственные васкулиты, синдром Лайелла и т.д.

**По течению НПР** подразделяются на:

- острые формы, развивающиеся в течении первых 60 мин после приёма ЛС (анафилактический шок, бронхоспазм, острая гемолитическая анемия, рвота);

- подострые формы, развивающиеся через 1-24 часа после приема ЛС (сывороточная болезнь, диарея, аллергические васкулиты);

- латентные формы, возникающие через 2 суток и более после приёма ЛС (кожные высыпания, отсроченные дискинезии ЖКТ, органотоксичность).

**По тяжести (силе) клинических проявлений** по классификациям В.Г.Кукес,(2009) побочные реакции систематизируются по схожим критериям:

- легкая форма (зуд, крапивница, головокружение, извращение вкуса), при которых отсутствует необходимость отмены препаратов. Такие реакции бывают неприятны больному, ухудшают его самочувствие, что может привести к прекращению приема препарата. Они, как правило, пропадают при отмене препарата или снижении дозы. Специального лечения не требуется, устраняются либо снижением дозы, либо назначением преимущественно антигистаминных средств. Симптомы обычно исчезают в течение 2-3 дней;

- средней тяжести, причиняющие пациенту значительное беспокойство (экзематозный дерматит, многоформная эритема, головная боль, лихорадка, полиартрит, токсикоаллергический миокардит, могут быть расстройства зрения (особенно у людей, которые носят контактные линзы), дрожание мышц, затруднение мочеиспускания (особенно у пожилых людей), требуют отмены препарата и назначения симптоматического или специфического лечения, например, назначение глюкокортикоидов в средних дозах (20-40 мг/сут); в условиях стационара. Симптомы исчезают в течение 4-5 дней;

- тяжёлая форма, приводящая к потере трудоспособности или инвалидности; вызывает уродства и аномалии, злокачественные перерождения, потенциально опасны для жизни (анафилактический шок, эксфолиативный дерматит, синдром Лайелла, полная блокада А-V проводимости, мерцание и трепетание желудочков, присоединяется поражение внутренних органов (миокардит с расстройством ритма, нефротоксический синдром, поражение печени, и т.д.). Требуется отмена препарата, госпитализация больного, назначение глюкокортикоидов, иммуномодуляторов, антигистаминных средств и других необходимых препаратов.

Возможна ситуация, когда больные вынуждены принимать ЛС, хотя это и сопряжено с высоким риском, например иммунодепрессанты после трансплантации органов. Для уменьшения тяжести побочных реакций используются специальные меры предупреждения повторного развития НПР:

- побочные реакции со смертельным исходом.



**По прогнозируемости:**

Предсказуемые ПР – связанные с фармакологическими свойствами ЛС, составляют до 80% всех побочных реакций. Они имеют конкретную клиническую картину и их тяжесть дозозависима (развитие синдрома паркинсонизма при длительном применении типичных нейролептиков, повышение артериального давления при применении глюкокортикоидов).

Непредсказуемые ПР – не связанные с фармакологическими свойствами ЛС, тяжесть их не зависит от вводимой дозы, развиваются реже. Клиническая картина может быть разнообразна. Чаще всего это реакции, связанные с вовлечением иммунной системы.

**По механизмам возникновения ПР подразделяются ( Д.В.Рейхард, 2007):**

1. Токсические реакции:
  - Передозировка лекарства.
  - Токсические реакции от терапевтических доз, связанные с генетически обусловленным замедленным метаболизмом лекарств.
  - Токсические реакции, связанные с заболеваниями печени и почек.
  - Ятрогенные реакции и др.
2. Фармакодинамические ПР, обусловленные фармакологическими свойствами лекарства.
3. Фармакогенетические ПР, связанные различными дефектами ферментов у больных.
4. Парадоксальные эффекты.
5. Реакции, связанные с нарушением чувствительности рецепторов клеток при нейро-эндокринных нарушениях.
6. Суперинфекции и дисбактериоз.
7. Реакции, связанные с массивным бактериолизом.
8. Психогенные реакции.
9. Реакции, возникающие при неправильном введении лекарств.
10. Необычные реакции (отличные от фармакологических), обусловленные энзимопатиями и псевдоаллергиями.
11. Истинно аллергические реакции.
12. Отдаленные токсические эффекты – мутагенные, канцерогенные, эмбриотоксические, тератогенные и фетотоксические, связанные с состоянием зиготы (бластопатия), эмбриона (эмбриопатия) или плода (фетопатия).

Классификация, предложенная Змушко З.И., (2001) основана на системном принципе:

*1. Полиорганные нарушения*

- |                            |                               |
|----------------------------|-------------------------------|
| - анафилактические реакции | - злокачественная гипертермия |
| - васкулит                 | - лихордка                    |
| - волчаночный синдром      | - отек Квинке                 |
| - нейролептический синдром | - сывороточная болезнь        |



*II. Эндокринные нарушения*

- галакторея, аменорея
- гипотериоз
- тиреотоксикоз
- гинекомастия
- обратимая надпочечниковая – недостаточность
- нарушение эякуляции
- угнетение сперматогенеза
- рак влагалища

*III. Нарушения обмена веществ*

- гипербилирубинемия
- гипергликемия
- гипогликемия
- гиперкалиемия
- гипокалиемия
- гиперкальциемия
- гиперурикемия
- гипонатриемия
- метаболический ацидоз
- порфирия
- гипофосфатемия

*IV. Поражения кожи*

- алопеция
- геморрагическая сыпь
- гиперпигментация
- гипертрихоз
- контактный дерматит
- крапивница
- некроз кожи
- полиморфная экссудативная эритема
- синдром Стивенса-Джонсона
- синдром Лайелла
- поражение ногтей
- синдром Рейно
- сыпь
- узловатая эритема
- фиксированная токсидермия
- фототоксические реакции
- эритродермия

*V. Гематологические нарушения*

- агранулоцитоз
- аплазия эритроидного ростка  
(парциальная красноклеточная аплазия)-тромбоцитопения
- гемолитическая анемия
- лейкоцитоз
- мегалобластная анемия
- нарушение свертывания крови
- панцитопения (апластическая анемия)
- тромбоэмболия
- увеличение лимфоузлов
- эозинофилия

*VI. Сердечно-сосудистые нарушения*

- артериальная гипертензия
- артериальная гипотония
- нарушения ритма и проводимости -стенокардия
- перикардит и миокардит
- сердечная недостаточность

*VII. Дыхательные нарушения*

- бронхоспазм
- кашель
- легочная гипертензия
- легочные инфильтраты
- отек легкого
- отек слизистой носа
- угнетение дыхания



*VIII. Желудочно-кишечные нарушения*

- |                                  |                                 |
|----------------------------------|---------------------------------|
| -гепатотоксичность               | -понос                          |
| -гипертрофия                     | -рвота                          |
| -желтое окрашивание зубов        | -синдром нарушенного всасывания |
| -желудочно-кишечные кровотечения | -сухость во рту                 |
| -желчные камни                   | -тошнота                        |
| -запор                           | -увеличение слюнных желез       |
| -извращение вкуса                | -холестатический гепатит        |
| -кишечная непроходимость         | -язва желудка                   |
| -колит, энтерит                  | -язвы кишечника                 |
| -панкреатит                      | -язвы слизистой рта             |

*IX. Поражения мочевых путей*

- |                                |                              |
|--------------------------------|------------------------------|
| -геморрагический цистит        | -кристаллурия                |
| -интерстициальный нефрит       | -острый канальцевый некроз   |
| -мочевые камни                 | -почечная недостаточность    |
| -нефрогенный несахарный диабет | -почечный канальцевый ацидоз |
| -нефротический синдром         |                              |

*X. Неврологические нарушения*

- |                            |                             |
|----------------------------|-----------------------------|
| -асептический менингит     | повышение ВЧД               |
| -нервномышечная блокада    | -тремор                     |
| -головная боль             | -экспирамидные расстройства |
| -инсульт                   | -эпилептические припадки    |
| -периферическая нейропатия |                             |

*XI. Нарушения зрения*

- |                             |                           |
|-----------------------------|---------------------------|
| -боль в глазах              | -неврит зрительного нерва |
| -глаукома                   | -отек роговицы            |
| -катаракта                  | -помутнение роговицы      |
| -нарушение цветового зрения | -ретинопатия              |

*XII. Нарушения слуха*

- |                          |             |
|--------------------------|-------------|
| -вестибулярные нарушения | -тугоухость |
|--------------------------|-------------|

*XIII. Психические расстройства*

- |                     |                       |
|---------------------|-----------------------|
| -возбуждение        | -спутанность сознания |
| -галлюцинации       | -бессонница           |
| -гиперсексуальность | -сонливость           |
| -депрессия          | -психоз               |
| -снижение памяти    |                       |

*XIV. Патология опорно-двигательного аппарата*

- |               |                              |
|---------------|------------------------------|
| -миопатия     | - подагра                    |
| -миалгия      | - рабдомиолиз                |
| -остеомалация | - разрывы сухожилий и связок |
| -остеопороз   |                              |



Богатые материалы по систематизации ПР наиболее известных учёных ближнего и дальнего зарубежья легли в основу следующей классификации осложненной фармакотерапии, предложенной А.Б.Зборовским с соавторами (2008):

1. Побочные (нежелательные) эффекты, обусловленные:
  - механизмом действия ЛС;
  - особенностями фармакокинетики ЛС;
  - особенностями фармакодинамики ЛС;
  - физико-химическими свойствами ЛС;
  - индивидуальной чувствительностью организма;
  - взаимодействием с другими ЛС, пищей.
2. Токсические эффекты (обратимые и необратимые), обусловленные:
  - а) абсолютной передозировкой ЛС:
    - введением высокой дозы;
    - кумуляцией;
  - б) относительной передозировкой ЛС:
    - замедлением биотрансформации (метаболизма, инактивации);
    - замедлением выведения;
    - отдаленные токсикологические эффекты (тератогенный, канцерогенный).
3. Аллергические (иммунологические) реакции немедленного и замедленного типов.
4. Лекарственная устойчивость (толерантность к химиотерапевтическим, психотропным средствам, опиатным анальгетикам, нитратам, слабительным средствам и т.д.).
5. Суперинфекции и дисбактериозы.
6. Лекарственная зависимость, пристрастие (психическая, физическая, вегетативная – наркомания, токсикомания).
7. Синдром отмены (наблюдается после отмены длительного применения некоторых ЛС).
8. Тератогенное, мутагенное, канцерогенное действие ЛС.
9. Идиосинкразия (реакции, связанные с различными ферментопатиями).
10. Парадоксальные эффекты ЛС.

Заслуживает внимания классификация ПР, предложенная Катцунг Б.Г.(1998), основанная на сравнительной характеристике терапевтического и побочного действий. По механизму рецепторно-эффекторных взаимодействий ПР были разделены на 3 группы:

1. Специфические, прогнозируемые НПР, являющиеся следствием фармакодинамических свойств и зависимости эффекта от дозы. Такие антигипертензивные средства как октадин, клофелин могут снизить уровень артериального давления ниже нормы. Эти НПР могут быть предупреждены коррекцией дозировки препаратов путём мониторингирования терапевтического эффекта.



2. НПР и терапевтические эффекты, связанные с опосредуемым действием ЛС одновременно на однотипные рецепторы различных органов и тканей с аналогичными функциями. Противоопухолевое средство метотрексат будучи ингибитором дигидрофолатредуктазы, подавляя рост опухолевых клеток и одновременно поражает интенсивно размножающиеся клетки других органов, в частности клетки костного мозга, ЖКТ.

3. НПР и терапевтические эффекты связаны с влиянием ЛС на рецепторы различных типов. Антидепрессанты оказывают специфический эффект (тимолептический), вследствие усиления норадренергического/серотонинергического влияния в синапсах за счёт ингибирования обратного захвата норадреналина/серотонина или подавления их ферментативного гидролиза, одновременно блокируя М-холинорецепторы других органов (глаз, сердца, кишечника) вызывает различные нарушения (соответственно, повышение внутриглазного давления, тахикардия, запор).

Данная систематизация наглядно свидетельствует о том, что применяемые любые ЛС не могут обладать идеальной селективностью действия и наряду с терапевтическими действиями будут оказывать то или иное негативное действие. При этом меньшим НПР будут обладать препараты с большей избирательностью действия.

Ни одна из предложенных выше систематизаций ПР не является совершенной, в то же время каждая содержит рациональное зерно и оригинальный подход характеристики ПД, что еще раз наглядно демонстрирует разнообразие и сложность патогенетических механизмов развития НПР и их последствий. Каждая из классификаций, имеет свое достойное научное и практическое значение в оценке НПР, вносит свою лепту в создание классификаций НПР, отвечающих современному уровню знаний.

На сегодняшний день ВОЗ и большинством стран наиболее приемлемой признана классификация ПРЛС, согласно которой ПР подразделяют на 4 типа.

**Побочные реакции типа А** (англ. augmented – увеличенный) дозозависимые, обусловленные фармакологическими свойствами и токсичностью ЛС или его метаболитов. Это наиболее частые (на их долю приходится около 75% - 80% всех наблюдаемых побочных действий ЛС). Они предсказуемые и могут развиваться у любого индивидуума и условно подразделяются на следующие виды:

1. **Токсические реакции** (интоксикация) или передозировка ЛС (сердечные гликозиды, гипотензивные ЛС, парацетамол, аминогликозиды);

Интоксикация (отравление) – нарушение функций организма под влиянием препарата (лекарства, яда), которое может привести к расстройствам здоровья или даже смерти. Токсические побочные действия могут быть следствием врачебной ошибки или нарушением большим дозового режима приема, рекомендованного врачом или инструктивными материалами.

Механизмы формирования и особенности течения интоксикации зависят от природы, дозы, способа введения, длительности применения вещества и других факторов.



Токсические проявления, связанные с природой ЛС можно проследить при применении противоопухолевых средств (цитостатиков), когда наряду с основным (противоопухолевым) действием происходит прямое повреждающее действие на иммунокомпетентные клетки.

• Типичным примером токсической реакции, связанной с дозой и способом введения является появление вялости, сонливости, спутанности сознания и судорог при парентеральное введение мега доз пенициллина (200 млн.ЕД в сутки и более).

Токсическое действие препаратов при длительном применении наглядно демонстрирует гепатотоксическое проявление парацетамола, нарушения функции почек и ототоксические эффекты при применении аминогликозидов.

В ряде случаев, токсическое действие ЛС может проявляться и при приёме обычной рекомендуемой дозы, когда у больного одновременно отмечается нарушение функции почек и печени, сердца или наличия генетических особенностей или дефектов ферментов (ферментопатии). Примером последнего могут быть лица с низким уровнем активности фермента N-ацетилтрансферазы (медленные ацетиляторы), обычные дозы изониазида вызывают токсические эффекты.

При назначении лекарственных средств следует чётко дифференцировать понятия терапевтических и токсических доз (концентраций).

Терапевтическая доза (концентрация) – эта концентрация лекарственного вещества в крови (сыворотке и плазме) человека, при которой препарат оказывает эффективное клиническое действие без значительных побочных эффектов.

Токсическая концентрация – эта концентрация лекарственного или другого химического вещества в крови человека, при которой появляются значительные токсические симптомы.

Летальная концентрация – эта концентрация лекарственного или другого химического вещества в крови человека, которая настолько превышает терапевтическую или даже токсическую концентрацию, что может вызвать смерть. В крови трудно определить летальные концентрации лекарственных веществ. Смерть может быть объяснима комплексом разных факторов: отравлением на фоне склеротического поражения органов, интоксикацией на фоне синдрома абстиненции и др.

Проявления токсических эффектов изучают на молекулярно-генетическом, клеточном, органном, организменном и популяционном уровнях. На уровне организма токсические эффекты классифицируют как процессы, формирующиеся по пороговому (интоксикация) или беспороговому (тератогенез) принципу.

Интоксикации могут быть острыми, подострыми и хроническими.

Острая интоксикация развивается в результате однократного или повторного действия веществ в течение ограниченного времени, подострая интоксикация – в результате непрерывного или прерываемого во времени действия препарата продолжительностью до 3 мес, хроническая интоксикация – в результате продолжительного действия лекарственного вещества (см. также Главу 7).



Токсическое проявление препарата может быть:

- Местным (процесс развивается на месте аппликации вещества);
- Общим (в процесс вовлекаются многие органы и системы);
- Избирательным (специфическое поражение органа или системы, имеющих низкий порог чувствительности к веществу).

В токсикологии существуют ряд критериев, (доза-эффект, доза-ответ) характеризующих уровень токсичности и безопасности лекарственных средств в доклинических исследованиях и при лечебном их применении. Зависимость доза-эффекта распространяется на все уровни организации биологических систем. Доза-эффект – зависимость наблюдаемого изменения в системе от содержания в ней токсичного вещества или концентрации токсиканта в объектах окружающей среды.

Доза-ответ – частота встречаемости наблюдаемых отклонений (ответов), достоверно отличающихся от нормальных уровней в изучаемой биологической системе, в зависимости от дозы токсиканта, поступившего в систему. Основной параметр зависимости «доза-эффект» для конкретного токсиканта и определенного биообъекта – величина среднееффективной дозы ( $ED_{50}$ ) вещества, при действии которой на объект развивается эффект, равный 50% от максимально возможного.

Для лекарственных веществ экспериментально установлено: чем шире терапевтическая зона безопасности (терапевтическое окно, терапевтический индекс) – диапазон, соотношение между эффективной лечебной дозой и дозой, приводящей к тяжелым, опасным для жизни побочным реакциям – тем безопаснее лекарство. Терапевтический индекс может быть рассчитан по результатам доклинических исследований как соотношение дозы, вызывающей фармакологический эффект у 50% животных ( $ED_{50}$ ) и дозы, вызывающей гибель 50% животных ( $LD_{50}$ ). О терапевтической широте препарата может свидетельствовать также и индекс Брока – Шнайдера – отношение дозы препарата, вызывающей токсический эффект у 10% животных ( $ED_{10}$ ), к дозе, оказывающей фармакологическое действие у 90% животных ( $ED_{90}$ ). Это коэффициент опасности, который обозначает риск токсического действия вещества при назначении дозы, вызывающей у 90% подопытных животных лечебный эффект.

На основании результатов доклинических токсикологических экспериментов предложен метод по оценке безопасности применения ЛС в клинике. При этом учитываются условия применения ЛС в клинике, терапевтическая доза для человека и продолжительность лечения на основании определения наиболее чувствительных органов или систем к данному препарату при повторном введении.

При изучении хронической токсичности ЛС определяют наиболее чувствительные органы (органы – мишени) к данному препарату. Рассчитывают суммарную дозу препарата в миллиграммах на 1 кг массы тела (мг/кг), вызывающую изменения структуры органа. Для учета скорости окислительных процессов, которые зависят от вида млекопитающих, используют известные коэффициенты пересчета дозы с каждого вида животных на человека. Полученные данные заносят в специальные таблицы. Дозы препарата, при введении которых у животных обнаружены незначительные изменения в структуре органа-мишени, носящие обратимый характер и не определяющиеся после прекращения введения препарата, могут быть приняты



за дозы без наблюдаемого отрицательного эффекта (ДБНОЭ). После того, как в токсикологических исследованиях на животных были определены величины ДБНОЭ, их пересчитывают в величины эквивалентной дозы для человека (ЭДЧ).

Далее определяют суммарную потенциально-безопасную дозу препарата для человека, адекватную дозе, вызывающей патологические изменения в органах – мишенях у животных.

Полученную величину следует разделить на суточную дозу препарата, рекомендуемую в инструкции по клиническому изучению или применению препарата, и получить расчетный безопасный курс применения препарата в клинике (РБК).

На основании соотношения РБК препарата и клинического курса (КК) его применения, заложенного в инструкции по применению, вычисляется индекс безопасности (ИБ), величина которого может служить критерием безопасного применения у людей. Чем выше ИБ, тем безопаснее ЛС по влиянию на жизненно важные органы.

На основании величины ИБ лекарственные препараты делят на классы опасности (токсичности):

I класс (высокотоксичные) ИБ < 1

II класс (умереннотоксичные) ИБ от 1 до 5

III класс ИБ > 5.

Препараты, относящиеся к I классу токсичности могут быть разрешены к применению в клинике только по жизненным показаниям при специально разработанных схемах применения, которые позволяют уменьшить их токсичность (например, противоопухолевый препарат цисплатин имеет по нефротоксичности ИБ = 0,32 и используется с применением фиксированного диуреза, введением маннита и другими мероприятиями).

Препараты, относящиеся к II классу опасности могут оказывать токсическое действие на жизненно важные органы и системы организма при передозировках или неверном использовании.

При использовании препаратов III класса токсичности в соответствии с инструкцией риск развития токсических эффектов не велик.

Лекарственные препараты, относящиеся к 3-му классу токсичности и имеющие ИБ от 5 и более делят на категории риска развития нежелательных эффектов с учетом побочных реакций, отмеченных при клинических испытаниях и медицинском применении:

**Категория А** – препараты, имеющие ИБ от 5 до 10. При контролируемых клинических испытаниях не было отмечено токсических эффектов, но широкое применение в медицине сопровождалось в ряде случаев развитием побочных реакций. Необходимо вносить все выявленные побочные эффекты в инструкции по применению этих препаратов.

**Категория В** - препараты, имеющие ИБ 10 и более. При контролируемых клинических испытаниях не было отмечено токсических эффектов, но длительность их использования невелика. Входящие в эту группу препараты не представляют риска для пациентов, однако, необходим сбор информации об их побочных реакциях при широком медицинском применении.



**Категория С** - препараты имеющие ИБ 10 и более, у которых при контролируемых клинических испытаниях или длительном использовании в практике не отмечено серьезных побочных реакций. Эти ЛС не представляют риска для пациентов при условии применения в соответствии с инструкцией. Следует отметить, что индивидуальная чувствительность может быть отмечена для препаратов любой категории.

**2. Непосредственные (прямые, собственные, специфические)** - фармакологические побочные эффекты возникают при применении препаратов в терапевтических дозах. Они являются непосредственным следствием недостаточной избирательности (селективности) фармакодинамических свойств ЛС, взаимодействующих с различными органами (рецепторами) и системами организма. Они легко прогнозируемы. Пропранолол, блокируя  $\beta_1$  рецепторы, уменьшает сократимость миокарда и вызывает брадикардию, чем способствует развитию гипотензии. Одновременно блокируя  $\beta_2$ , рецепторы бронхов вызывают бронхоспазм. Антигистаминные средства одновременно оказывают седативное действие, противоопухолевые средства (цитостатики) одновременно с подавлением роста и развития опухолевых клеток повреждают быстро делящиеся клетки (эпителий ЖКТ, клетки костного мозга). Холиноблокирующее действие атропина, наряду с расслаблением гладкой мускулатуры ЖКТ, сопровождается снижением секреции пищеварительных желёз, сухостью во рту, нарушением глотания, повышением внутриглазного давления и т.д. Антикоагулянты прямого и непрямого действия, предупреждая тромбообразование, могут вызвать кровотечения (желудочно-кишечные, носовые).

Непосредственные (собственные), побочные эффекты могут быть и полезными. Резерпин, обладая симпатолитическим действием, снижает артериальное давление и одновременно оказывает успокаивающее действие, что благоприятно при лечении гипертонии.

Изадрин (изопrenalина гидрохлорид) вследствие прямого стимулирующего влияния на  $\beta_2$ -адренорецепторы снижает тонус бронхов, одновременно стимулируя  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца увеличивает силу и частоту сердечных сокращений и автоматизм, вызывает тахикардию, может быть причиной аритмии. В то же время эти эффекты препарата на сердце полезны при некоторых видах аритмии (асистолии).

Чаще всего такие НПР возникают при применении препаратов с широким спектром действия в более высоких дозах, у пожилых пациентов и у пациентов с почечной недостаточностью, а также при одновременном приеме нескольких препаратов. Для минимизации НПР такого типа необходимо лечение начинать с малых доз, постепенно увеличивая их до эффективных с учётом возраста больного, сопутствующей патологии. По возможности рекомендуется исключить полипрагмазию.

Учитывая то, что в преобладающем большинстве случаев непосредственные ПР являются вредными, одним из перспективных направлений современной фармакологии является поиск препаратов более специфического действия, позволяющих избежать или резко ограничить количество собственно побочных эффектов.



**3. Второстепенные (косвенные) побочные действия** по механизму близки к собственно НПР, поскольку также неизбежны и связаны с особенностями фармакодинамики препарата - являются следствием отсутствия избирательной селективности действия. Примером являются препараты группы НПВС, основной эффект которых (противовоспалительный, антипирогенный, анальгезирующий) связан с блокадой циклооксигеназы и, как следствие, синтеза простагландинов. Эта же причина способствует их ульцерогенному и антиагрегантному действию.

**4. Вторичные (отсроченные, опосредованные) НПР** - являются следствием воздействия ЛС не только в области «мишени», но и на весь организм. Классический пример - антибиотики с широким спектром действия. Подавляя, наряду с патогенной и нормальную бактериальную флору они вызывают дисбактериоз, суперинфекцию, кандидомикоз и диарею. Эти изменения в целом могут носить преходящий характер, но нередко приобретают угрожающее течение и требуют срочного вмешательства. Даже банальные дисбактериозы приобретая затяжное течение вызывают серьезные нарушения деятельности пищеварительного тракта, вплоть до нарушения усвоения жизненно важных компонентов (белков, минеральных солей, витаминов группы В). Подавление нормальной микрофлоры кишечника может быть причиной развития более серьезного дисбаланса микробиоценоза - усиленного развития условно-патогенных микроорганизмов (стафилококки, кишечная палочка, протей, грибки кандиды) с последующим поражением слизистой ЖКТ и других органов.

Применение антибактериальных препаратов с бактерицидным действием в больших дозах может привести к массовой гибели патогенных микроорганизмов, их распаду и высвобождению эндотоксинов. Это явление бактериолиза (реакция Яриша-Херксхаймера при лечении сифилиса препаратами группы пенициллина) клинически проявляется ухудшением самочувствия или нарастанием симптоматики данной патологии.

Глюкокортикоиды, ослабляя иммунитет, могут вызвать увеличение риска развития инфекционных заболеваний. Иммунодепрессивная терапия после трансплантации может привести к развитию цитомегаловирусной и грибковой инфекции, часто кончающийся смертью больного.

**5. Лекарственное взаимодействие.** НПР могут возникнуть в результате изменения эффективности и безопасности одного ЛС в результате его взаимодействия при одновременном (комбинированном) или последовательном применении с другими ЛС (кровотечение при совместном применении варфарина и циметидина, нефротоксичность аминогликозидов при одновременном применении с циклоспорином, фуросемидом, возрастание токсичности теофиллина при совместном применении с эритромицином вследствие ингибирования последним почечного метаболизма теофиллина). Впрочем вопросы развития НПР, связанные с взаимодействием ЛС, чрезвычайно важны для практики врача и фармацевта и одновременно сложны, что требует отдельного специального рассмотрения (см. 5 главу о взаимодействии).

Выявление НПР типа А, в большинстве случаев, не представляет труда, т.к. многочисленные учебники и справочники, посвященные фармакологическим свойствам, механизмам действия ЛС являются достаточным ориентиром для специалиста в их прогнозировании. Они могут быть выявлены при клинических исследованиях и в домаркетинговой фазе. НПР типа А, как правило, предотвращаемы и могут корректироваться уменьшением дозы, либо отменой препарата или заменой на



другой, с близким фармакодинамическим свойством. Характеризуются относительно низкой смертностью.

**Побочные реакции типа В** (англ. *bizarre*—странный) редкие (<25 %) встречающиеся у людей с повышенной чувствительностью к отдельным ЛС. В отличие от реакций типа А, их сложно предсказать, частота их возникновения ниже (около 25%); они не связаны с дозой, с фармакологической активностью препарата. В их основе лежат индивидуальные особенности организма с вовлечением иммунной системы – аллергией или генетически детерминированными нарушениями в ферментных системах. Это такие формы НПР, как:

- **Индивидуальная непереносимость ЛС** (лекарственная непереносимость) – нежелательный эффект, вызванный их фармакологическим действием в терапевтических или субтерапевтических дозах (например, шум в ушах при приеме небольших доз ацетилсалициловой кислоты). Возможна индивидуальная непереносимость для любого препарата.

- **Идиосинкразия** - нетипичная (несвойственная, нехарактерная) реакция на отдельные ЛС, не связанная с фармакологической активностью ЛС или иммунологическими механизмами. Развивается вследствие генетически обусловленной (наследственной) недостаточности отдельных ферментов (ферментных систем)– ферментопатий. Типичные примеры:

- гемолитическая анемия у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, вызванная приемом противомаларийного средства примахина, сульфаниламидов, аспирина, фенацетина;

- удлинение действия миорелаксанта дитилина вследствие генетической недостаточности холинэстеразы плазмы крови;

- у новорожденных (и на 1-м месяце жизни) при применении хлорамфеникола из-за недостаточности глюкуронилтрансферазы развитие «серого синдрома» или синдрома Грэя: диареи, рвоты, цианозы, расстройства кровообращения в виде сосудистого коллапса со смертельным исходом;

- развитие метгемоглабинемии вследствие дефицита метгемоглабинредуктазы при применении прокаина, нитратов и нитритов, примахина, сульфаниламидов, аспирина, фенацетина.

- **Реакции гиперчувствительности или аллергические реакции всех типов.** Это реакции, проявляющиеся при участии иммунной системы не зависимо от дозы ЛС. Развитие иммунологических НПР может зависеть от химической структуры ЛС. Препараты с низкой молекулярной массой обладают слабой антигенной активностью.

Условия, определяющие развитие медикаментозных аллергических реакций:

- если препарат является химическим гаптеном, т.е. связывается с белками с последующим образованием антител;

- изменяет свойства белков некоторых тканей, вызывая аутоиммунную реакцию;

- стимулирует выработку антител, которые перекрестно реагируют с белками тканей.

Реакции гиперчувствительности делятся, в зависимости от механизмов развития, на потенцируемые лекарственно-специфическими антителами и лекарственно-специфическими Т-лимфоцитами. Выделяют четыре типа реакции гиперчувствительности, различающиеся по основным механизмам развития, клиническим признакам и причинным препаратам (табл.2.2.)



Таблица 2.2.

## Основные механизмы развития аллергических реакций

Типы	Названия	Механизм развития	Клинические проявления	Причинные препараты
I тип	Анафилактический гиперчувствительность немедленного типа	ЛС взаимодействует с IgE антителом, фиксированном на тучных клетках/базофильных лейкоцитах, разрушая их высвобождает биоактивные медиаторы	Анафилактический шок, бронхиальная астма (экзогенная), отёк Квинке, крапивница, поллинозы, атопический дерматит	Антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, НПВС, стрептокиназа
II тип	Цитотоксический	Антитела IgG, IgM, IgA соединяется с гаптеном ЛС, соединённым с клеточной мембраной с образованием комплекса гаптен-белок (антиген-антитело), активация комплемента и лизис клеток.	Гемолитическая анемия, агранулоцитоз, Гепатотоксичность, миокардит	Барбитураты, пенициллины, сульфаниламиды, НПВС, клозапин, гидролазин, фенотиазины
III тип	Иммунокомплексный	Антитело (IgG) связыв. с антигеном и комплекс гаптен-белок циркулирует в крови. Комплекс откладывается в капиллярах, активирует комплемент и этим вызывает повреждение капиллярного эндотелия, повышение проницаемости сосудов, васкулит	Сывороточная болезнь, артрит, гломерулонефрит, миокардит, синдромом подобный синдрому красной волчанки.	Вакцины, сыворотки, гидролазин, пенициллин, сульфаниламиды
IV тип	Гиперчувствительность замедленного типа (клеточно-опосредованные)	Образование сенсибилизированных Т-лимфоцитов и при взаимодействии их с комплексом гаптен-белок выделяются лимфокины и развивается воспаление	Контактный дерматит (синдром Лайелла, Стивенса-Джонсона), эритема, сыпь	Неомицин, метилпенициллин, метаболиты некоторых сульфаниламидов, мази, содержащие тяжёлые металлы (хром, никель)

Данные таблицы достаточно отчетливо демонстрируют причинно-следственные связи и патогенетические основы развития всех четырёх типов аллергических реакций, что даёт возможность прогнозирования и необходимость готовности



организации соответствующей помощи. Антибиотики и сульфаниламиды могут быть причинными факторами всех типов аллергических осложнений. Это должно особо настораживать и врача и больного при назначении или применении таких ЛС с высокой вероятностью аллергических осложнений, особенно такой тяжёлой клинической формы, как лекарственный анафилактический шок (ЛАШ).

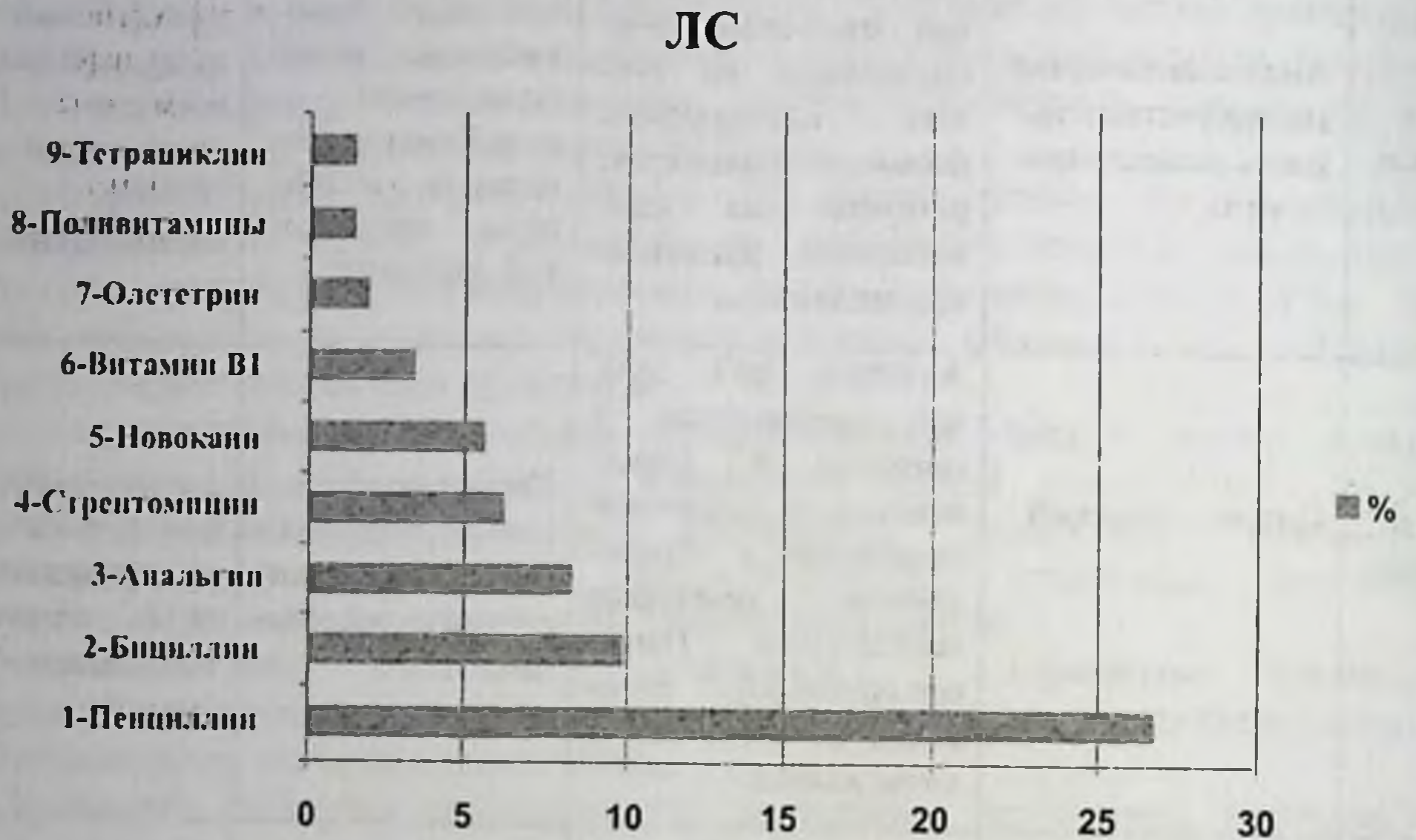


Рис.2.1. Развитие ЛАШ при применении препаратов различных фармакотерапевтических групп (на 1000 исследованных больных).

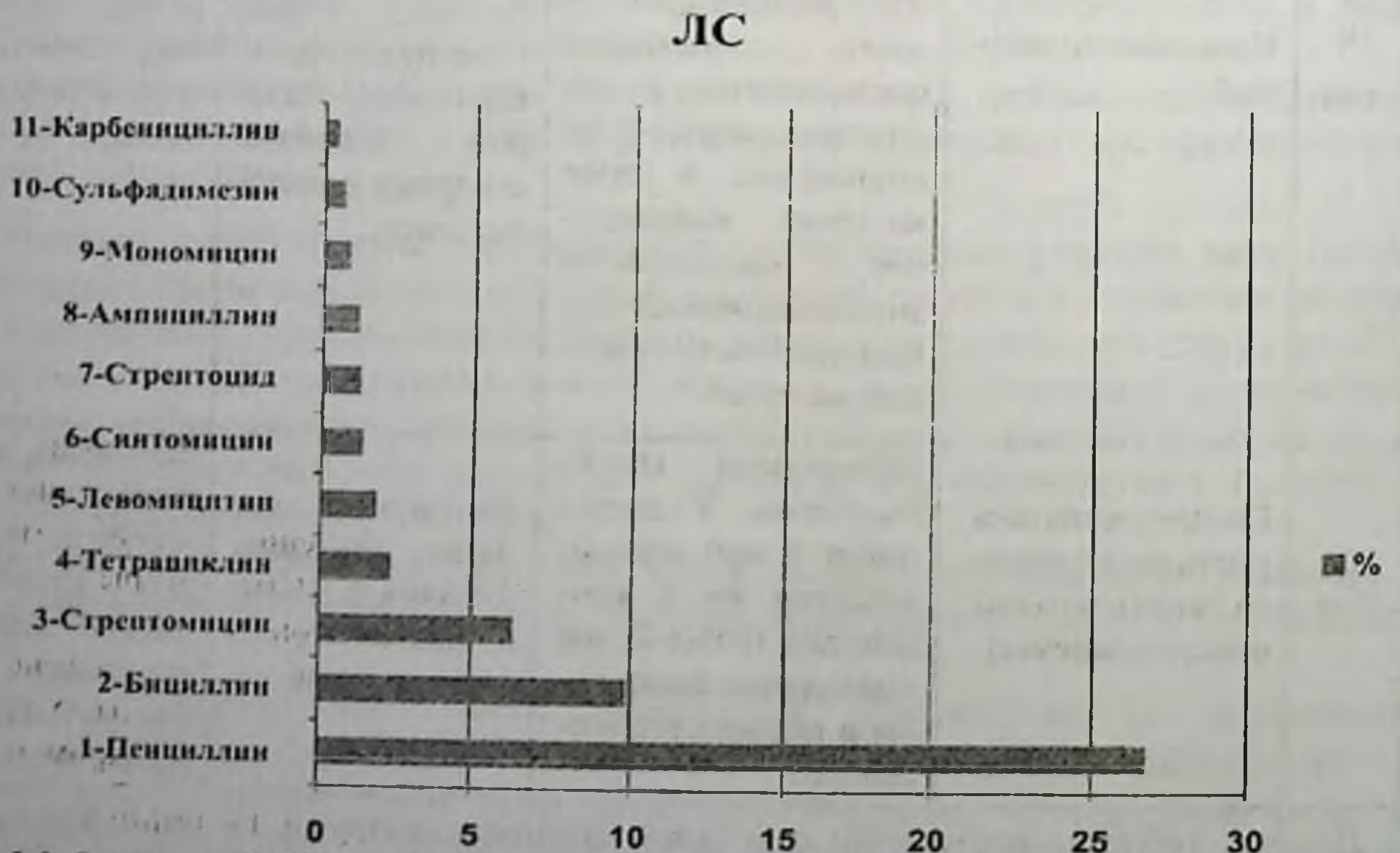


Рис.2.2. Развитие ЛАШ при применении различных антибиотиков (на 1000 исследованных больных).



Последний составляет более 10% от числа других видов аллергических реакций и часто заканчивается летальным исходом (до 5-7% случаев). Лидерами среди ЛС, вызывающих ЛАШ являются антибиотики и ЛС, т.к. анальгин, новокаин и витамин В<sub>12</sub> (рис. 2.1). Среди антибиотиков наиболее высокий риск развития анафилактического шока при применении пенициллина. (Рис 2.2).

От истинных аллергических реакций следует отличать так называемые псевдоаллергические реакции. Клинически напоминая аллергию, они отличаются по механизму развития, т.е. эти реакции не иммунологического генеза.

В генезе псевдоаллергических реакций могут быть такие процессы, как:

- высвобождение биологически активных веществ (гистамина, серотонина) из тучных клеток и базофилов непосредственно под влиянием препаратов (аспирина, рентгеноконтрастные средства, ванкомицин, местные анестетики, витамины группы В, йод- и бромсодержащие препараты) и даже продуктов питания. Такой процесс ещё носит название гистаминолиберации;

- нарушение инактивации гистамина при гипоальбуминемии, ингибирование метаболизма гистамина НПВС.

Клиническая картина псевдоаллергических реакций может быть схожа с симптоматикой различных типов аллергических реакций. Например, у отдельных больных с бронхиальной астмой при приёме аспирина отмечаются кожные высыпания, может провоцироваться приступ бронхоспазма. Прием ацетилсалициловой кислоты и других НПВС, ванкомицина (при внутривенном введении), прокаина могут вызвать анафилактические реакции, подобные реакциям I типа. Клинические проявления, схожие с аллергической реакцией II типа могут вызывать сульфаниламиды. Для отдельных производных нитрофуранов (нитрофурантоин) и антиаритмика новокаидами характерна псевдоаллергическая реакция, сходная с III типом аллергии подобной синдрому красной волчанки.

Гиперчувствительность или аллергические реакции, как правило, не могут быть выявлены в процессе регистрации ЛС, но могут обнаруживаться при широком применении после выхода препарата на фармрынок (в постмаркетинговый период). При своевременном выявлении и оказании квалифицированной помощи в большинстве своём исход аллергических реакций благоприятный (до 80%). У отдельных больных возможна хронизация процесса и развитием таких тяжёлых осложнений, как бронхиальная астма, лекарственные поражения печени, почек. Наибольший процент летальности регистрируются при анафилактическом шоке, гемаррагическом энцефалите и агранулоцитозе.

Аллергические реакции возникают при любых путях введения, даже местном. При их выявлении рекомендуется отмена препарата. Препарат нельзя назначать вновь. ПР типа В непрогнозируемы. Лишь знание рисков их возникновения позволяет в ряде случаев избежать тяжёлых реакций или вовремя оказать помощь. Они выявляются в процессе сбора анамнеза. К ним можно отнести наличие аллергии у родителей



(отягощенный аллергический анамнез), сопутствующее аллергическое заболевание в период приёма ЛС, профессиональные вредности (работа с химикатами), выявление у больного наличия аллергии к определённым препаратам, наличие хронического грибкового заболевания, беременность, в период месячных, климактерический период, стрессовые факторы и т.д.

Нередко причиной развития аллергических реакций могут быть ятрогенные ошибки по причине игнорирования сбора анамнеза (аллергологического), ошибочного назначения антибактериальных препаратов при вирусных инфекциях, нарушения основных принципов химиотерапии (дозы, кратности введения, длительности терапии), полипрагмазии. Всё это позволяет заключить, что диагностики НПР типа В является задачей более сложной нежели НПР типа А. При выявлении лекарственной непереносимости, или идиосинкразии следует тотчас прекратить приём препарата с последующей заменой на более безопасный. Тяжёлая реакция полностью исключает повторное применение препарата. Крайняя необходимость повторного назначения причинного ЛС возможна только при лёгкой степени реакции и полной уверенности врача оказания помощи в случае осложнения. При нетяжёлой реакции типа В, иногда прибегают к провокационным тестам или тестам с плацебо. Только при достоверном подтверждении отрицательных его результатов, тестируемые препараты можно назначать повторно.

При реакциях гиперчувствительности необходимо провести все возможные диагностические исследования. В случае достоверно-отрицательных результатов ЛС можно назначать повторно, в остальных случаях следует взвешивать пользу и риск возможного развития анафилаксии и лучше избегать назначения данного средства. Мнение о том, что одновременное применение антигистаминных средств предупреждает развитие лекарственной аллергии неверно - они только сглаживают начальное проявление реакции.

**Побочные реакции типа С** – (англ. complicated - осложнённый)- реакции, возникающие, как правило, после длительной терапии и характеризующиеся изменённой реактивностью организма к употребляемому ЛС, проявляющейся модификацией эффектов и развитием нижеследующих явлений:

- лекарственная зависимость (психическая, физическая, психофизическая) проявляется при длительном использовании наркотических анальгетиков, снотворных, психотропных средств и характеризуется непреодолимой потребностью в повторном их приёме.

Психическая зависимость – состояние организма, когда прекращение введения причинного препарата вызывает эмоциональный дискомфорт, нарушение психического состояния. Характерно, что у таких больных не развивается абстинентный синдром.

Физическая зависимость – состояние организма, когда причинный препарат включается в обменные процессы организма и прекращение его введения вызывает



тяжёлое состояние, которое, помимо резких психических изменений, проявляется различными серьёзными соматическими нарушениями, расстройствами ряда органов и систем, вплоть до летального исхода. Это состояние называется абстинентным синдромом или синдромом лишения. Как варианты лекарственной зависимости можно рассматривать такие состояния как:

- токсикомании (кокаин, психотомиметики, холиноблокаторы, парацетамол);
- наркомании (наркотические анальгетики, снотворные, психотропные средства, этиловый спирт);
- синдром отмены – после резкой отмены препарата при длительном применении препаратов. Например, резкая отмена барбитуратов сопровождается нарушением структуры сна, хинидина – тяжёлыми аритмиями, антиангинальных препаратов – приступам стенокардии,  $\alpha$ - и  $\beta$ - адреноблокаторов – повышением артериального давления, антикоагулянтов – повышением свёртывания крови, тромбозами, повышением толерантности к гепарину и кумулятивными эффектами. К синдрому отмены можно отнести и подавление выработки гормонов при терапии глюкокортикоидами. При длительном их применении происходит подавление активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, приводящее впоследствии к недостаточности функции коры надпочечников и даже её атрофии;
- толерантность (привыкание, лекарственная устойчивость) – снижение терапевтического эффекта при повторном назначении ЛС (наркотических анальгетиков, клофелина, слабительных), может быть связано с уменьшением всасывания ЛС, увеличением скорости его инактивации, повышением интенсивности выведения. Толерантность развивается также вследствие снижения чувствительности к ЛС рецепторных образований или уменьшения их количества в тканях. При развитии НПР в виде привыкания, для получения исходного эффекта дозу препарата необходимо повышать, или один препарат заменять другим. Следует помнить о возможности перекрёстного привыкания к веществам, взаимодействующим с одними и теми же рецепторами (субстратами);
- материальная кумуляция – накопление в организме ЛС (препаратов йода, сердечных гликозидов, солей тяжёлых металлов и т.п.). В результате несовершенства системы биотрансформации у детей и стариков, болезни печени, почек, способствующих удлинению выведения ЛС из организма, накопления и отложения ЛС или его метаболитов в отдельных органах или тканях (ретинопатия вследствие отложения хлорохина, фенотиазинов в пигментном слое и роговице глаз);
- функциональная кумуляция – сохранение (накапливание) эффектов препарата даже после его выведения из организма (белая горячка при применении этилового спирта, сохранение фармакодинамических свойств антидепрессантов).

**Побочные реакции типа D** – это отсроченные НПР, которые возникают через длительное время (месяцы, и даже годы) после отмены ЛС. К ним относятся канцерогенные, мутагенные и тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной



системы.

Диагностика реакций типа D наиболее затруднительна.

Канцерогенность – ПРЛС, связанная со способностью вызывать развитие злокачественных опухолей (табл.2.3). Причины канцерогенности ЛС недостаточно изучены, а установить достоверную взаимосвязь между развитием опухоли и причинным ЛС очень сложно, вследствие длительного временного периода, отделяющего начало приема препарата от начала развития опухоли.

Также очень трудно провести дифференцирование опухоли медикаментозного генеза от опухоли, развившейся по другой причине.

Таблица 2.3.

### Канцерогенез при применении ЛС

Вид опухоли	Причинный препарат
Гепатоцеллюлярная аденома	Анаболические стероиды, контрацептивы
Фокальная узловая гиперплазия	Контрацептивы
Гепатоцеллюлярная карцинома	Контрацептивы, анаболические стероиды, метотрексат, андрогены
Новообразования эндометрия	Эстрогены
Опухоли щитовидной железы	Изотопы йода
Рак мочевого пузыря	Циклофосфамид

Мутагенность – ПРЛС, связанная со способностью вызывать стойкое повреждение зародышевой клетки и ее генетического аппарата, что проявляется изменением генотипа потомства и появлением генетических болезней (хромосомных и геномных мутаций). Мутагенность характерна для довольно большой группы препаратов (андрогены, эстрогены, глюкокортикоиды, цитостатики, эпинефрин, нитриты, нитрофураны, отдельные витамины и др.).

Тератогенность – ПРЛС, связанная со способностью оказывать прямое токсическое действие на плод и половые клетки у взрослых, приводящее к рождению детей с различными аномалиями. Обычно тератогенность ЛС проявляется при приеме его в период интенсивной дифференциации тканей эмбриона и органогенеза (первые 4 месяца беременности). Наиболее ярким примером тератогенности явилось рождение детей с различными аномалиями конечностей (фокомелия, амелия), сосудов (гемангиомы), желудочно-кишечного тракта у женщин, принимавших талидомид в период беременности (табл. 2.4.).

Возможно токсическое действие препаратов на эмбрион и плод без нарушения органогенеза на разных стадиях беременности. Такое осложнение позиционируется как эмбриотоксичность (до 12 недель беременности), а в более поздние сроки – фетотоксичность.



Таблица 2.4.

**Препараты, вызывающие тератогенные эффекты**

Препараты	Вызываемые аномалии
Ингибиторы АПФ	Поражение почек, дефекты костной ткани, олигогидрамнион, задержка внутриматочного развития (после применения во 2 и 3 триместре)
Аминоптерин и его производные	ЦНС, конечности, дефекты лица и черепа
Бензодиазепины	Синдром отмены у новорожденных, апноэ, гипотония, гипотермия (после приема перед родами)
Бусульфан	Задержка внутриматочного развития, дефекты лица, черепа, сердца, внутренних органов
Карбамазепин	Дефекты неврального канала (1%)
Циклофосфамид	Выкидыши, отсутствие больших пальцев рук, множественные дефекты глаз
Производные кумарина	Гипоплазия носа, точечная хондродисплазия, дефекты костной ткани, лица и ЦНС (10% после применения в первый триместр)
Диэтилстильбестрол	Аденокарцинома влагалища и шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Дифенилгидантоин	Аномалии лица, скелета, расщепление неба, нейробластома, микроцефалия (5-10%)
Эрготамин (высокие дозы)	Дефекты неврального канала, интерстициальная атрезия
Гормоны с андрогенной активностью	Маскулинизация внешних женских половых органов
Йодиды, йод 131	Зоб, кретинизм, гипотериоз
Канамицин	Нарушение слуха
Литий	Дефекты сердца (2%)
Мизопростол	Недоразвитие конечностей, дефекты черепа, синдром Мебиуса, выкидыши
НПВС	Олигогидрамнион, преждевременное закрытие боталлова протока, геморрагии, дефекты неврального канала (после применения в третьем триместре)
Пеницилламин	Дряхлость кожных покровов (1%)
Фенитоин	Дефекты лица и ЦНС
Ретиноиды при системном применении (изотретиноин, этретинат)	Выкидыши, дефекты лица, черепа, сердца, верхних и нижних конечностей, ЦНС. Для изотретиноина: риск аномалий – 10%, выкидышей – 40%
Стрептомицин	Нарушения слуха



Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, глухота, дефекты зрения (риск 20% при применении в первые 1-2 месяца)
Тетрациклин	Дефекты эмали молочных зубов (у 50%)
Тиамазол (метимазол)	Дефекты скальпа (частота 1-5%)
Триметадиион	Задержка внутриматочного развития, аномалии сердца
Вальпроевая кислота (вальпроат натрия)	Дефекты нейронального канала

Для отдельных ЛС характерно сочетание тератогенных эффектов и эмбриотоксического действия (таблица 2.5).

Таблица 2.5.

**Лекарственные средства, обладающие тератогенным и эмбриотоксическим действием**

Фарм группа	Лекарство	Последствия для плода и новорожденных
Антибиотики	Стрептомицин	Ототоксичность
	Тетрациклин	Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
Антидепрессанты	Литий	Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз
	Диазепам	Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей
	Имипрамин	Нарушение со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром
	Нортриптилин	Неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертония, тремор, задержка мочи
Анальгетики	Аспирин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии
	Индометацин	Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода
	Колхицин	Спонтанные аборт, трисомия
Антикоагулянты	Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Гипотензивные	Хлоротиазид	Холестаз, панкреатит
	Резерпин	Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
Противосудорожные	Фенобарбитал	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия
	Фенитоин	Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения
	Вальпроат натрия	Расщелина позвоночника
Противо-малярийные	Этосуксимид	Монголоидная внешность, короткая шея, задержка развития, дермоидная фистула
	Хлорохин	Ототоксичность



Продолжение таблицы 2.5

Противо- опухолевые	Азатиопирин	Стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез
	Бусульфан	Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы
	Хлорамбуцил	Нарушение функции почек
	5-фторурацил	Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела
	Меркаптопурин	Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела
	Метотрексат	Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборты, задержка послеродового развития
	Винкристин	Маленький плод, неправильное положение плода
Антитиреоид- ные	Метимазол	Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
Оральные гипо- гликемические	Хлорпропамид	Частые пороки развития, гипогликемия
Седативные	Хлордиазепоксид	Депрессия, синдром абстиненции, гипервозбудимость
Снотворные	Мепробамат	Врожденные дефекты сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы
Витамины	Витамин А (более 10.000 МЕ)	Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.

Реакции типа С и D встречаются реже, чем А и Б (менее 5% случаев), но оцениваются как серьезные и по своей природе, часто являются необратимыми к моменту их выявления. Они трудны для выявления и изучения, в том числе для установления причинно – следственной связи между клиническими проявлениями НПР и применением подозреваемого лекарственного средства.

Разделение НПР на вышеуказанные типы довольно условно и врач в своей практической деятельности в «чистом» виде может их и не выявить, однако они важны для интерпретации результатов при составлении аналитических материалов, проведении научных исследований в области ПР, а также обучении и повышении квалификации врачей и фармацевтов, других специалистов, занимающихся вопросами безопасности ЛС.

Клинические проявления НПР, помимо упомянутых форм, по причине и характеру развития могут быть весьма разнообразны и проявляться также в различных вариантах. К ним относятся:

- лекарственная лихорадка (гипертермия) – гипертермия без участия аллергии, вследствие либо увеличения теплопродукции под влиянием ЛС, либо снижения теплоотдачи (периферическая вазоконстрикция) (табл. 2.6).

Этиопатогенез гипертермии для препаратов разных фармакотерапевтических групп далеко неоднозначен и сложен с позиции диагностики и оказания помощи;

- феномен первой дозы характеризуется проявлением более сильного эффекта для данного препарата при первом его введении. Например, первое введение  $\alpha$  – адреноблокаторов (празозин) или ингибиторов АПФ (эналаприл) может вызвать резкую гипотонию. Феномен первой дозы более отчетливо проявляется при введении больших доз;

- парадоксальная реакция (или инверсия эффекта) – развитие у отдельных лиц эффекта ЛС, противоположного ожидаемому.

Причина парадоксальной реакции до конца не изучена.



## ЛС, при применении которых возможна гипертермия

Лекарственные средства	Причины гипертермии
Амфетамины, кокаин, эфедрин, адреналин, норадреналин, мезатон	Сужение сосудов кожи и подкожно-жировой клетчатки, уменьшение теплоотдачи
Препараты с холиноблокирующим действием: атропин и другие препараты белладонны, трициклические антидепрессанты, нейролептики, антипаркинсонические средства, антигистаминные средства	Уменьшение секреции потовых желёз, уменьшение теплоотдачи
Нейролептики (особенно при злокачественном нейролептическом синдроме)	Нарушение терморегуляции на уровне гипоталамуса (преобладание теплопродукции)
Пенициллин, ампициллин, клоксациллин, цефалотин, линкомицин, изонназид, фурадонин и другие химиотерапевтические средства	Высвобождение пирогенов из клеток микробных тел и клеток хозяина при их гибели (реакция Яриша-Герсгеймера)
Противоопухолевые средства (блеомицин, гидроксимочевина, даунорубин, хлорбутин, L-аспарагиназа, б-меркаптопурин и др.)	Высвобождение пирогенов из клеток опухоли при их гибели
Наркотические анальгетики, препараты лития, этанол	Увеличение теплопродукции при психомоторном возбуждении
Антидепрессанты группы ингибиторов МАО, стрихнин, лидокаин, камфора, коразол, кофеин, изониазиды, препараты лития	Интенсивный мышечный спазм вследствие судорог, резкое увеличение теплопродукции
Наркозные средства, лидокаин, антидепрессанты	Злокачественная гипертермия
Тироксин и другие гормональные препараты щитовидной железы	Повышение основного обмена и теплопродукции

Предположительно парадоксальную реакцию связывают с:

- особенностью течения обменных (биохимических) процессов у отдельных индивидуумов;

- зависимостью эффекта действия отдельных ЛС от условий (состояния организма).

Парадоксальная реакция прослеживается у антиоксидантов, эффект которых в зависимости от условий может измениться на противоположный – прооксидантный, с последующими отдалёнными осложнениями типа мутагенеза и канцерогенеза. Парадоксальная реакция характерна также для таких препаратов, как мезокарб, фенамин.



### 2.3. Принципы выявления НПР

Диагностика НПР, установление причинно-следственной связи между клиническим проявлением и применённым ЛС, соотнесение побочной реакции к определённому типу, одна из сложных проблем в практической медицины. Это может быть связано с недостаточной информированностью специалистов или не знанием методов выявления НПР и их систематизации. Тем более, что метод информирования о НПР в форме спонтанного сообщения допускает отсутствие у врача окончательного решения наличия этой связи, а лишь предполагает подозрение связи НПР с приемом ЛС. Недостаточная информированность порой оборачивается принятием ошибочного решения, когда НПР представляется врачу проявлением болезни, а это чревато тем, что упускается возможность своевременной его коррекции. Состояние больного может ещё более усугубиться, если врач назначит при этом ещё дополнительно другое ЛС. Поэтому методы выявления НПР, соотнесение их к определённому типу, грамотное описание осложнений требует определённых навыков и должны быть в центре внимания современного специалиста. Для этого имеется достаточно возможностей в виде справочной литературы, курсов повышения квалификации, обучающих семинаров.

Для обучения специалистов навыкам достоверного выявления причинно-следственной связи между НПР и применением препарата разработаны ряд методов и вопросников. Один из наиболее известных - это опросник Наранжо (С.Narango), разработанный в 80-х годах XX столетия (табл.2.7).

Метод основан на том, что врач, на составленные готовые довольно простые вопросы, отвечает «да», «нет» или «не знаю». Затем подсчитывают общее количество баллов и по нему определяют характер причинно - следственной связи:

≥9-11 – определённая (definite);

5-8- вероятная (probable);

1-4 возможная (possible);

0 – сомнительная (doubtful).

Существует также опросник, предложенный центром мониторинга, побочных действий лекарственных средств ВОЗ (Упсала, Швеция). Критериями объективности причинно-следственной связи являются 6 уровней достоверности – достоверная, вероятная, возможная, сомнительная, условная и не подлежащая классификации (табл.2.8).



## Опросник Нараджо

Вопрос	Да	Нет	Не знаю
1. Были ли ранее подобные достоверные сообщения об этой реакции?	+1	0	0
2. Возникла ли нежелательная реакция после введения подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3. Произошло ли улучшение состояния больного после прекращения введения лекарства или после введения специфического антагониста?	+1	0	0
4. Была ли реакция более тяжёлой при повышении дозы или менее тяжёлой при снижении дозы препарата	+1	0	0
5. Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения препарата?	+2	-1	0
6. Есть ли другие причины не связанные с лекарством, которые могли бы вызвать эту реакцию?	-1	+2	0
7. Возобновилась ли реакция после назначения плацебо?	-1	+1	0
8. Было ли обнаружено в крови (или других жидкостях) лекарство в токсических концентрациях?	+1	0	0
9. Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приемах?	+1	0	0
10. Была ли подобная реакция подтверждена объективно?	+1	0	0
Общее число баллов:			

В случае отсутствия уверенности в достоверности связи между НПР и приемом препарата следует склоняться в сторону наличия этой связи. Это особенно оправдано в случае исследования свойств нового лекарственного средства.

При этом нужно помнить, что оба метода не идеальны и могут быть варианты, когда от врача требуется принятие неординарного решения, исходя из своего врачебного опыта и знаний.



Таблица 2.8.

Опросник по определению достоверности причинно-следственной связи

Показатель достоверности	Критерии
1. Достоверная, или определенная (англ. certain).	<p>Клинические проявления, включая нарушение лабораторных показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- связаны по времени с приемом исследуемого препарата;</li> <li>- не могут быть объяснены сопутствующими заболеваниями или воздействием других лекарственных и химических веществ;</li> <li>- уменьшаются или исчезают в ответ на прекращение применения препарата;</li> <li>- вновь возникают при повторном применении препарата по клиническим показаниям.</li> </ul>
2. Вероятная (англ. probable).	<p>Клинические проявления, включая нарушение лабораторных показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• связаны по времени с приемом исследуемого препарата;</li> <li>• не могут быть объяснены сопутствующими заболеваниями или воздействием других лекарственных и химических веществ;</li> <li>• уменьшаются или исчезают в ответ на прекращение применения препарата;</li> <li>• препарат повторно не назначают.</li> </ul>
3. Возможная (англ. possible).	<p>Клинические проявления, включая нарушение лабораторных показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• связаны по времени с приемом исследуемого препарата;</li> <li>• могут быть объяснены сопутствующими заболеваниями или воздействием других лекарственных и химических веществ;</li> <li>• информация о реакции на прекращение применения препарата недостаточна или неясна.</li> </ul>
4. Сомнительная (англ. not likely).	<p>Клинические проявления, включая нарушение лабораторных показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• могут быть не связаны по времени с приемом исследуемого препарата, так как четкая временная связь отсутствует;</li> <li>• могут быть объяснены сопутствующими заболеваниями или воздействием других лекарственных и химических веществ.</li> </ul>
5. Условная (англ. conditional).	<p>Клинические проявления, включая нарушение лабораторных показателей:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• трудно оценивать;</li> <li>• необходимы дополнительные данные для оценки или же эти данные в настоящее время анализируются.</li> </ul>
6. Не поддающаяся оценке: (can not evaluate)	<p>Сообщение о подозреваемой побочной реакции нельзя оценивать, так как нет достаточной информации или же она противоречива.</p>



## 2.4. Принципы профилактики НПР

«Прежде всего не навреди!» - святой долг врача, во многом связанный с умением предупреждать осложнения лекарственной терапии, соблюдать бдительность в отношении применяемых лекарственных средств, как потенциальных источников НПР.

Огромный практический опыт, многочисленные научные исследования, посвящённые вопросам обеспечения безопасной фармакотерапии, явились основанием для выработки следующих простых правил, которых должен придерживаться врач ещё до начала лечения:

- любое ЛС может вызвать НПР;
- НПР могут характеризоваться самыми различными клиническими проявлениями (в т.ч. изменениями лабораторных анализов);
- симптомы НПР могут быть схожими с клиническими проявлениями заболевания;
- больной перед приемом ЛС должен быть осведомлен о возможности развития НПР различного характера, их тяжести и последствиях;
- врач и больной должны регистрировать каждый случай НПР;
- при назначении ЛС врач должен помнить о категории больных, относящихся к группе риска развития НПР (дети, пожилой возраст, беременные, кормящие грудью, наличие сопутствующих заболеваний).

Ещё одним важным принципом является по возможности подробное ознакомление с историей приема больным различных ЛС ранее и связанных с ними каких-либо негативных для здоровья проявлений. Такой подход, названный фармакологическим анамнезом, основан на тщательном опросе пациента с целью выявления известных ранее факторов, позволяющих избежать различные негативные последствия лекарственной терапии (Н.В.Юргель, В.Г.Кукес, 2009г.) Прообразом фармакологического анамнеза является аллергологический анамнез. От правильно (грамотно) составленного опроса больного зависит ценность информации и последующая возможность профилактики аллергических осложнений (табл.2.9).

В процессе опроса перечень вопросов может быть расширен с целью более углублённого изучения аллергологического анамнеза, т.к. факторов, от которых зависит аллергия, достаточно много (влияние бытовых факторов, обострения аллергии при других заболеваниях и т.п.).

Существуют правила, которыми руководствуется врач при выявлении у больного гиперчувствительности на определённый препарат или подозрении на аллергию:



Таблица 2.9.

## Примеры вопросов для сбора аллергического анамнеза

Цель опроса	Характер вопроса	Результат
Наличие наследственной предрасположенности	Были ли аллергические заболевания у родственников (отец, мать, их родственники, братья, сёстры, дети, внуки)?	Возможный риск развития аллергии на ЛС
Перенесённые ранее аллергические заболевания	Были ли ранее аллергические реакции (шок, сыпь, реакции на пищу, лекарства, сыворотки, вакцины, укусы насекомых и др.)? Если были то когда и в какой форме?	Выявление относительных и абсолютных противопоказаний к применению ЛС
Наличие аллергии на определённые препараты, способы введения, сроки применения	Принимал ли ранее какие либо лекарственные препараты? Были ли на них какие-либо необычные реакции? Каким способом и как долго применялось ЛС (внутри, п/к, в/в)?	Возможность выявления риска аллергии на препараты.
Наличие аллергического фона	Имеются ли грибковые заболевания, аллергия на определённые вещества (профессиональный контакт с медикаментами, красителями и т.д.), пищу, БАДы?	Высокий риск развития аллергии на ЛС, вспомогательные её компоненты
Влияние физических факторов, сезонности (климат, погода, охлаждение, перегревание, облучение)	Зависит ли аллергическая реакция от времени года, погоды, контакта с водой, пребывания на солнце, на холоду?	Учёт риска аллергии от ЛС в отмеченные больным периоды, условия
Наличие эпидермальных аллергенов	Была ли аллергия при контакте с животными, если да, то с какими?	Риск развития аллергической реакции при введении противостолбнячной сыворотки при наличии аллергии на шерсть, перхоть. Возможны кожные формы аллергии.

- красным цветом пометить на анкете или истории болезни препарат (или диагностическое средство, напр. рентгеноконтрастное) и не назначать его и препараты одной с ним химической группы (возможна перекрёстная аллергическая реакция):



- при аллергии на рентгеноконтрастное вещество необходимо назначить другие методы исследования;
- при вынужденности применения препарата (диагностического средства) с подозрением на аллергенность необходимо проводить премедикацию (за час до вмешательства в/в капельно вводят 4-8 мг дексаметазона или 30-60 мг преднизолона в 0,9% растворе натрия хлорида и 2 мл клемастина в 0,9% растворе натрия хлорида или 5% растворе глюкозы);
- больному-аллергику количество назначаемых препаратов должно быть минимальным и предпочтение отдается препаратам с монокомпонентным составом;
- больным поллинозом нельзя назначать препараты из растений, относящихся к тому же ботаническому классу, что и те, к пыльце которых существует сенсibilизация, а также мёд и прополис.

Ещё более полезные сведения и богатые сведения могут быть получены при сборе фармакологического анамнеза. Это более современная и совершенная формой взаимодействия врача с пациентом и подразумевает сбор максимально обширной информации от пациента. При невозможности опрашивания больного при сборе анамнеза участвуют родственники или родители (если пациент ребёнок). Схема фармакологического анамнеза, представленная на рис.2.3 наглядно демонстрирует алгоритм действий врача.



Рис.2.3. Сбор фармакологического анамнеза: НЛР – нежелательные лекарственные реакции; НВЛ – нежелательные взаимодействия лекарств.

Качество информации при сборе фармакологического анамнеза напрямую зависит от правильного подбора вопросов и их постановки (табл.2.10).



Таблица 2.10.

## Список вопросов для сбора фармакологического анамнеза

Необходимая информация	Вопросы пациенту
Применяемые в настоящее время ЛС	Какие ЛС Вы принимаете в настоящее время?
Дозы данных ЛС	Какие разовые дозы данных ЛС Вы принимаете?
Кратность приема данных ЛС	Сколько раз в сутки Вы принимаете данные ЛС?
Длительность применения данных ЛС	Как долго Вы принимаете данные ЛС?
Эффективность применения в настоящее время ЛС	Насколько эффективны, принимаемые Вами ЛС?
Непосредственная переносимость (безопасность) применяемых в настоящее время ЛС	Какова непосредственная переносимость принимаемых Вами ЛС?
Отдалённая переносимость (безопасность) применяемых в настоящее время ЛС	Какова отдалённая переносимость, принимаемых Вами ЛС?
ЛС, применяемые ранее, в аналогичных ситуациях	Принимали ли Вы в аналогичных ситуациях данные ЛС?
Причины прекращения приема ранее применяемых ЛС	Приходилось ли Вам прекращать прием данных ЛС и по каким причинам?
Другие ЛС, применяемые при сопутствующих заболеваниях или с другими целями (например, оральные контрацептивы)	Принимаете ли Вы какие-либо другие ЛС: для лечения сопутствующих заболеваний или с другими целями (например, оральные контрацептивы)?
Сопутствующая терапия «альтернативными» средствами: фитопрепараты, гомеопатические препараты	Принимаете ли Вы средства «альтернативной» медицины»: фитопрепараты или гомеопатические препараты?
Нежелательные лекарственные реакции на применяемые ранее ЛС	Были ли у Вас проявления нежелательных лекарственных реакций на применяемые ранее ЛС? Если да, то какие?
Отношение к алкоголю, курению, наркотикам и другим психоактивным средствам	Каково Ваше отношение к алкоголю, курению, наркотикам и другим психоактивным средствам?



Следует учесть, что при современной чрезвычайной занятости врача сравнительно трудоёмкий сбор фармакологического анамнеза осуществим только при добросовестном подходе и осознании его важности для успеха лечения. Но, «цель оправдывает средства»: специалист должен помнить, что чем более полно собран фармакологический анамнез, тем более безопасна оказываемая им фармакотерапия и менее вероятна возможность врачебной ошибки. Цена последней, как известно, чрезвычайно высока.

Следующий шаг, предпринимаемый врачом - это выработка тактики и алгоритма действий, которым он должен придерживаться при выявлении НПР, и при этом остается необходимость назначения вновь препарата, вызвавшего эту реакцию. Они достаточно лаконично сформулированы и сводятся к следующему (Д.В.Рейхард, 2007г):

- при опросе больного важно установить, были ли у него ранее побочные реакции при приеме лекарств, их характеристика;
- в какой фазе лечения возникла текущая реакция, какие сопутствующие ЛС и в каких дозах применялись в период возникновения реакции;
- как переносил больной ранее ЛС, прекратилась ли реакция после их отмены.

Часто установить связь между НПР и причинным препаратом бывает достаточно сложно, поскольку успешное лечение больного обычно достигается при одновременном применении нескольких препаратов, тем более при лечении пациента с полиорганной патологией.

Своевременное выявление или предупреждение НПР процесс сложный и нередко требует от врача комплексного подхода, включающего кроме анамнеза данные современных лабораторно-инструментальных обследований. Последние могут быть весьма полезны как дополнительный инструмент для тестирования побочных эффектов. Не останавливаясь на них очень подробно, тем не менее считаем важным вкратце охарактеризовать их.

Для отдельных препаратов с целью предупреждения НПР применяют разовые лекарственные пробы (фармакологические тесты), в основе которых лежит опыт подбора доз (титрования). Таким образом, можно подбирать дозы препаратов, обладающих эффектом «первой дозы» или зависимостью между концентрацией в плазме крови и фармакологическим действием. Это такие препараты, как  $\beta$ -адреноблокаторы, нейролептики, антидепрессанты. Фармакологические тесты дают возможность прогнозировать ряд НПР, например идиосинкразию.

Для выявления негативного влияния препаратов на функции внутренних органов (например печени) возможно проведение лабораторных исследований, отражающих их функциональное состояние (табл.2.11).

Гепатотоксичность препаратов особенно возрастает при комбинированном введении нескольких препаратов (Табл.2.12). Примером могут быть летальные исходы при сочетании терфенадина и астемизола с антибиотиками группы макролидов (klarитромицин, эритромицин) или противогрибковыми средствами (кетоконазол) в



результате ингибирования фермента CYP3A4 системы цитохрома P450, играющего ведущую роль в метаболизме этих препаратов.

Можно привести многочисленные примеры значения лабораторно – инструментальных исследований в диагностике НПР, связанных с поражением почек, органов дыхания, ЦНС и других органов и систем.

Таблица 2.11.

### Препараты с возможным гепатотоксическим действием

Гепатотоксическое действие	Лекарственные средства
Печёночно-клеточный вариант (повышение сывороточной активности АЛТ)	<p>Акарбоза Парацетамол Аллопуринол Амиодарон Баклофен Бупропион Флуоксетин Фитопрепараты Изониазид Кетоконазол Лизиноприл</p> <p>Метотрексат НПВС Омепразол Пароксетин Пиразинамид Рифампицин Рисперидон Сертралин Тетрациклины Тразодон Тровафлоксацин Вальпроевая кислота</p>
Смешанный вариант (повышение сывороточной активности АЛТ и щелочной фосфатазы)	<p>Амитриптилин Азатиоприн Каптоприл Карбамазепин Клиндимицин Эналаприл Флутамид Нитрофураны</p> <p>Фенобарбитал Фенитоин Сульфонамидные препараты Тразодон Триметоприм Сульфаметоксазол Верапамил</p>
Холестатический вариант (повышение сывороточной активности щёлочной фосфатазы и показателей тимоловой пробы)	<p>Амоксициллин/ клавулоновая кислота Анаболические стероиды Аймалин Амфотерицин Азатиоприн Аспарагиназа Аллопуринол Бензодиазепины Виндациклин</p> <p>Олсалазин Пеницилламин Пенициллины Пропоксифен Пропафенонзон Пероральные контрацептивы Симвастатин Соли золота Сулиндак Тиабендазол</p>



Продолжение таблицы 2.11.

	Ирбесартан Индометацин Ипридол Карбамазепин Каптоприл Ко-тримоксазол Клопидогрел Метамизол натрий Миртазапин	Тиклопидин Тербинафин Трициклические антидепрессанты Феноксиазины Циклоспорин Эритромицин Эстрогены
--	--	---

Таблица 2.12.

Варианты клинических проявлений лекарственных поражений печени

Типы поражений	ЛС
Острый гепатит	Изониазид, Парацетамол, Троглитазон
Хронический гепатит	Нитрофурантонин, Метилдофа, Диклофенак, Миноциклин
Острый холестаз	Амоксициклин – клавулоновая кислота, Эритромицин, Сулиндак, Хлорпромазин
Смешанные формы – гепатит/холестаз или атипичный гепатит	Фенитоин, Сульфонамид
Хронический холестаз	Хлорпромазин
Не алкогольный стеатогепатит	Амиодарон
Фиброз/цирроз	Метотрексат
Микровезикулярная жировая печень	Вальпроевая кислота, Ингибиторы обратной транскриптазы
Вено-окклюзивный синдром	Бисульфан, Циклофосфамид

К специфическим тестам, подтверждающим участие иммунопатологических механизмов в развитии НПР относятся:

- определение концентрации триптазы, как биохимического маркера увеличения числа тучных клеток ( $\alpha$ -триптаза), либо их активации ( $\beta$ -триптаза);
- иммунобиологические маркеры – тесты с радиоаллергосорбентом, с высвобождением гистамина, дегрануляцией базофилов;
- исследование комплемента;



- исследование антиядерных антител (АТ);
- внутрикожные и скарификационные тесты *in vivo*;
- тесты *in vitro* для выявления лекарственно-зависимых IgE- и IgG-антител к антибиотикам, инсулину;
- тесты с введением ЛС;
- аппликационный тест (patch –тест).

Для подтверждения НПР используются также гистологические методы в виде исследования биопсийного материала. Методом биопсии было выявлено гепатотоксическое действие антибиотика ко-амоксиклава.

Метод является ценным тестом для установления роли иммунологических механизмов в развитии анафилактических и анафилактоидных реакций.

Вышеописанные тесты в принципе вполне доступны в современных ЛПУ и значительно облегчают диагностику НПР и, в большинстве случаев, помогают избежать врачебные ошибки.

Материалы, отражённые в данной главе, свидетельствуют о наличии обширных научных исследований, методов и достаточных практических навыков для обеспечения высокой вероятности прогнозирования возможных НПР ЛС при фармакотерапии, принятия наиболее оптимального решения с целью их предупреждения или устранения. При этом, определяющим моментом всегда будет необходимость знаний по вопросам фармакодинамики и фармакокинетики ЛС и других различных факторов, связанных с развитием НПР. Для пациента всегда важна осведомленность о возможности развития НПР при приёме любого ЛС и необходимости квалифицированной консультации специалиста.

В этом отношении большую практическую помощь могут оказать обычные буклеты или памятки, где весьма доступно излагаются ценные советы, которые в своей повседневной работе должны помнить не только врач и фармацевт, но и сам больной при применении лекарственных средств (Приложение 1).



### ГЛАВА 3

## ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ

*«Только не назначенное больному лекарство – безопасно!»*

В психологии всякого больного, особенно долго страдающего от мучительного недуга, имеет место навязчивая идея - найти то самое эффективное лекарство, которое способно полностью излечить его болезнь и, при этом, было бы абсолютно безвредно. Если больному по своей природе позволительно «обманываться» по поводу «идеального» препарата, то врачу и фармацевту забывать о том, что «любое лекарство - это яд...» преступно. Подтверждением тому является незабвенная заповедь «Не навреди», призывающая врача и фармацевта всегда помнить об этом в своей профессиональной деятельности. Врач и фармацевт сегодняшнего дня в равной степени обязаны иметь глубокие познания как фармакодинамических и фармакокинетических свойств ЛС, так и научных обоснований интимных механизмов причин возникновения ПР и факторов, усугубляющих их. Это единственное условие для выработки правильной тактики и стратегии для профилактики и борьбы с НПР ЛС. В противном случае, медицинские работники и больные всегда будут заложниками ситуации, когда НПР, как «оборотная сторона медали» ЛС, всё более будет превалировать в нашей борьбе с болезнями, создавая угрозу здоровью пациентов, превращаясь в глобальную проблему, отвлекая огромные интеллектуальные и финансовые возможности и силы общества. Даже в такой развитой стране, как Великобритания общая распространённость НПР ЛС составляет 6,5%, в 80% случаев при их развитии требуется госпитализация, со средней продолжительностью в 7 дней, а стоимость лечения в стационаре составляет 706 млн. евро в год. Смертность среди пациентов, госпитализированных в стационар по поводу НПР достигает до 2%. Если экстраполировать эти показатели на другие регионы мира с менее благополучной экономикой, то статистика, вероятно будет ещё более драматичной. Вызывают тревогу сведения ВОЗ относительно полного отсутствия эффекта ЛС у больных:

- депрессиями – 40 %;
- язвенной болезнью – 70 %;
- с гиперлипидемиями – 75 %;
- бронхиальной астмой – 75 %;
- сахарным диабетом – 75 %;
- артериальной гипертензией – 75 %;
- с мигренью – 60 %;
- артритами – 50 %;
- шизофренией – 75 %.

Патологические процессы, возникающие в организме человека в определённой мере предупреждаемы или устраняемы, когда известна причина, течение процесса и его исход. Знание этих закономерностей в развитии НПР ЛС необходимы для выработки программы действий обеспечения безопасной фармакотерапии. Данная проблема всегда была предметом теоретических, клинических научно-практических исследований учёных и практических врачей во все времена, но наиболее



научно-обоснованные, достоверные и доказательные результаты с конкретными практическими рекомендациями стали появляться со второй половины прошлого столетия. Сегодня достаточно данных о характере НПР и их частоте (табл.3.1), и клинических проявлениях при применении препаратов, как в условиях стационаров, так и самостоятельно (приложение 2). Последнее обстоятельство (т.е.самолечение) требует особого внимания, так как связано с такой формой лекарственного обращения, как безрецептурный отпуск лекарственных средств. По данным опроса, проведенного американскими специалистами, среди 6,5 тыс. опрошенных взрослых американцев каждый десятый признал, что принимает неназначенные лекарства. Шестеро из десяти взрослых граждан США принимают обезболивающие ЛС, взятые у других. По мнению экспертов, применение ЛС не по назначению приобрело масштабы эпидемии. В связи с тенденцией роста перечня препаратов, реализующихся из аптечных сетей без рецепта во всех странах возрастает и угроза лекарственных осложнений, в особенности у категории пациентов с потенциально высоким риском развития НПР.

Таблица 3.1.

#### Частота развития нежелательных побочных реакций

Характер нежелательных побочных реакций	Частота в %
Анафилактический шок	19,6
Поражение кожных покровов	16,7
- нервной системы	14,6
- ЖКТ	11,8
- ССС	8,9
- Урогенитальной системы	6,1
- Системы крови	5,9
- Органов дыхания	4,5
- Органов чувств	4,4
-Скелетно-мышечной системы	1,9
-Эндокринной системы	0,5

Обязанность медработников всегда призывать население к бдительности, что безрецептурные препараты потенциально представляют такую же угрозу серьёзных НПР, как и препараты рецептурного отпуска, а бытующее мнение об их безвредности в корне ошибочно. Необходимо ориентировать пациента на необходимость приема препаратов по назначению врача, особенно, если речь идёт о беременных, кормящих женщинах или детях (табл.3.2).

Приём препарата без рекомендации врача оправдан только в случае, если:

- пациент может сам определить, что беспокоящий его недуг несерьёзный (напр.



- головная, зубная боль, расстройства кишечника, повышение температуры);
- самостоятельно может выбрать нужный препарат с хорошо изученной безопасностью (анальгетики-антипиретики, слабительные, антисептики для наружного применения и т.д.);
  - приём препарата не требует наблюдения врача и длительного применения.

Таблица 3.2.

**Токсические действия препаратов, отпускаемые без рецепта врача, у беременных и кормящих женщин**

Лекарственное средство	Влияние на плод и новорожденных
Коденин	Расщепление нёба, волчья пасть, синдром отмены
Декстрометорфан	Угнетение дыхания, синдром отмены
Дифенгидрамин	Дрожание, диарея, угнетение дыхания, синдром отмены
Эфедрин	Тахикардия
Псевдоэфедрин	Алкалоз
Сульфат железа	Врождённые аномалии, желудочно-кишечные расстройства
Индометацин	Нарушение функции почек, некротизирующие энтероколиты, сужение ductus arteriosus
Сульфат магния	Гипотония, гипоплексия, угнетение ЦНС и дыхания, снижение адаптации к внутриутробной жизни, судороги
Магния триселикат	Поражение почек
Парацетамол	Поражение почек, почечная недостаточность, врождённая катаракта
Фенилпропаноламин	Возбуждение ЦНС
Пиридоксин	Судороги
Салицилаты	Желудочно-кишечные кровотечения, петехии новорожденных, цефалогематомы, кровоочивость, сниженный вес новорожденных, повышенная перинатальная смертность, лёгочная гипертензия у новорожденных
Витамин А (ретинол)	Спонтанные аборт, гидроцефалия, поражения сердца
Витамин Д (холекальциферол)	Надклапанный стеноз аорты, задержка психического развития новорожденных
Витамин К (менадион)	Желтуха, гематологические нарушения



При приёме любого, даже хорошо испытанного «безобидного» ЛС почти всегда одновременно существуют факторы, способные к весьма существенной модификации его свойства с возможным развитием тяжёлых НПР (рис. 3.1).

В многочисленных руководствах по фармакологии, клинической фармакологии, и специальных справочниках достаточно подробно сформулированы общие закономерности и механизмы развития НПР ЛС и факторы, влияющие на их течение.

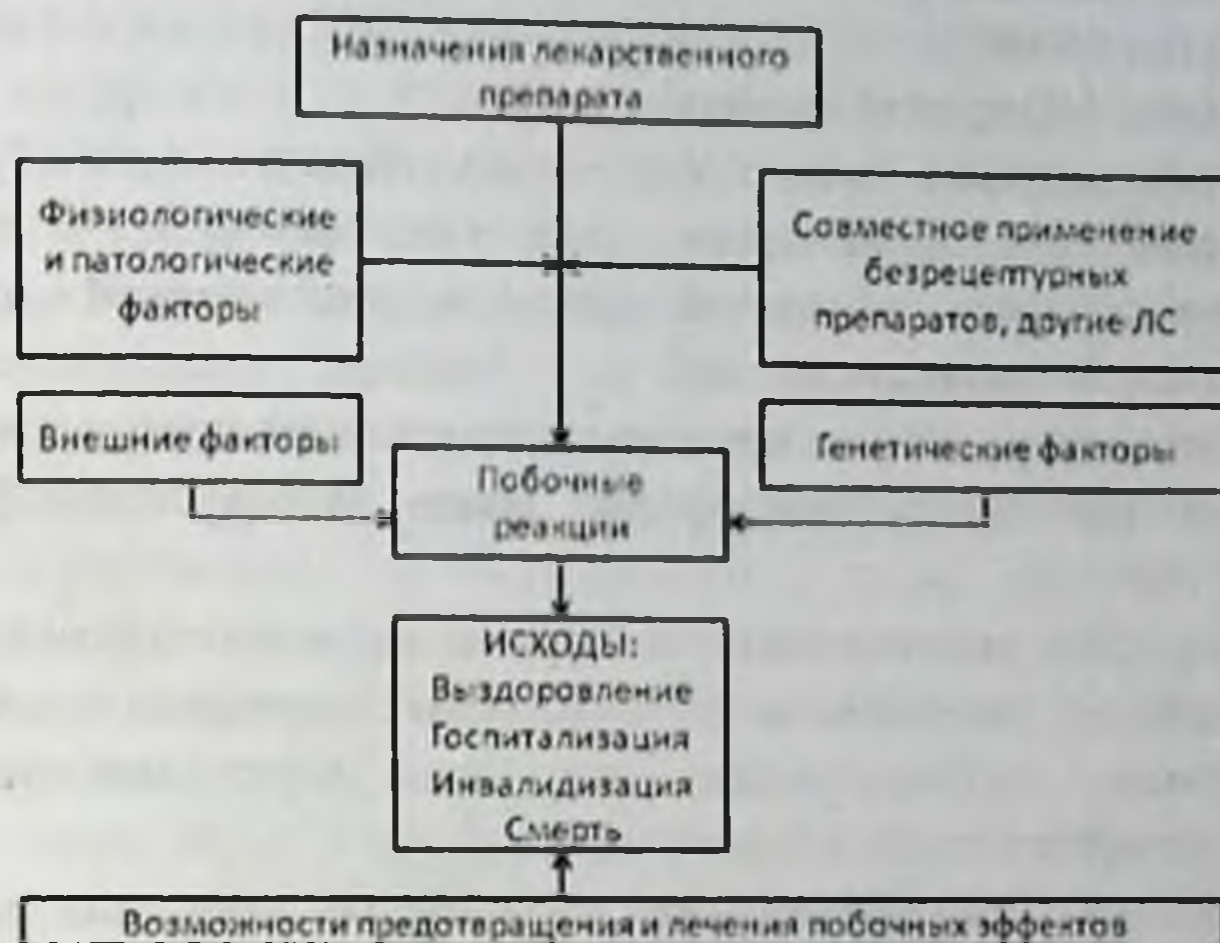


Рис. 3.1 Современные представления о развитии побочных реакций при приёме лекарственных средств и возможности их предотвращения (Н.В.Юргель, В.Г.Кукес, 2009:).

Причины, определяющие развитие НПР чрезвычайно разнообразны и могут быть связаны как со свойством самих ЛС, так и индивидуальными особенностями больного и целым рядом прочих условий, влияющих на характер фармакодинамики и фармакокинетики ЛС (рис.3.2.)

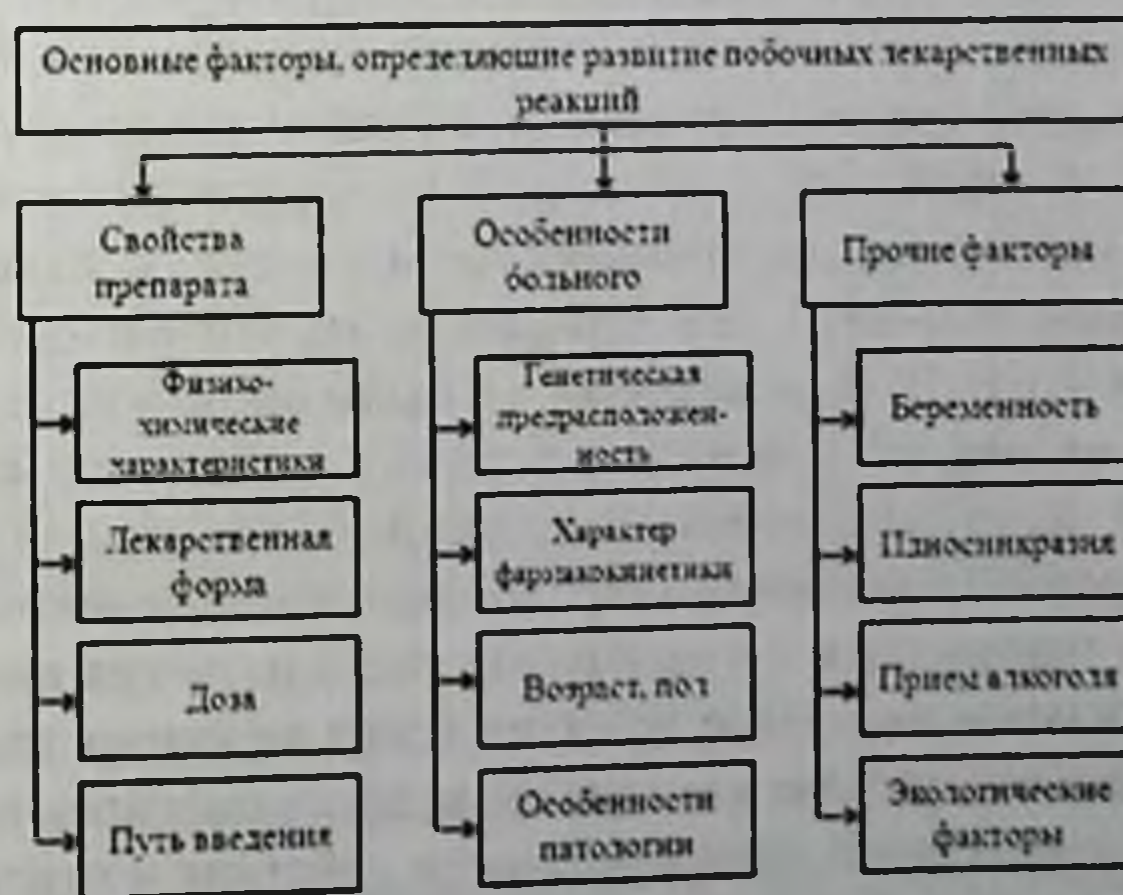


Рис. 3.2. Основные факторы, определяющие развитие нежелательных побочных реакций.



Попытки систематизировать причины лекарственных осложнений различными авторами (научными школами) не позволяют однозначно характеризовать этиологические факторы развития НПР. Ни одна из существующих классификаций не может претендовать на полное исчерпывающее объяснение закономерностей причинно-следственных связей развития НПР ЛС. Нам представляется наиболее приемлемым рассмотреть лекарственные осложнения в контексте факторов, в связи с изменениями фармакодинамических и фармакокинетических свойств ЛС (Н.В.Юргель, В.Г.Кукес, 2009).

Факторы связанные с фармакодинамикой:

- недостаточная избирательность (селективность) действия;
- передозировка препарата (превышение терапевтических доз);
- передозировка препаратов с узким диапазоном терапевтической концентрации.

Факторы связанные с фармакокинетикой:

- генетически детерминированные причины – замедление процессов метаболизма ЛС вследствие генетического полиморфизма генов, кодирующих ферменты его биотрансформации;

- фенотипически детерминированные причины – снижение активности ферментативных систем в зависимости от возрастных периодов, пола, массы тела, биологических ритмов, сопутствующая патология паренхиматозных органов, профессиональные вредности;

- замедление процессов элиминации – как врождённые (аномалии развития почек и желудочно-кишечного тракта), так и приобретённые (заболевания выделительных органов и др.).

### 3.1. Фармакодинамические факторы развития НПР

Недостаточная избирательность (селективность) действия всегда была камнем преткновения для фармакологов при изыскании фармакологически активных веществ, а для врачей в обеспечении максимально целевого эффекта и полной безопасности применяемого ЛС. Поиск ЛС с максимальной избирательностью действия всегда был актуальной задачей фармакологии как один из важных методов достижения высокой эффективности, при одновременном снижении вероятности развития НПР. Типичный пример – ulcerогенное действие и гастропатии долгое время являлись непреодолимым препятствием, ограничивающим назначение больным НПВС. И лишь внедрением в медицинскую практику избирательных ингибиторов ЦОГ-2 удалось значительно снизить эти НПР. В то же время, активное внедрение селективных НПВС показало, что и они не лишены побочных действий – у отдельных их представителей (напр. рофескоксиб) выявлены доселе неизвестные для этих групп негативные эффекты. Сегодня мы имеем сведения о кардиотоксичности селективного ингибитора ЦОГ-2 рофескоксиба, приводящие к увеличению риска развития инфаркта миокарда. Предположительно в механизме этого действия лежит активация тромбообразования, в связи с уменьшением содержания в плазме крови простаглицлина, что также является подтверждением недостаточной избирательности действия в отношении угнетения синтеза различных типов простаглицлинов.

Примером несомненного преимущества в аспекте эффективности и безопасности



перед неселективными являются кардиоселективные аденоблокаторы. Сегодня, благодаря усовершенствованию методических приемов, применению высоких технологий на клеточном, субклеточном, молекулярном и субмолекулярном уровнях, стало возможным изыскание и внедрение препаратов с «целевым» воздействием только на те биологические субстраты – «мишени», которые ответственны за специфический эффект на уровне рецепторов, ионных каналов, ферментов, транспортных систем и генов, без вовлечения других структур организма.

Что же касается возможной передозировки препаратов, то предупредить развитие НПР можно внедрением в практику лечения терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ), целью которого является контроль концентрации лекарственного средства в плазме крови с целью индивидуального подбора режима его дозирования. Как известно, у каждого индивида могут отличаться такие фармакокинетические параметры, как абсорбция препарата, его распределение, метаболизм и элиминация из организма. При введении эквивалентных доз одного и того же препарата у таких пациентов количество ЛС в крови может существенно варьировать в диапазоне доз от субтерапевтического до токсического. С целью достижения эффективности и безопасности фармакотерапии у таких пациентов необходима корректировка дозы, что и является задачей ТЛМ. Проведение ТЛМ целесообразно (Н.В.Юргел и В.Г.Кукес, 2009):

- при назначении ЛС с узкой терапевтической шириной (дигоксин, прокаинамид, карбамазепин, вальпроевая кислота, варфарин, теофиллин и др.);
- при назначении ЛС с характерными особенностями - значительные внутри индивидуальные колебания концентрации (например, дигоксин и др.);

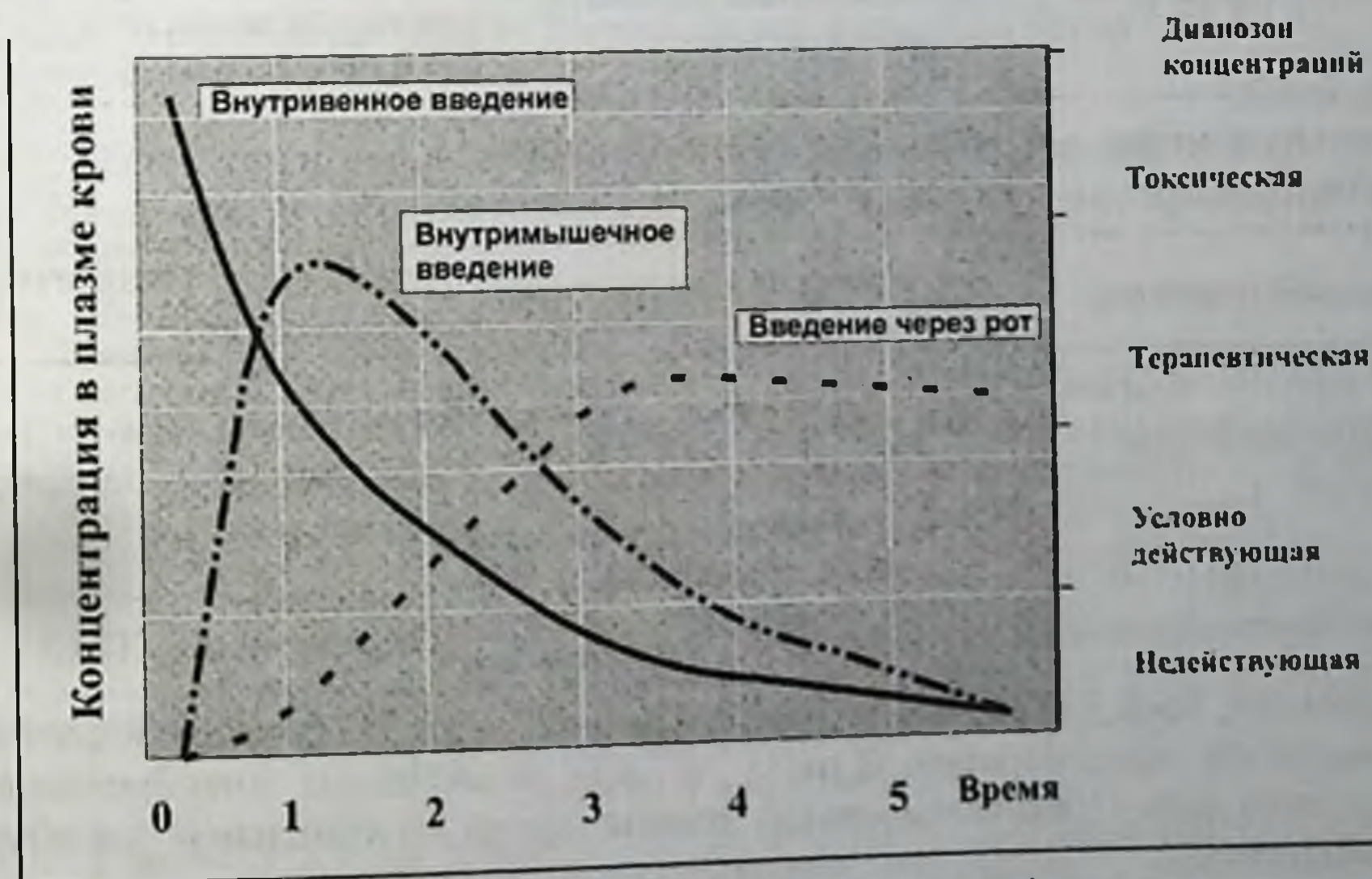


Рис. 3.3. Биодоступность вещества в зависимости от пути введения.

- при совместном назначении нескольких ЛС, когда предполагается возможность их фармакокинетического взаимодействия на любом уровне;
- при назначении лекарственных средств, введение которых при превышении



терапевтической концентрации в плазме крови может сопровождаться тяжёлыми нежелательными лекарственными реакциями (рис.3.3);

- при назначении на длительный срок лекарственных препаратов, способных вызывать токсические реакции.

Внедрение ТЛМ может быть полезно при применении различных фармакотерапевтических групп препаратов при лечении достаточно тяжёлых заболеваний (табл.3.3). Следует признать, что метод далеко не прост и требует от специалиста высокой квалификации и хорошей ориентации в вопросах клинической фармакологии. В частности, достаточно сложной задачей является выбор оптимального фармакокинетического критерия для препаратов определённой фармакотерапевтической группы. Даже у препаратов с однонаправленностью действия, например антибактериальных средств, оценка эффективности требует анализа различий фармакодинамического и фармакокинетического критериев.

Таблица 3.3.

### Основные группы ЛС, при назначении которых используют ТЛМ

Группы ЛС	Препараты	Заболевания и клинические ситуации
Сердечно-сосудистые	Дигоксин, хинидин, прокаинамид	Хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца
Антибактериальные	Гентамицин, амикацин, тобрамицин, ванкомицин, хлорамфеникол	Тяжёлые инфекционные заболевания, вызванные резистентными штаммами микроорганизмов
Противоэпилептические	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин	Эпилепсия
Бронхолитические	Теофиллин	Хроническая обструктивная болезнь лёгких
Иммуносупрессирующие	Циклоспорин, азатиоприн, микофенолата мофетил, метотрексат	Коллагенозы, онкологические заболевания, трансплантация органов и тканей
Ингибиторы протеаз	Индинавир, ритонавир	ВИЧ-инфекция/СПИД

К примеру, если для оценки активности аминогликозидов определяющим является максимальная концентрация ( $C_{max}$ ), то для  $\beta$ -лактамных антибиотиков важно время экспозиции (длительность) в плазме крови минимальной ингибирующей концентрации.

Для объективной интерпретации результатов ТЛМ важными условиями, по мнению авторов, являются: характер исследуемого материала (кровь, сыворотка, слюна), техника, время забора, оценка особенности фармакодинамики и фармакокинетики конкретного препарата, а также состояние функции почек и печени (табл.3.4).



Таблица 3.4.

**Некоторые ключевые факторы, способные повлиять на интерпретацию результатов ТЛМ**

Параметр	Последствия
Активные метаболиты	Биотрансформация препаратов и появление активных метаболитов в крови могут влиять на правильную оценку, проводимой фармакотерапии
Внутриклеточная фармакокинетика	Актуальна при антимикробной терапии заболеваний, вызванных внутриклеточными микроорганизмами, так как концентрация препарата в крови может быть не связана с его эффективностью
Связь с белками	Низкая концентрация белка обуславливает общую низкую концентрацию препарата, но не влияет на свободную фракцию
Индивидуальная вариабельность фармакокинетических параметров	Особенности пациента и/или патологии требуют индивидуального расчёта параметров, а не экстраполяции усреднённых значений
Исследуемый материал	Цельная кровь, сыворотка или слюна
Время забора материала	Неверное время забора приводит к ошибкам в оценке фармакокинетических параметров

Проведение терапевтического мониторинга лекарственных средств, как один из ключевых факторов достижения эффективной и безопасной фармакотерапии, имеет важное практическое значение и показано для определения оптимальных схем дозирования препаратов различных фармакотерапевтических групп (табл.3.5).

Таблица 3.5.

**Особенности терапевтического лекарственного мониторинга при использовании некоторых наиболее широко применяемых препаратов**

Препарат	Терапевтический интервал	T <sub>1/2</sub> (час)	Промежуток времени определения концентрации	Оценка ТЛМ
Дигоксин	0,8-2,0 мкг/л	24-48	Через 8-24 ч после введения последней дозы или, при достижении C <sub>max</sub> , через 5 дней; последующий забор крови осуществляют непосредственно перед введением следующей дозы	Токсический и терапевтический интервалы могут перекрываться, поэтому интерпретировать концентрацию препарата в сыворотке необходимо с учётом клинической картины
Теофиллин	8-20 мг/л	3-12	До достижения C <sub>max</sub> - через 4, 12, 24 и 48 ч после начала инфузии. C <sub>min</sub> регистрируют непосредственно перед введением последующей дозы; C <sub>max</sub> - через 1 час (через 4 ч при введении лекарственных форм с замедленным высвобождением)	Индивидуальные особенности фармакокинетики препарата делают расчёт дозы только по массе ненадёжным и опасным



Продолжение таблицы 3.5.

Гентамицин	$C_{max} = 5-10$ мг/л $C_{min} < 2$ мг/л	0,5-3	$C_{max}$ через 30 мин после прекращения внутривенного введения или через 1 ч после введения внутримышечного. $C_{min}$ - непосредственно перед введением следующей дозы	Наилучшим образом эффективность аминогликозидов характеризует $C_{max}$ , а также постантибиотический эффект, поэтому оптимальная схема дозирования подразумевает введение суточной дозы 1 раз в день
------------	---	-------	--	---

Значительный прогресс в технологии производства ЛС позволил внедрить в практику лекарственных форм с модифицированным высвобождением активных ингредиентов удобных к применению. Так, достижение пролонгации действия позволяет избежать возможность передозировки, а с применением специальных лекарственных форм (внутрисуставная, интраназальная, ингаляционная) удаётся достичь целевой доставки ЛС к месту воздействия. Препараты нитроглицерина пролонгированного действия в кардиологии с успехом применяются для профилактики приступов стенокардии. Микрокапсулированные формы обеспечивают постепенное всасывание активного ингредиента, удлинение эффекта и, как следствие - уменьшение побочных реакций. Таких препаратов в настоящее время в практической медицине применяется довольно много.

Изыскание и внедрение в практику лекарственных средств с селективным воздействием на определенный биологический механизм, или модифицированным высвобождением активного ингредиента вопрос сложный и требует от разработчика/производителя одновременного решения нескольких задач: в аспекте научном — создать новое вещество или лекарственную форму с заранее заданными свойствами; социальном — способствовать повышению качества жизни, снижению инвалидизации или смертности; коммерческом — выпустить на рынок новый продукт. Поэтому, в нынешних социально-экономических условиях, прежде чем какой-либо проект по созданию препарата получит развитие и станет наиболее востребованными и успешными, он должен пройти всестороннюю оценку как в аспекте совершенствования уровня, имеющейся на сегодняшний день терапии, так и с позиции позитивных экономических показателей.

К примеру, лечение кандидозов еще недавно осуществлялось только с помощью наружных средств, большинство из которых высоко токсичны. Принципиально новый подход возник с открытием группы препаратов, пригодных для перорального применения и получивших общее название коназолы, представитель которого Флуконазол оказался эффективным сразу против двух видов грибов *Candida* и *Cryptococcus neoformans*. Практически одновременно с ним разработчики вследствие удачного выбора лидирующей группировки в химической структуре молекулы коназолов предложили еще одно средство — вориконазол, дополнительно подавляющий рост также *Aspergillus*.

Следующим важным моментом, который должен учитываться на стадии формирования проекта — процедура прохождения предлагаемым препаратом стадии клинических испытаний. Автор проекта — (чаще всего, это специалист в области



медицинской химии) должен сознавать, что доказательство только клинической эффективности нового средства и его безопасности может оказаться недостаточным для доказательности требуемого преимущества, данного ЛС перед уже существующими. Эффективность и востребованность нового препарата достаточно трудно доказать в ситуации, когда уже сложившийся уровень терапии обеспечивает достаточно удовлетворительные результаты, а внедрение нового препарата связано с непомерно большими материальными затратами или проблемами организационного характера, связанными например с особенно длительными курсами лечения, или когда проблематична организация клинических испытаний с привлечением новых добровольцев. Известны факты, когда даже клинически высокая эффективность нового антибиотика для перорального применения была достоверно доказана и, казалось можно было бы начать его производство, однако выявленные непомерно большие затраты нивелировали преимущество нового препарата и не позволили его своевременное внедрение в практику. В данном случае, более целесообразно было сохранить уже сложившийся подход в терапии с применением традиционных препаратов. Следует также учесть, что даже если предлагаемые имеющиеся подходы обеспечивают эффективность лечения, а назначаемые препараты хорошо переносятся пациентами, но имеются проблемы или недостатки, связанные с неудобной дозировкой (необходимость многократного применения в течение суток), то внедрение препарата может быть приостановлено. В этом случае, целесообразно продолжать поиски новых ЛС в этом же классе соединений и пытаться усовершенствовать фармакокинетические параметры, путем создания пролекарства или новой ЛФ. Тем не менее, изыскание и внедрение в практическую медицину препаратов нового поколения с улучшенными свойствами осуществляется довольно интенсивно. К примеру, антагонист  $Ca^{2+}$ -каналов — производное 1,4-дигидропиридина первого поколения нифедипин — требует частого применения (1—2 табл 3 раза в день) и обладает рядом побочных эффектов. Препарат второго поколения амлодипин предназначен для однократного применения в течение суток и лишен ряда негативных эффектов, характерных для средств первого поколения. Препарат стал более востребованным в кардиологии.

### 3.2. Фармакокинетические факторы развития НПР

#### 3.2.1. Генетически детерминированные причины НПР

Генетически детерминированные этиологические факторы, влияющие на фармакокинетические свойства ЛС и, как следствие, модифицирующие их фармакодинамические параметры, хорошо известны специалистам и достаточно подробно освещены в научной литературе. Современные достижения и уникальные возможности молекулярной биологии, генетики позволили выявить интимные механизмы взаимосвязи генотипа и биотрансформации ЛС с НПР.

Для более полного представления влияния генетических факторов риска на развитие НПР важно рассмотреть эти процессы в неразрывной связи с метаболизмом ЛС - как основополагающего фактора в трансформации фармакокинетических и фармакодинамических их свойств.

Биологическое значение метаболизма или системы биотрансформации ЛС -



предотвращение проникновения химических веществ в системный кровоток организма, в органы и ткани, снижение их биологической активности, уменьшение липофильности и повышение гидрофильности для облегчения выведения и удаления из организма. В целом, биотрансформация лекарственных веществ (ксенобиотиков, токсикантов) обусловлена генетически детерминированной биохимической индивидуальностью каждого человека, наследственный полиморфизм которого сформирован постоянно протекающими процессами мутации генов и отбора на протяжении эволюции. У человека существует генетический контроль над метаболизмом поступающих в организм химических соединений. В этой связи, изучение различных факторов, влияющих на метаболизм лекарственных средств (генетический полиморфизм, пол, возраст, изменение функционального состояния органов, участвующих в метаболизме ЛС) помогает повысить эффективность проводимой терапии и прогнозировать развитие нежелательных лекарственных последствий.

Изучение возможных путей метаболизма чужеродных соединений в организме позволяет установить, какие из них более безопасны для применения, объяснить токсическое действие чужеродных соединений на организм и выбрать метод эффективной детоксикации.

Помимо самостоятельного влияния на различные функции организма, ксенобиотики могут оказывать и перекрёстное влияние на метаболизм других веществ, стимулируя или угнетая его. Эти процессы позволяют объяснить несовместимость отдельных лекарственных препаратов, а значит избежать побочных эффектов при выборе путей комплексной фармакотерапии.

Лекарства подвергаются разнообразным химическим превращениям преимущественно под действием ферментов печени, желудочно-кишечного тракта, почек, легких. Функциональное состояние этих органов влияет на их фармакологическую активность, длительность действия и токсичность ЛС.

Реагируя на любой ксенобиотик, организм способствует его нейтрализации и выведению: легко растворимые в воде ЛС элиминируются почками в неизменном виде, другие предварительно подвергаются воздействию ферментов, изменяющих их химическое строение.

Метаболические процессы, протекающие в организме, подразделяются на 2 фазы.

Реакции 1 фазы - метаболическая трансформация: окисление, восстановление, гидролиз способствуют появлению новых полярных функциональных групп, которые могут усиливать, или ослаблять активность и токсичность (рис.3.4). То есть лекарственные вещества могут быть дезактивированы (дезинтоксикация) с потерей или ослаблением специфического действия, снижением токсичности или активированы (усиление действия). Например, метаболиты барбитуратов, мепробамата, фенотиазинов являются фармакологически не активными.

Реакции 2 фазы превращения лекарственных препаратов - конъюгация, сопровождаются присоединением к лекарственному веществу различных химических группировок или молекул эндогенных соединений (метилование, ацетилирование, присоединение глюкуроновой кислоты) при участии глюкуронилтрансферазы, сульфотрансферазы, трансацетилазы, метилтрансферазы, глутатионил-S-трансфераза и др.



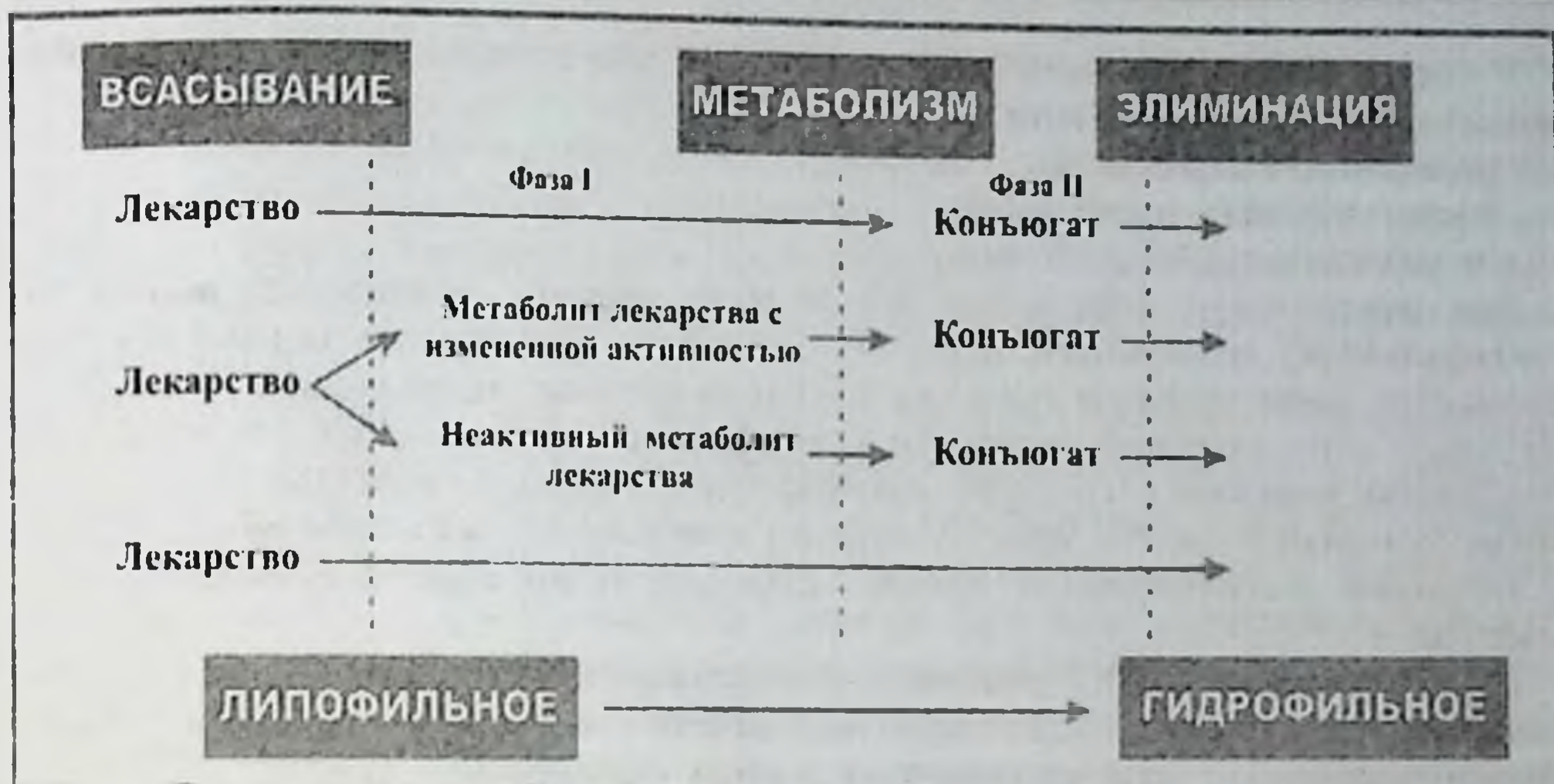


Рис. 3.4. Фазы метаболизма лекарственных средств (Бертрам Г. Катцунг, 1998).

Как пример повышения активности и токсичности в процессе метаболизма, можно рассмотреть деацетилирование фенаcetина с образованием п-фенетидина, вызывающего гипоксию за счёт окисления гемоглобина и образования метгемоглобина. Токсические эффекты препаратов, содержащих нитрогруппу (метронидазола), определяются продуктами метаболического восстановления нитрогруппы до аминогруппы.

Изменение фармакологической активности ЛС в результате метаболизма может проходить по следующим направлениям:

- фармакологически активное вещество превращается в фармакологически неактивное (это характерно для большинства ЛС);
- фармакологически активное вещество на первом этапе превращается в другое фармакологически активное вещество;

Примером первого являются пролекарства. Эффективность и безопасность таких ЛС зависит не только от фармакокинетики собственно ЛС, но и от фармакокинетики их активных метаболитов. К примеру, биодоступность противовирусного ЛС валацикловира составляет 54%, в печени он превращается в ацикловир. Следует отметить, что биодоступность собственно ацикловира не превышает 20%. Высокая биодоступность валацикловира обусловлена наличием в его молекуле остатка аминокислоты валина, благодаря которому валацикловир всасывается в кишечнике путем активного транспорта с помощью транспортера олигопептидов РЕРТ1. Еще одним примером являются ингибиторы АПФ, содержащие карбоксильную группу (эналаприл, периндоприл, трандолаприл, квинаприл, спираприл, рамиприл и т.д.). Так, эналаприл всасывается при приеме внутрь на 60% и гидролизуется в печени под влиянием карбоксиэстераз до активного эналаприлата. Необходимо отметить, что эналаприлат при введении внутрь всасывается лишь на 10%.

Примером превращения на первом этапе фармакологически активного вещества в другое фармакологически активное вещество является сибазон, при приёме внутрь препарат подвергаясь биотрансформации в печени с образованием активных метаболитов – оксазепам, темазепам и нордiazепам.



В зависимости от локализации метаболических превращений лекарственных веществ в организме выделяют:

- полостной (энтеральный);
- внеклеточный (гуморальный);
- внутриклеточный метаболизм.

При пероральном назначении ЛС, важное значение приобретает полостной (энтеральный) метаболизм, осуществляющийся при участии гидролитических ферментов, секретируемых в полость ЖКТ (или в стенке тонкой кишки). Эти энзимы обладают относительной групповой специфичностью и способны гидролизовать соединения, имеющие в структуре сложноэфирные, амидные, пептидные, гликозидные связи. Эстеразы и липазы, присутствующие в кишечнике, могут принимать участие в гидролизе сложноэфирных связей, например, в молекуле ацетилсалициловой кислоты.

В ряде случаев, в ЖКТ возможно и неферментативное превращение веществ, например, гидролиз пенициллинов под действием кислоты желудочного сока. Норизодрин подвергается конъюгации в стенках кишечника.

Бактериальная флора, присутствующая в кишечнике, также играет важную роль в восстановлении некоторых ароматических азо- и нитросоединений. Ферменты типа В-глюкуронидазы, присутствующие в кишечнике, способны гидролизовать конъюгаты глюкуроновой кислоты, выделяемые в желчь. Таким образом, они высвобождают лекарственный препарат или его метаболит из конъюгата для возможной реадсорбции.

Гуморальный метаболизм лекарств осуществляется во внеклеточных жидкостях (крови, лимфе, ликворе и др.). В основном этот вид метаболизма ограничивается гидролизом ксенобиотиков под действием гидролаз, а также окислением спиртов, альдегидов, аминов под действием оксиредуктаз. Роль гуморального звена в общем объеме метаболизма невелика, однако его приходится учитывать, если гидролиз препаратов имеет значение в инактивации лекарственного средства.

Внутриклеточные метаболитические превращения ЛС происходят преимущественно в клетках печени, которая располагает для этого набором ферментных систем большой мощности и относительно невысокой специфичности. Печень анатомически расположена таким образом, что она способна захватывать и метаболизировать в основном вещества, принимаемые перорально и поступающие из портальной вены и, в меньшей степени, ксенобиотики, принимаемые парентерально. Водорастворимые соединения метаболизируются преимущественно с участием ферментов, локализованных в митохондриях и лизосомах. Липотропные соединения в основном метаболизируются с участием микросомальных монооксигеназных систем эндоплазматического ретикулума.

Наиболее важную роль в метаболизме лекарств выполняют следующие ферментные системы: оксиредуктазы, которые осуществляют окислительный метаболизм; трансферазы, которые катализируют реакции конъюгации и гидролазы, катализирующие гидролиз. Среди оксиредуктаз следует выделить систему, содержащую цитохром Р-450, функция которой – увеличение полярности молекул и облегчение вывода их почками.

Цитохром Р-450 подразделяется на семейства, подсемейства и имеет различные изоформы. Например CYP2D6 (первые три буквы (аббревиатура английского названия цитохрома Р450) означают принадлежность к суперсемейству, следующая за ним



цифра – принадлежность к семейству; затем идёт буква, означающая подсемейство, и цифра, означающая изоформу, или индивидуальный фермент).

Внутриклеточный метаболизм часто приводит к снижению фармакологической активности лекарственных препаратов (например, лидокаина, морфина, нитроглицерина). Некоторые препараты (например, лидокаин) настолько теряют свою активность, что неэффективны при пероральном применении (эффект первого прохождения).

Так как печень – основной орган, в котором протекают метаболические процессы, патология печени может привести к нарушениям активности ферментов, участвующих в биотрансформации лекарств и, как следствие, может быть причиной НПР. При циррозах печени резко угнетается детоксикационная функция печени в связи с угнетением образования конъюгатов. При этом существенно возрастает фармакодинамическая активность препаратов. Застой желчи при обтурационной желтухе приводит к угнетению цитохром Р-450 – зависимой системы, являющейся одной из основных ферментных систем, осуществляющих в организме первую стадию биотрансформации ксенобиотиков.

Существенным изменениям подвергается активность ферментов печени при сердечной недостаточности, приводящей к застою кровообращения. Это отражается на дезактивации таких препаратов, как морфин, снотворных-барбитуратов, средств для наркоза, некоторых антибиотиков.

Печёночную патологию нужно учитывать при выборе как дозы лекарственного препарата, так и сроков его применения. Заболевания печени могут повлиять на время полувыведения определенных препаратов (например, левомецетина, диазепам, гексобарбитала, изониазида, фенобарбитала, теофиллина). Однако, время полувыведения других лекарственных препаратов (хлорпромазина, фенитоина, салициловой кислоты) не изменяется. Увеличение времени полувыведения препаратов при хронических заболеваниях печени может привести к передозировке лекарственного препарата. Более подробно эти вопросы будут освещены в главе 6.

На метаболизм ЛС могут оказывать влияние также соединения, не являющиеся ферментами. Это липиды, белки, витамины, металлы. Недостаток липидов и белков в пище снижает метаболическую активность микросомальных ферментов. Дефицит белков приводит к снижению уровня микросомальных протеинов и к недостатку липидов, снижается окислительный метаболизм, что может привести к повышению токсичности лекарств. Например, при гипопротемии происходит увеличение числа побочных эффектов препаратов, связывающихся с белками плазмы крови.

Различные токсины патогенных микроорганизмов, химические соединения также могут влиять на активность ферментов метаболизма ЛС как в сторону повышения их активности (индукция), так и в сторону снижения (ингибирование). Свойствами индукторов и ингибиторов ферментов метаболизма могут обладать целый ряд ЛС, пищевые продукты, различные химические соединения, а также алкоголь. Индукция и ингибирование ферментов метаболизма ЛС лежит в основе фармакокинетического взаимодействия на уровне биотрансформации и оказывает существенное значение на развитие НПР.

Широко используемый препарат ацетаминофен (парацетамол) при метаболизме



образует конъюгаты 85-90% – глюкурониды и сульфатные метаболиты, которые легко выводятся почками (Рис.3.5).

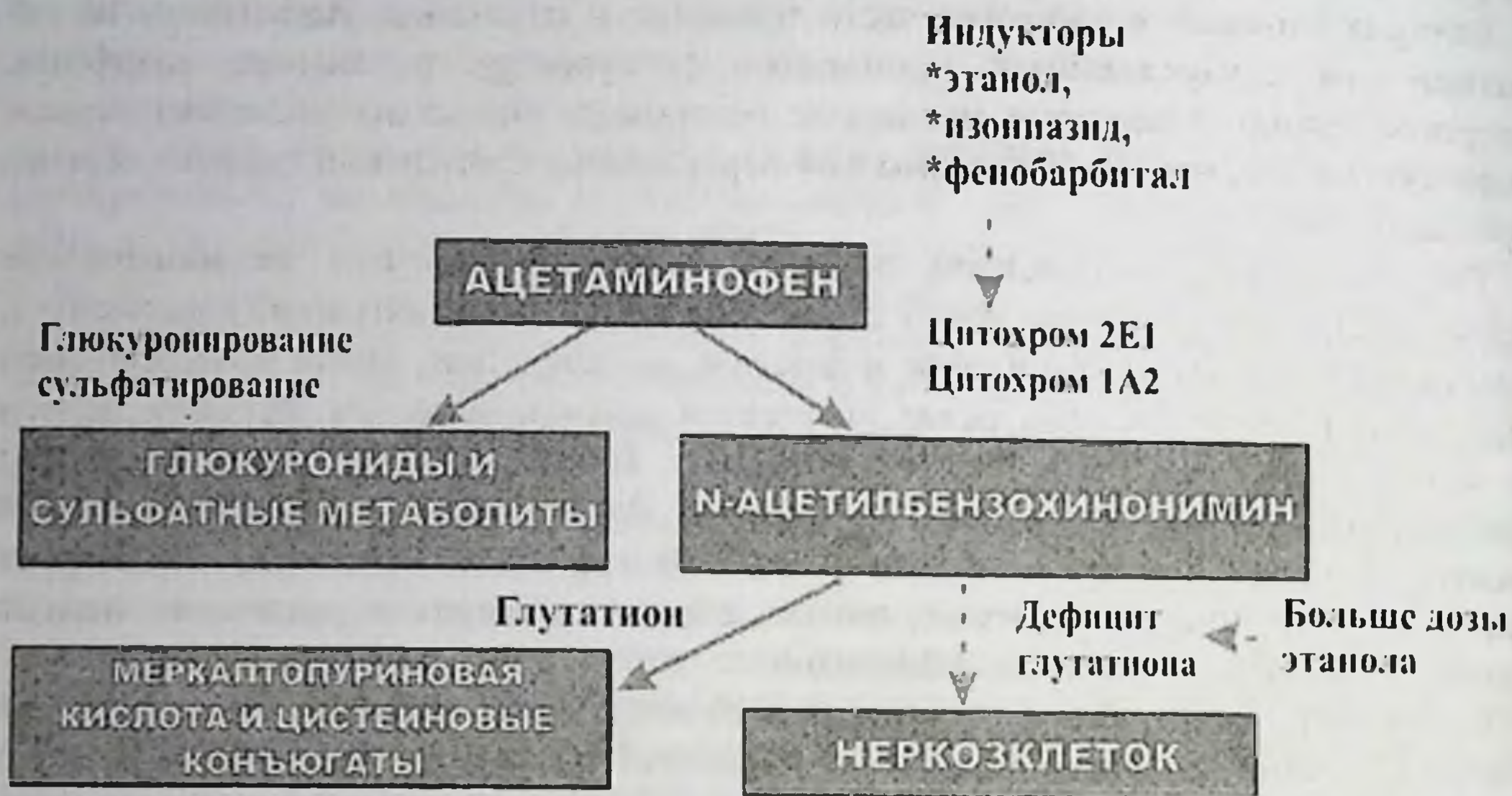


Рис. 3.5. Метаболизм ацетаминофена (парацетамол) (Кукес В.Г. 2004).

10-15% ацетаминофена подвергается окислению (CYP2E1, CYP1A2) с образованием N-ацетилбензохинонимина, который соединяясь с глутатионом, превращается в неактивное соединение. При передозировке препарата количество N-ацетилбензохинонимина также увеличивается и оказывает гепатотоксическое действие: он соединяется с нуклеофильными группами белков гепатоцитов, что приводит к некрозу ткани печени. При хроническом злоупотреблении алкоголем гепатотоксическое действие ацетаминофена усиливается (этанол вызывает индукцию CYP2E1).

Под индукцией фермента метаболизма понимают абсолютное увеличение его количества и активности вследствие воздействия определенного химического агента, и в частности ЛС. Индукция ферментов ведет к ускорению метаболизма и, как правило, к снижению фармакологической активности, а, следовательно, и эффективности ЛС, применяемых совместно с индуктором или при последующем приёме самого индуктора (фенобарбитал). Процесс индукции на субклеточном уровне сопровождается гипертрофией эндоплазматического ретикулума, в котором локализовано большинство метаболизирующих ферментов. Индукции могут подвергаться как ферменты I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома P-450), так и ферменты II фазы (УДФ-глюкуронилтрансфераза и др.). Лекарственные препараты, индуцирующие ферменты обладают некоторыми общими признаками: склонны растворяться в жирах (липофильны); служат субстратами ферментов (которые они индуцируют); у них длительный период полувыведения. Различные субстраты способны индуцировать ферменты метаболизма ЛС с неодинаковыми молекулярной массой, субстратной специфичностью, иммунохимическими и спектральными характеристиками. Кроме того, существуют значимые межиндивидуальные различия



в интенсивности индукции ферментов метаболизма: один и тот же индуктор может повышать активность фермента у различных индивидуумов в диапазоне 15-100 раз. Индукция ферментов, вызванная рифампицином и барбитуратами, может вызывать снижение фармакологической эффективности непрямым антикоагулянтам (варфарин, аценокумарол), циклоспорина, глюкокортикоидов, кетоконазола, теофиллина, хинидина, дигитоксина и верапамила, что требует коррекции режима дозирования данных ЛС в виде увеличения дозы. Особо следует подчеркнуть, что при отмене индуктора ферментов метаболизма ЛС, дозу сочетаемого ЛС следует снижать, так как происходит увеличение его концентрации в крови. Примером такого взаимодействия является комбинирование антикоагулянтов непрямого действия и фенобарбитала. Было показано, что в 14% случаев причиной кровотечений при лечении непрямыми антикоагулянтами является отмена ЛС, индуцирующих ферменты метаболизма.

**Ингибирование ферментов метаболизма лекарственных средств.** Развитие НПР в равной степени характерно как для ферментов I фазы метаболизма (изоферменты цитохрома P-450), так и ферментов II фазы (N-ацетил-трансфераза и др.). В случае ингибирования ферментов причиной развития НПР является возможное повышение концентрации в крови ЛС, являющихся субстратами ферментов и удлинению их периода полувыведения, вследствие длительной их циркуляции в организме. Некоторые ингибиторы влияют сразу на несколько изоформ ферментов метаболизма. Так, противогрибковое ЛС флюконазол в дозе 100 мг в сутки угнетает активность изофермента цитохрома P-450 2C9, а при повышении дозы препарата до 400 мг угнетается активность уже другой его изоформы - 3A4. Кроме того, чем выше доза ингибитора, тем быстрее и более выражено наступает его действие. Ингибирование вообще развивается быстрее, чем индукция, обычно его можно зарегистрировать уже через 24 часа от момента назначения ингибиторов. На скорость ингибирования активности фермента влияет также способ введения ЛС: ингибирующее действие разовьется быстрее, если ингибитор вводится внутривенно.

Своевременное выявление изменений метаболизма, способствующее определению индивидуальных реакций организма на воздействие ЛС (токсиканта), во многом зависит от ранней диагностики изменений с помощью современных методов изучения метаболизма ЛС.

Индивидуальные особенности метаболизма могут быть связаны с генетическими различиями в активности метаболических ферментов - полиморфизмом и быть причиной развития НПР. Сегодня уже неопровержимо доказана очевидная связь изменения фармакологического ответа с мутациями в генах, контролирующим синтез белков и далее фармакокинетику ЛС, приводящих к изменению их фармакологических свойств. Выяснение роли генетических факторов в чувствительности организма к лекарственным веществам является основной задачей области науки, возникшей на стыке медицинской генетики, фармакологии и клинической фармакологии — фармакогенетики.

Сегодня накопилось достаточно много фактов, доказывающих наличие причинно-следственной связи между развитием необычных реакций на лекарственные средства и генетическими изменениями ферментных систем (табл. 3.6).



## Наиболее часто встречаемые фармакогенетические заболевания

Заболевание	Ключевой белок
<b>Снижение активности ферментов или нарушение биосинтеза белка</b>	
Полиморфизм N-ацетилирования	N-ацетиламинотрансфераза
Лекарственная гемолитическая анемия	Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа
Дефицит тиопуринометилтрансферазы	Тиопуринометилтрансфераза
Болезнь Жильберта	Глюкуронозилтрансфераза
Непереносимость алкоголя	Алкогольдегидрогеназа
Акаталазия	Каталаза
Чувствительность к суксаметонию хлориду	Холинэстераза плазмы крови
Синдром Дабина-Джонса	Мультиферический транспортер для органических анионов
Некоторые нейропсихические заболевания	Серотониновые и дофаминовые рецепторы, транспортеры серотонина и дофамина
Снижение минерализации костей	Рецепторы к витамину D
Мигрень	Ca <sup>++</sup> каналы
<b>Нарушение чувствительности к лекарственной терапии</b>	
Резистентность к андрогенам	Андрогеновые рецепторы
Резистентность к эстрогенам	Эстрогеновые рецепторы
Резистентность к инсулину	Инсулиновые рецепторы
Гиперпигментация ретины	Родопсин
Резистентность к вазопрессину	Вазопрессиновые рецепторы
Злокачественная гипертермия	Ca <sup>++</sup> - связывающий белок
Генетические аномалии АПФ	АПФ плазмы крови
Резистентность к правастатину	Белок-переносчик эфиров холестерина
Резистентность к клозапину	Серотониновые 5HT <sub>2A</sub> рецепторы
Поздние дискинезии при лечении нейролептиками	Дофаминовые D <sub>2</sub> -рецепторы
Резистентность к 5-фторурацилу и метотрексату	Тимидинкиназа, дигидрофолатредуктаза
<b>Нарушение обмена микроэлементов</b>	
Болезнь Менкеса	Белок-транспортер меди
Болезнь Вильсона-Коновалова	Белок-транспортер меди
Анемия	Ферритин, трансферрин
<b>Другие заболевания неизвестной этиологии</b>	
Кортикостероидиндуцированная глаукома	Нет данных
Галотан-индуцированный гепатит	Нет данных
Хлорамфеникол-индуцированная апластическая анемия	Нет данных
Индукцированные бериллием заболевания легких	Нет данных
Синдром удлинения QT	Гены K <sup>+</sup> каналов
Нарушение толерантности к лактозе и фруктозе	Нет данных



Причём генный полиморфизм, не характерный для данной популяции, (спонтанные изменения, мутации) может закрепляться у определённого количества особей популяции и далее передаваться в последующие поколения. Мутационные aberrации в генах, контролирующих синтез белков, формирующих фармакокинетические свойства ЛС, модифицируя фармакологические свойства (эффективность) могут способствовать развитию грозных осложнений (табл.3.7).

Таблица 3.7.

**Примеры полиморфизма, ассоциированного с варьирующими ответами на ЛС**

Белок	ЛС	Полиморфизм и последствия
Цитохром P450	Варфарин	Повышенный риск кровотечения
Цитохром P450	Омепразол	Быстрый метаболизм и снижение активности при пептической язве
Дигидропиримидин-дегидрогеназа	Флуороурацил	Тяжёлое отравление флуороурацилом вследствие мутации в 5'-распознающем сайте сплайсинга
Тиопуринометилтрансфераза	Меркаптопурины	Токсичность и эффективность меркаптопурина при всех формах лейкоза
B <sub>2</sub> -адренергический рецептор (ADBR2)	Сальбутамол	Эффективность сальбутамола при бронхиальной астме
Белковый переносчик эфиров холестерина (CEPT)	Правастатин	Эффективность правастатина при атеросклерозе коронарных артерий
Стромелизин-1	Правастатин	Скорость рестеноза при атеросклерозе коронарных артерий (полиморфизм промотера)
Серотониновый рецептор (5 <sub>1</sub> -T <sub>2</sub> A)	Клоназепин	Отдалённые последствия терапии клоназепином при шизофрении
Переносчик серотонина (SHTT)	Флувоксамин	Эффективность флувоксамина при галлюциаторной депрессии (полиморфизм промотера)
Дофаминовый рецептор D <sub>3</sub> (DD3R)	Типичные нейролептики	Развитие поздней дискинезии у больных шизофренией
7-никотиновый рецептор (CHRNA7)	Ацетилхолин	Сродство к ацетилхолину и другим сходным препаратам
Калиевый канал (MiRP1)	кларитромицин	Индукцированный кларитромицином синдром удлинённого интервала Q-T на ЭКГ
Алдолин	Гидрохлортиазид	Эффективность гидрохлортиазида при лечении эссенциальной артериальной гипертензии
Рецептор активации, пролиферации пероксенсом (PPAR2)	Инсулин	Вариации чувствительности к инсулину

Наследственные дефекты ферментных систем (ферментная аномалия) называются генетическими ферментопатиями и являются причиной развития аномальной



реакции на ЛС, примером которого являются идиосинкразии. Типичный пример этого феномена - извращение физиологической функции псевдохоллинэстеразы (бутирилхолинэстеразы), гидролизующей ацetylхолин, вследствие генетического полиморфизма (выявляется примерно у одного из 1500 человек), приводящее к изменению холинэстеразной активности. Последнее приводит к замедлению скорости гидролиза некоторых миорелаксантов (напр., суксаметоний хлорид, дитилин) и удлинению времени расслабления скелетной мускулатуры, в том числе дыхательных, и развитию риска апноэ (требуется срочное использование аппарата искусственной вентиляции легких).

Известны примеры наследственной ферментопатии - недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, являющейся причиной идиосинкразии к противомаларийному средству примахину, хлорохину (к производным 8-аминохинолина), противолепрозному средству дапсону (производное сульфонов), сульфаниламидам, фуразолидону, фурадониу (производные нитрофурана), кислоте ацетилсалициловой, кислоте налидиксовой, хинину, хинидину, хлорамфениколу, когда прием препаратов у таких лиц приводит к гемолизу эритроцитов (табл.3.8).

Таблица 3.8.

**Лекарственные средства, вызывающие гемолиз эритроцитов при недостаточности Г6ФД**

ЛС, вызывающие клинически выраженный гемолиз эритроцитов		
Ацеталиид	Сульфасалазин	Хинидин
Дапсон	Сульфаниламид	Примахин
Фуразалидон	Сульфацетамид	Хиноцид
Фуралтадон	Сульфаметоксипиридазин	Кислота налидиксовая
Нитрофурантоин		
ЛС, вызывающие гемолиз эритроцитов при определённых условиях		
Фенацетин	Кислота аскорбиновая	Унитиол
Феназон	Хлорохин	Витамины К
Сульфадиазин	Мепакрин	Хлорамфеникол
Ацетилсалициловая кислота	Хинидин	Нитраты

Определённые закономерности полиморфизма генов, отражающиеся на биохимизме кинетики ЛС с последующими сложно предсказуемыми особенностями клинических проявлений и развитием НПР наблюдается у различных популяций (рас, национальностей). К примеру, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы был зарегистрирован у около 10% чернокожих мужчин и несколько меньшее количество чернокожих женщин (табл.3.9).



Таблица 3.9.

**Некоторые клинико-биохимические и генетические особенности, определяющие фармакокинетику и фармакодинамику ЛС**

Биохимическая особенность	Клинические проявления	Ключевой фермент, рецептор и другие клеточные структуры	Частота встречаемости	Лекарственные вещества
Медленное гидроксилирование дебризоквинов	При замедлении метаболизма возможно развитие токсических эффектов	CYP2D6	5-10% европейцы, 3,8% негроиды, 1% арабы, 0,9% монголоиды	Кодсин Метопролол Декстрометорфан Дебризоквин
Медленное гидроксилирование S-мефенитоина	При замедлении метаболизма возможно возрастание седативного эффекта	CYP2C	16% монголоиды, 3-5% европейцы	Диазепам
Быстрое или медленное ацетилирование изониазида	При медленном ацетилировании возможно развитие токсических эффектов	N-ацетилтрансфераза	59% жители южных районов Индии, 58,6% европейцы, 54,6% негроиды, 22% китайцы, 12% японцы, 10,5% эскимосы	Клоназепам Гидралазин Сульфаметазин Сульфасалазин
Медленный гидролиз сукцинилхолина	Нарушения дыхания	Холинэстераза плазмы крови (псевдохолинэстераза)	1 на 2500 чел. в мире 10% евреи, 7% словаки, 2,5% жителей южных районов Индии	Сукцинилхолин
Нет данных	Резистентность к антикоагулянтам	Нарушение рецепторов или фермента печени, сопровождающееся уменьшением чувствительности к витамину К	Нет данных	Варфарин
Нет данных	Гемолиз в ответ на введение ряда ЛС	Глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа	Примерно 100 млн чел. в мире чаще встречаются в районе эпидемического распространения малярийного плазмодия	Ацетанилид Нитрофураны Хлорамфеникол и др.
Нет данных	Неконтролируемое повышение температуры тела (злокачественная гипертермия), мышечная дрожь	Ca <sup>++</sup> -связывающий белок	Примерно 1 на 15000 чел., которым проводят анестезию	Мышечные миорелаксанты, большинство анестетиков



Снижение скорости метаболизма перекисей и гидроперекисей	Изъязвление десен, альвеолярная гангрена, атрофия десен, выпадение зубов	Каталаза	Описано более 100 больных в мире	Перекись водорода, спирты
Замедление скорости активации $K^+$ -каналов	Чрезмерное удлинение интервала QT	$K^+$ -каналы сердца	Нет данных	Цизаприд Дезипрамин Эритромицин Галоперидол Пентамидин Пимозид Рисперидон Тамоксифен Спарфлоксацин Терфенадин
Резистентность тканей к витамину D	Снижение минерализации костей	Рецепторы к витамину D	Нет данных	Витамин D
Медленное S-метилирование б-меркаптопуринов	При нарушении метаболизма возможно развитие тяжелых токсических осложнений, в том числе сердечной недостаточности	Тиопуриин, S-метилтрансфераза	1 из 300 чел. в мире имеет чрезвычайно низкую активность фермента или активность фермента отсутствует (50% корейцы, 50% японцы, 17% негроидов, 14% европ.)	Азатиоприн
Медленный или быстрый метаболизм пиримидинов	При снижении скорости метаболизма — развитие токсических осложнений, при повышении — резистентность к терапии	Дигидропиримидин дегидрогеназа	3% чел. в мире имеют сниженную активность фермента, менее 1 из 1000 чел. в мире имеют повышенную активность фермента	5-фторурацил

Около половины населения США имеет сниженную активность N-ацетилтрансферазы — фермента печени, участвующего в расщеплении ряда лекарств и токсинов. В результате у них метаболизм многих препаратов замедлен и концентрация их в крови повышена. Изучения полиморфизма этого фермента по ацетилированию таких препаратов, как сульфаниламиды, ПАСК, изониазид позволили подразделить популяции людей по скорости реакции ацетилирования на «медленные ацетиляторы» и «быстрые ацетиляторы». У той и другой группы пациентов могут возникать НПР: у быстрых ацетиляторов при применении изониазида большая вероятность развития камней в почках, у медленных, вследствие быстрого нарастания концентрации препарата в крови, могут возникнуть симптомы передозировки.



Низкий уровень N-ацетилтрансферазы отмечен у 60% шведов, в то время как у эскимосов Канады, напротив, уровень этого фермента высок. Поэтому этот фактор следует учитывать для выработки мер профилактики НПР при назначении препаратов, подвергающихся в организме ацетилированию.

Аналогичная закономерность выявлена и в отношении других ферментов метаболизма, приводящая к модификации эффектов препаратов различных фармакотерапевтических групп, в том числе β-адреноблокаторов, антидепрессантов, антиаритмических средств, опиоидов и др. На основании аналогичных исследований были классифицированы медленный и быстрый фенотипы метаболизма препаратов в различных этнических группах (табл. 3.10).

Метаболическая «судьба» препарата, как было уже отмечено ранее, во многом зависит от экспрессии энзимной системы P- 450 и его изоформ. Будучи главным механизмом инактивации лекарств в печени, уровень активности ферментов определяет не только скорость, с которой разрушаются лекарственные препараты, но и момент, когда система этого фермента перестает справляться с нагрузкой.

Таблица 3.10.

**Распространённость медленных и быстрых метаболизаторов в зависимости от ферментов метаболизма ЛС в различных популяциях**

Фермент метаболизма	Фенотип	Популяция (этническая группа)	Частота, %
CYP2D6	Медленные метаболизаторы	Европеоидное население США	6
		Афроамериканцы	2
		Коренное население Северной Америки	1-4
		Арабы	1
		Китайцы	0,7-1
		Европейцы	5-10
		Словаки	4
		Японцы	0
		Ганийцы	0-7,1
		Нигерийцы	0-8,1
		Египтяне	1,4
		Гренландцы	3,2%
		Жители Гонконга	20
	Быстрые метаболизаторы	Европейцы	10
		Испанцы	7
Скандинавы		1,5	
CYP2C9	Медленные метаболизаторы	Европеоидное население США	0,06
		Афроамериканцы	0,05
		Китайцы	0,026
		Европейцы	1-3
CYP2C19	Медленные метаболизаторы	Европеоидное население США	4
		Коренное население Северной Америки	23
		Европейцы	2-5
		Азиатское население	15-20



Продолжение таблицы 3.10

Дигидропиримидин дегидрогеназа	Медленные метаболизаторы	Японцы	0,01
N-ацетил трансфераза	Медленные метаболизаторы	Европеоидное население США	60
		Афроамериканцы	60
		Коренное население Северной Америки	20
		Европейцы	50-58,6
		Монголоиды	10-15
		Эскимосы	10,5
		Японцы	12
		Китайцы	22
		Индусы	59
		Московская популяция	46
Тиопурин S-метил трансфераза	Медленные метаболизаторы	Афроамериканцы	4,6
		Европейцы	3,7

Например, при низком уровне активности ферментов эффект снотворного средства рогипнола может длиться более 3 дней (у людей с нормальным уровнем активности фермента действие продолжается около 18 часов).

Таблица 3.11.

## Частота встречаемости изоформы CYP2D6

Основные аллели CYP2D6	Мутации	Изменение функции	Частота встречаемости аллели, %		
			Европеоиды	Монголоиды	Негроиды
CYP2D6*2xN	Дупликация или мульти-дупликация гена	Снижение активности фермента	1-5	0-2	2
CYP2D6*4	Нарушение сплайсинга	Неактивный фермент	12-21	1	2
CYP2D6*5	Делеция гена	Фермент не вырабатывается	2-7	6	4
CYP2D6*10	Pro34 на Ser, Ser486 на Thr	Нестабильный фермент	1-2	51	6
CYP2D6*17	Thr107 на Ile, Arg296 на Cys, Ser486 на Thr	Снижение активности фермента	0		34



Существенные различия в активности фермента отмечаются также вследствие наличия различных мутаций изоформы ферментов (в частности CYP2D6). Причём в различных популяциях населения наличие мутантных аллелей далеко не идентично, что обуславливает особенности фармакокинетических параметров (пониженная трансформация, снижение клиренса и увеличении периода полужизни ( $T_{1/2}$ ) ЛС) и, как следствие, развитие НПР (табл.3.11).

Наследственный дефект такого фермента как каталаза (участвует в метаболизме различных органических субстратов (напр. спиртов), расщепляет перекиси с образованием молекулярного кислорода) может проявляться недостаточностью фермента или отсутствием его в крови и тканях клеток (акатализация). В результате клетки и молекулы (напр. гемоглобин) подвергаются воздействию вредных перекисных соединений (как эндогенных, так и экзогенных), что может сопровождаться развитием воспалительных процессов в полости рта, дёсен, образованием язв, эрозий, шивсолярной гангрены. При злокачественном течении развивается гангрена мягких тканей лица и костей челюстей.

Изучение и выявление состояния ферментных систем, осуществляющих процессы их детоксикации важно также для противоопухолевых препаратов типа цитостатиков. Так, достаточно данных об особенностях биотрансформации вследствие наличия у отдельных лиц наследственного дефекта фермента тиопуриин S- метилтрансферазы (ТПМТ), осуществляющего катализ антагонистов пурина – меркаптопурина, тиогуанина, азатиоприна до неактивных метаболитов. В различных популяциях пациентов активность фермента довольно сильно варьирует: выявлен высокий процент лиц с низкой и очень низкой активностью, приводящий к риску опасных для жизни гематотоксических, гепатотоксических последствий нередко с летальным исходом. Предупредить эти осложнения возможно при определении генотипа пациента (ПЦР-анализ) или активности фермента ТПМТ в эритроцитах больного с последующей корректировкой дозы препаратов.

Известен генетический полиморфизм фермента дигидропиримидин дегидрогеназы, осуществляющего катализ первого этапа превращения производных пириимидина - 5-фторурацила, урацила, тимидина в неактивный метаболит. При этом возможны два полиморфных варианта фермента: со сниженной активностью и высокой каталитической силой. В первом случае характерно развитие токсической побочной реакции, во втором – развитие резистентности к данной группе цитостатиков, что также требует корректировки дозы препаратов.

Генетические изменения в активности ферментов метаболизма ЛС могут значительно сказываться на биотрансформации лекарственных средств не только при монотерапии, но и при комбинированном применении одновременно ЛС других фармакотерапевтических групп (табл.3.12; 3.13).



**Клинически значимые взаимодействия антипсихотических препаратов с другими лекарственными средствами**

Антипсихотический препарат	ЛС, принимаемые одновременно	Результат взаимодействия
Фенотиазины	α - Адреноблокаторы	Повышение вероятности токсических эффектов β-адреноблокаторов
	Наркотические анальгетики	Снижение порога токсических наркотических анальгетиков
	Трициклические антидепрессанты	Повышение вероятности токсических эффектов антидепрессантов
	Вальпроевая кислота	Токсические эффекты вальпроевой кислоты
	Циметидин	Выраженная седация
Галоперидол	Изониазид	Токсические эффекты галоперидола
	Трициклические антидепрессанты	Токсические эффекты, судороги
Клозапин	Циметидин	Токсические эффекты клозапина



**Клинически значимые взаимодействия макролидов с другими  
лекарственными средствами**

Таблица 3.13.

Антибиотики макролиды	ЛС, принимаемые одновременно	Результат взаимодействия
Эритромицин	Алкалоиды спорыньи	Увеличение концентрации алкалоидов спорыньи в крови, выраженный спазм периферических сосудов с развитием ишемии конечностей и возможностью развития гангрены
	Вальпроевая кислота	Увеличение концентрации вальпроевой кислоты, сонливости
	Силденафил	Повышение концентрации силденафила в крови, увеличение периода полу-выведения, вероятности развития токсических эффектов, существенное повышение риска развития побочных эффектов силденафила
	Заместительная гормонотерапия	Снижение клиренса эритромицина и гормонов, повышение концентрации гормонов в крови
	Метилпреднизолон	Увеличение площади под фармакологической кривой метилпреднизолона, увеличение полу-выведения препарата и пролонгирование его действия, нарушение метаболизма препарата в печени
	Циклоспорины	Нарушение метаболизма циклоспоринов в печени, снижение клиренса препаратов на 50% и более
Эритромицин Кларитромицин	Астемизол	Хинидинподобный эффект, повышение риска развития желудочковых аритмий
	Карбамазепин	Повышение концентрации карбамазепина в крови в 2-4 раза, снижение порога токсичности препарата, нарушение метаболизма препарата в печени
	Пимозид	Повышение концентрации пимозида в крови из-за нарушения метаболизма препарата в печени
	Цизаприд	Риск развития серьезных нарушений сердечного ритма, в том числе желудочковых аритмий
Эритромицин Рокситромицин	Бензодиазепины	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление их седативного эффекта
Эритромицин Джозамицин	Дигоксин	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска достижения токсических концентраций дигоксина
Эритромицин Кларитромицин Рокситромицин	Теофиллин	Увеличение концентрации теофиллина в крови на 20%, усиление токсического действия препарата на ЦНС и ЖКТ
Эритромицин Кларитромицин Джозамицин	Терфенадин	Увеличение концентрации терфенадина в крови, повышение риска развития желудочковых аритмий
Мидекамицин	Карбамазепин	Увеличение периода полувыведения карбамазепина
Джозамицин	Теофиллин	Замедление выведения теофиллина и незначительно джозамицина



Модификация фармакокинетических параметров ЛС вследствие генетических полиморфизмов ферментов метаболизма ЛС обуславливает формирование несвойственного для данного ЛС (или группы препаратов) фармакологического ответа и может провоцировать развитие тяжёлых НПР (табл. 3.14).

У разных индивидуумов генетические полиморфизмы могут быть причиной изменения скорости элиминации лекарственных препаратов из организма: для одних характерно накопление в организме и развитие токсического действия, у других настолько интенсивно протекает расщеплению (метаболизм), что их содержание в крови не может достигнуть достаточно высокого уровня, чтобы обеспечить даже терапевтический эффект (табл.3.15, 3.16).

Таблица.3.14.

**Генетические нарушения, при которых резко усиливается фармакологическое действие лекарственных средств**

Заболевание, наследуемый дефект и тип наследования	Фармакологические проявления
Недостаточность сывороточной бутирилхолинэстеразы (аутосомно-рецессивный тип)	Предельная пролонгация действия дитилина и других эфиров холлина.
Недостаточность гидроксилаз смешанного типа (аутосомно-рецессивный тип)	Пролонгация действия и усиление токсичности дифенина, фенаcetина, непрямых ангиокоагулянтов (дикумарин, неодикумарин, варфарин).
Недостаточность гипоксантин-фосфорил-бозилтрансфераз (вероятно, рецессивный тип, сцепленный с X-хромосомой)	Образование ксантиновых камней, связанное с приемом аллопуринола.
Фенилкетонурия (недостаточность фенилаланин-4-гидроксилазы, аутосомно-рецессивный тип)	Предельное усиление действия адреналина и норадреналина. Опасность адреналового шока!
Синдром Райли – Дея (семейная дисгармония, аутосомно-рецессивный тип)	Опасное усиление влияния и повышение токсичности фторогана, метоксифлурана и метахолина

Очень редко (приблизительно у одного из 20 000 человек), из-за генетического дефекта возможно развитие сильной лихорадки (злокачественная гипертермия) при применении анестезирующих (обезболивающих) средств. При этом мышцы становятся высоко чувствительными к этим препаратам и отмечается их чрезмерное напряжение. Одновременно резко усиливается сердцебиение, артериальное давление падает. Это состояние представляет угрозу для жизни пациента и требует неотложного вмешательства.



Таблица 3.15.

**Генетические нарушения, при которых действие лекарственных средств ослабляется или слабо проявляется токсичность препарата**

Заболевание, наследуемый дефект и тип наследования	Фармакогенетические последствия
Акаталазия (дефицит каталазы, аутосомно-рецессивный тип)	Нет действия перекиси водорода (не разлагается)
Нефромегальный гликогенез (недостаточность Г-6-ФД, аутосомно-рецессивный тип)	Отсутствие или резкое ослабление гипергликемического действия адреналина, глюконата, галактозы
Повышенная активность сывороточной бутирилхолинэстеразы (вариант Synthiana, аутосомно-доминантный тип)	Суксаметония хлорид и другие эфиры холина мало- или неэффективны
Недостаточность гипоксантин-фосфорибозилтрансферазы (аутосомно-рецессивный тип)	Нет фармакотерапевтического эффекта меркаптопурина и
Толерантность к препаратам группы кумарина (наследственная, аутосомно-доминантный тип)	азатропина Дикумарин, неодикумарин, варфарин ослабляют или не вызывают антикоагулянтного эффекта
Подострая некротизирующая энцефало-миелопатия, дефект пируватдегидро-геназного комплекса, лейкоцитоз и другие наследственные тиамин-зависимые заболевания (аутосомно-рецессивный тип)	Резкое снижение эффекта тиамина
Гомоцистинурия, цистатионинурия, ксантуренурия, пиридоксинзависимый судорожный синдром (аутосомно-рецессивный тип)	Значительное ослабление действия пиридоксина
Наследственная сидероахрестическая анемия (недостаточность омега-амино-левулинантсинтетазы, рецессивный тип, сцепленный с X-хромосомой)	Резкое снижение эффекта пиридоксина, препаратов железа, цианокобаламина
Метилмалонатацидемии (аутосомно-рецессивный тип)	Предельное снижение эффекта цианокобаламина
Пропионатацидемия, В-метилкротоноилглицинурия и другие наследственные нарушения обмена биотина (аутосомно-рецессивный тип)	Резкое ослабление воздействия биотина
Фосфат-диабет (доминантный тип, сцепленный с X-хромосомой), а также псевдодефицитный D-зависимый рахит; глюкозамин-фосфат-диабет, гипофос-фатазия, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу и другие наследственные нарушения обмена эргокальциферола	Препараты эргокальциферола резко утрачивают свою эффективность
Болезнь Хартнапа и другие наследственные нарушения обмена никотиновой кислоты (аутосомно-рецессивный тип)	Ослабление вплоть до отсутствия влияния никотиновой кислоты и ее амида
Нарушение обмена фолиевой кислоты (наследственные дефекты фолаторедуктазы и др., аутосомно-рецессивный тип)	Фолиевая кислота становится малоэффективной
Синдромы толерантности к гормональным препаратам (аутосомно-рецессивный тип)	Паратиреодин, кортикостероиды и другие гормоны утрачивают свою активность



**Генетические нарушения, при которых резко возрастает токсичность лекарственных средств**

Заболевание, наследуемый дефект и тип наследования	Токсикологический эффект
Синдромы дефекта в синтезе глутатиона (тип не установлен), нестабильных форм гемоглобина (Hb Zurich, Hb Torino, Hb H и др.; аутосомно-доминантный тип)	Инвертированное или атипичное действие (в виде гемолитического криза и анемии) противомаларийных (примахин, хенгамин, пентахин, акрихин, хиноцид), жаропонижающих и анальгезирующих препаратов (ацетанилид, ацетаминофен, фенацетин, ацетилсалициловая кислота, амидопирин, антипирин), сульфаниламидов, производных нитрофурана (фурацилин, фурадонин, фуразолин, фуразолидон), викасола, парааминосалициловой кислоты, левомецетина, новарсенола, бутамида, хинидина, метиленового синего и др.
Предрасположение к злокачественной гипертермии (аутосомно-доминантный тип)	Злокачественная гипертермия и прогрессирующая мышечная ригидность, вызванные фторотаном, метоксифлураном, эфиром, дитилином.
Osteogenesis imperfecta (аутосомно-доминантный тип)	Доброкачественная гипертермия, вызванная фторотаном, дитилином.
Предрасположение к апластической анемии (тип не установлен)	Апластическая анемия, вызванная левомецетином.

Следует также иметь в виду, что лекарственные средства и сами могут значительно влиять на течение генетически детерминированных заболеваний, ухудшая их течение или способствуя их обострению (табл.3.17).



Таблица 3.17.

**Патологические состояния, при которых лекарственные средства могут вызвать их обострение**

<b>Заболевание, наследуемый дефект и тип наследования</b>	<b>Провоцирующий эффект</b>
Печеночные порфирии (аутосомно-доминантный тип)	Бурное обострение заболевания, вызванное ингаляционными наркозными средствами, спиртом этиловым, барбитуратами, сульфаниламидами, антипирином, амидопирином, гризеофульфином, эстрогенами, дифенином, ноксироном, мепробаматом, пр. спорыньи.
Первичная подагра (аутосомно-доминантный тип)	Обострение патологического процесса, вызванное спиртом этиловым, хлортиазидом, фуросемидом.
Синдромы Криглера-Найяра, Жильбера, Ротора и другие наследственные конъюгированные гипербилирубинемии (аутосомно-рецессивный, доминантный тип)	Дальнейшее увеличение гипербилирубинемии и усиление желтухи, вызванные спиртом этиловым, эстрогенами и препаратами, в состав которых они входят.
Гемофилия (аутосомно-рецессивный тип)	Увеличение кровоточивости и кровоизлияния в связи с приемом ацетилсалициловой кислоты.
Болезнь Виллебранда (аутосомно-доминантный тип)	Тот же
Болезнь Гамсторпа (периодический гиперкалиемический семейный паралич, аутосомно-доминантный тип)	Провокация острых приступов калия хлоридом, наркотическими средствами.
Болезнь Вестфала (периодический гипокалиемический семейный паралич, аутосомно-рецессивный, доминантный тип)	Обострение приступов, спровоцированных инсулином, адреналином, спиртом этиловым, минералкортикостероидами (кроме альдостерона).
Наследственная метгемоглобинемия (недостаточность метгемоглобинредуктазы проявляется у гетерозигот в форме наследуемой по аутосомно-рецессивному типу метгемоглобинемии)	Метгемоглобинемия, вызванная действием солей и эфиров азотистой и азотной кислоты (натрия нитритом, амилнитритом, нитроглицерином), сульфонов, хлоратов, химиотерапевтических (сульфаниламиды, левомецетин, парааминосалициловая кислота, фурадонин, примахин, хиинин), жаропонижающих и анальгезирующих средств



Наследственная гиперлипидемия (III, IV, V типов)	Резкое повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови и обострение заболевания, вызванное введением глюкозы.
Болезнь Гентингтона (хорея прогрессирующая наследственная, аутосомно-доминантный тип)	Появление непроизвольных хоресподобных движений в связи с приемом леводопы.
Генетически детерминированная реакция глазного яблока на глюкокортикоидные средства (аутосомно-доминантный тип)	Повышение внутриглазного давления при инстилляциях растворов глюкокортикоидных средств.

Представленный обширный материал достаточно убедительно показывает насколько важно изучение причин и последствий наследственных особенностей каталитической активности ферментов, участвующих в процессах биотрансформации ЛС для оценки развития НПР. Сегодня уже известно, что около половины выявляемых НПР ЛС связаны с генетическими особенностями организма, характеризующимися как полиморфизмы и оказывающие воздействие на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС (рис.3.6). Отсюда вытекает актуальность прикладного использования возможностей фармакогенетики для изучения и прогнозирования необычного ответа организма на введённое лекарственное средство.

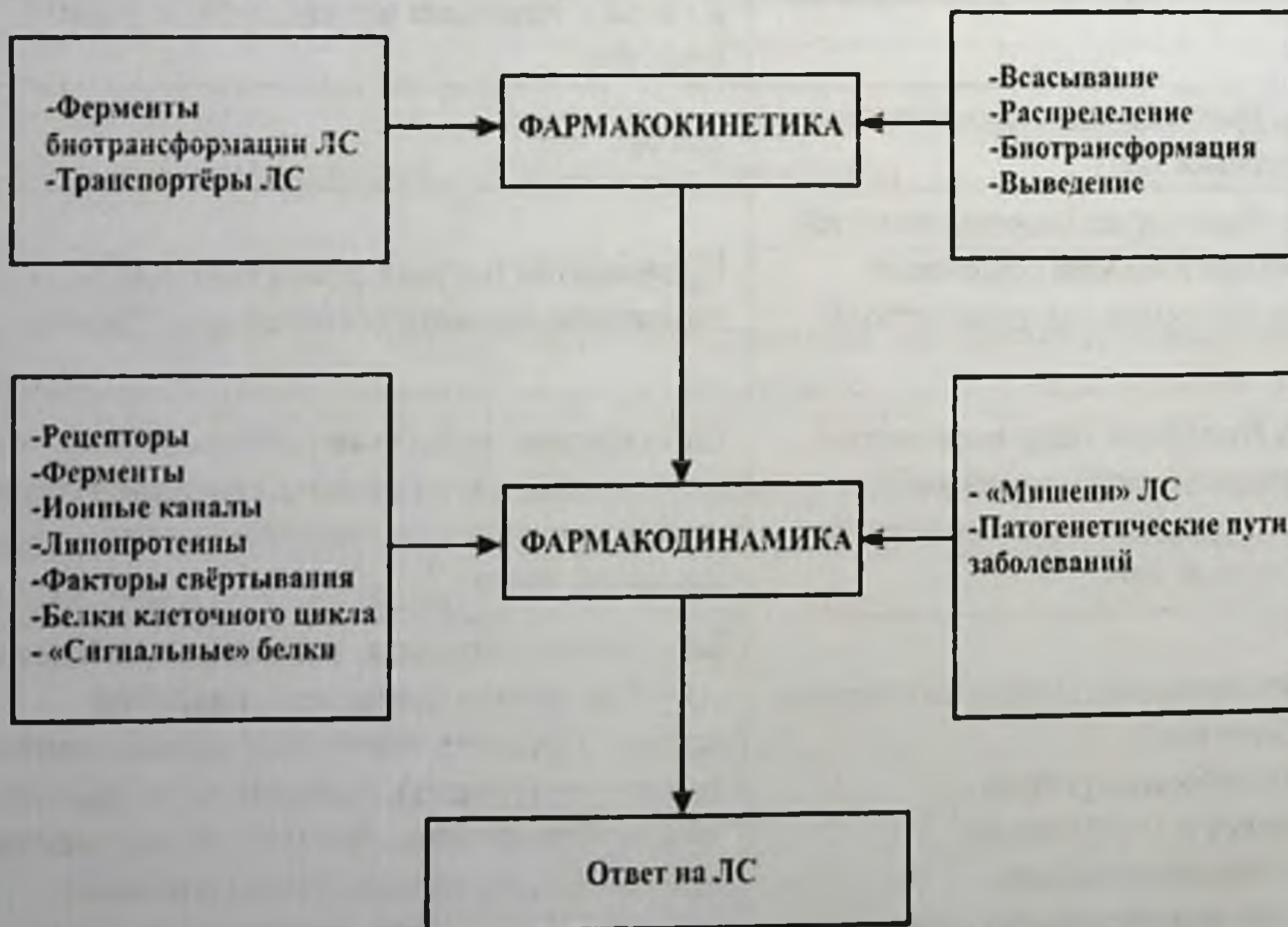


Рис.3.6. Формирование ответа на лекарственное средство.



### 3.2.2. Фармакогенетическое тестирование в прогнозировании нежелательных побочных реакций лекарственных средств

Стремительное развитие молекулярной генетики расширило возможности фармакогенетических исследований и способствовало внедрению высокочувствительных тестов, например, таких как полимеразная цепная реакция (ПЦР), позволяющих достаточно быстро выявить полиморфизм генов ферментов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС. Метод позволяет, с высокой степенью достоверности, предположить наличие риска НПР при применении данного ЛС для пациента и выбор оптимальной тактики лечения и избежать возможные осложнения. Решение этих задач является областью исследований такого раздела фармакогенетики как фармакогеномика. Фармакогенетические тесты - генотипирование и фенотипирование ферментов, позволяют установить и положительные, и отрицательные последствия применения ЛС у конкретного пациента (табл. 3.18).

Сегодня достаточно точно выявлены наследственные детерминанты, как то генетические изменения ферментных систем, а также наследственные болезни обмена веществ, определяющие необычные реакции организма на ЛС. Фармакогенетическое тестирование особенно необходимо в следующих клинических ситуациях:

- При применении ЛС с большим спектром и выраженностью нежелательных лекарственных реакций;
- При длительном применении ЛС (сердечно-сосудистые, психотропные ЛС, гормональные препараты и т.д.);
- При применении ЛС с узкой терапевтической широтой;
- При применении дорогостоящих ЛС.
- У пациентов из групп риска развития нежелательных лекарственных реакций.

Таблица 3.18.

#### Предсказательная ценность положительного и отрицательного результата некоторых фармакогенетических тестов

Лекарственное средство	Прогнозируемое изменение фармакологического эффекта	Фармакогенетический тест	PPV %	NPV %
Трициклические антидепрессанты	Артериальная гипотензия, ажитация, сонливость	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	63	80
Варфарин	Кровотечения	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2C9	16	97



Пеницилламин	Высокая эффективность при ревматоидном артрите	Выявление нулевых аллелей гена GSTM1	30	87
Изониазид	Полиневриты	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена NAT2	24	94

PPV – предсказательная ценность положительного результата;

NPV – предсказательная ценность отрицательного результата.

Использование фармакогенетических тестов, прогнозирующие неблагоприятный фармакологический ответ осуществляются 2 методами:

- метод генотипирования – «косвенный метод определения активности того или иного фермента метаболизма ЛС на основании изучения его гена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);

- метод фенотипирования – «прямой» способ определения активности фермента метаболизма ЛС по фармакокинетике его специфического субстрата («маркерного» субстрата) и его метаболита.

При этом следует иметь в виду, что использование генотипирования, позволяющего выявить мутантные аллели (для прогнозирования НПР), целесообразно при условии частоты выявляемого аллельного варианта в популяции выше 1%.

Исключение составляют случаи, когда носительство аллельного варианта чревато возможностью развития у пациента опасной для жизни НПР. Например, частота «медленных» аллельных вариантов гена TPMT составляет в популяции всего 0,3%. Однако, при применении у таких больных антибластного средства меркаптопурина возможно серьезное поражение костного мозга. В данной ситуации, тактика лечения должна быть направлена на коррекцию дозы при гетерозиготном и отмену препарата при гомозиготном носительстве.

**Генотипирование ферментов метаболизма лекарственных средств** используется когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена фермента метаболизма ЛС, называется генетическим полиморфизмом (аллельные варианты исследуемого гена называются полиморфными маркерами). Выявление и определение таких маркеров пациентов стало возможным внедрением в генную диагностику метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) и получило название генотипирования ферментов метаболизма ЛС.

Существующая выраженная индивидуальная вариабельность в скорости метаболизма ЛС связана во многом с различными наследуемыми изменениями (мутациями) в генах, кодирующих ферменты метаболизма ЛС. Эти мутации влияя на метаболизм ЛС одновременно трансформируют их фармакокинетику, в результате чего изменяется и фармакологический ответ. Такие мутации могут, передаваясь из поколения в поколение, распространяться в популяции. Методы генотипирования



позволяют прогнозировать фармакологический ответ на ЛС, а значит - повысить эффективность и безопасность применения ЛС. т.к. выявление соответствующего аллельного варианта у больного требует коррекции терапии (доза, кратность введения, путь введения, замена ЛС и т.д.).

Изучение генов ферментов метаболизма ЛС широко внедряется в клиническую практику во всех развитых странах. В настоящее время ведутся исследования по разработке и внедрению генетических микрочипов (microarray-technology), позволяющих выявлять одновременно целые серии мутантных аллелей, ответственных за изменение метаболизма ЛС. Примером ценности метода генотипирования являются фактические материалы в таблицах, приведенные в начале данной главы, где были показаны выявленные межиндивидуальные и групповые различия в скорости метаболизма ЛС, позволившие выделить группы:

- «экстенсивных» метаболизаторов (extensive metabolism, EM) - лица с «нормальной» скоростью метаболизма определенных ЛС, как правило, гомозиготы по «дикому» аллелю гена соответствующего фермента (это наибольший процент населения);

- «медленных» метаболизаторов (poor metabolism, PM) - лица со сниженной скоростью метаболизма ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по полиморфному «медленному» аллелю гена соответствующего фермента. Лекарственные средства накапливаясь в их организме в высоких концентрациях приводит к развитию выраженных НПР, вплоть до интоксикации:

- «сверхактивных» или «быстрых» метаболизаторов (ultraextensive metabolism, UM) - лица с повышенной скоростью метаболизма определенных ЛС, как правило, гомозиготы (при аутосомно-рецессивном типе наследования) или гетерозиготы (при аутосомно-доминантном типе наследования) по полиморфному «быстрому» аллелю гена соответствующего фермента. Для достижения терапевтического эффекта концентрация ЛС в крови для них должна быть выше, чем для активных метаболизаторов.

Фармакогенетический анализ, несмотря на свою достаточно высокую информативность, может быть полезен для пациента и врача и оправданным для организации службы здравоохранения страны при условии экономической доступности проведения тестирования. Основанием для целесообразности фармакогенетического анализа предложены следующие критерии (Н.В.Юргеля, В.Г.Кукеса, 2008):

- в исследовании должна быть продемонстрирована выраженная ассоциация между выявленным полиморфизмом того или иного гена и развитием нежелательной лекарственной реакции в популяции, проживающей на территории, где планируют внедрение данного теста. Если на данной территории проживает несколько этнических групп, желательно доказать эту ассоциацию в наиболее многочисленных из них на территории данного государства;



- выявляемый полиморфизм (как правило, минорный аллель) должен встречаться в проживающей в данном государстве популяции с частотой не менее 1%. По аналогии с предыдущим пунктом, желательно определить частоту изучаемого полиморфизма в наиболее многочисленных этнических группах данной территории.

- фармакогенетический тест должен обладать высокой чувствительностью, специфичностью, предсказательной ценностью положительного (PPV) и отрицательного (NPV) результатов. При низких значениях этих показателей внедрение фармакогенетического теста окажется, скорее всего экономически не оправданным. Кроме того, применение подобного фармакогенетического теста может привести к тому, что у пациента не будет использовано необходимое лекарственное средство, которое у него было бы и высокоэффективным, и безопасным, несмотря на результаты исследования;

- должен быть тщательно разработан алгоритм применения лекарственного средства в зависимости от результатов фармакогенетического теста (выбор, режим дозирования), что позволит врачу однозначно их интерпретировать;

- должны быть доказаны преимущества (повышение эффективности и безопасности фармакотерапии, а также экономическая рентабельность) применения лекарственного средства с использованием результатов фармакогенетического теста, по сравнению с традиционным подходом.

В клинических исследованиях по изучению метаболизма ЛС, для более объективной оценки характера развившегося НПР, считается полезным сочетание генотипирования с методом фенотипирования.

Субстратная специфичность определенных ферментов метаболизма ЛС позволила разработать методы их фенотипирования. Активность того или иного фермента метаболизма определяется по фармакокинетике его специфического субстрата, называемого «маркерным» субстратом, путем измерения его концентрации и концентрации его метаболита в плазме крови или в моче. На основании этих данных рассчитывается так называемый «метаболический» индекс, равный отношению концентрации ЛС к концентрации его метаболита. При этом возможны следующие варианты:

- высокие значения концентрации «маркерного» субстрата и низкие значения концентрации его метаболита в плазме крови и, соответственно, высокий метаболический индекс, говорят о снижении активности фермента метаболизма;

- низкие значения концентрации «маркерного» субстрата и высокие значения концентрации его метаболита в плазме крови, и, соответственно, низкий метаболический индекс, говорят о повышении активности фермента метаболизма;

- низкие значения концентрации «маркерного» субстрата и низкие значения концентрации его метаболита в плазме крови говорят о нарушении всасывания ЛС, «метаболический» индекс при этом не меняется.

Ранее нами было показано наличие особенностей в метаболизме ЛС в различных этнических группах. Метод фенотипирования позволил с высокой степенью достоверности выявить этот феномен в исследованиях этнических групп по распространенности у них фенотипа быстрого и медленного ацетилирования (таблица 3.19).



Таблица 3.19.

**Распространённость фенотипа быстрого и медленного ацетилирования в разных этнических группах**

Этническая группа	Быстрые ацетиляторы, %	Медленные ацетиляторы, %
Корейцы	89	
Японцы	88-89	
Китайцы	78-85	
Африканцы	43-51	
Марокканцы		5
Европейцы	32-51	30-67
Египтяне	18	80-85

Фенотипирование ферментов метаболизма в США стало инструментом экспертизы новых ЛС на предмет их возможного фармакокинетического взаимодействия с другими ЛС на уровне метаболизма. В стране уже созданы и функционируют рекомендации FDA по изучению влияния новых ЛС на активность ферментов метаболизма *in vitro* и *in vivo*, основанные на методах фенотипирования.

Тенденция внедрения фармакогенетических тестов для оптимизации фармакотерапии сегодня прослеживается в ряде медицинских центров США, Канады, Австралии, странах Западной Европы и России (3.20).

Таблица 3.20.

**Фармакогенетические тесты, используемые в клинической практике для персонализации фармакотерапии и позволяющие повысить её безопасность (Н.В.Юргель, В.Г.Кукес, 2009г.)**

Лекарственные средства	Показания к применению	Фармакогенетический тест	Врачебная тактика
Меркаптопуриин	Лимфобластный и миелобластный лейкоз	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена TPMT	При выявлении гетерозиготного носительства «медленных» аллельных вариантов показано назначение меркаптопурина в минимальной дозе 50мг/сут; при выявлении гомозиготного носительства следует воздержаться от применения препарата



Тиоридазин	Шизофрения, маниакально-депрессивный психоз	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	При выявлении «медленных» аллельных вариантов применение тиоридазина противопоказано
Трициклические антидепрессанты	Депрессии	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	При выявлении «медленных» аллельных вариантов необходимо начинать применение антидепрессантов с минимальных доз
Атомоксетин	Синдром гиперактивности и нарушения внимания у детей	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6	При выявлении «медленных» аллельных вариантов допустимо применение атомоксетина только под контролем терапевтического лекарственного мониторинга (определение концентрации препарата в плазме крови); нельзя использовать атомоксетин в комбинации с пароксетином, флуоксетином, хинидином
Варфарин	Профилактика и лечение тромбозов и тромбоэмболий	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена CYP2D6, генотипов по полиморфному маркеру G3627A гена VKORC1	Разработаны алгоритмы выбора начальной дозы варфарина в зависимости от результатов фармакогенетического теста (например, калькулятор на интернет-сайте <a href="http://www.warfarindosing.org">www.warfarindosing.org</a> )
Суксаметоний йодид (дитилин)	Миорелаксация при проведении оперативных вмешательств	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена BCHE	При выявлении «медленных» аллельных вариантов от препарата следует отказаться
Сульфасалазин	Ревматоидный артрит, неспецифический язвенный колит	Выявление «медленных» аллельных вариантов гена NAT2	При выявлении «медленных» аллельных вариантов поддерживающая доза препарата не должна превышать 1,5 г/сут



Продолжение таблицы 3.20

Карбамазепин	Эпилепсия, невралгия тройничного нерва	Выявление аллеля HLA-B1502	Во избежание развития синдрома Стивенса-Джонсона не следует применять карбамазепин у пациентов азиатского происхождения – носителей аллеля HLA-B1502
Абакавир	ВИЧ-инфекция	Выявление аллеля HLA-B5701	Во избежание серьезных нежелательных лекарственных реакций типа В не следует применять абакавир у пациентов-носителей аллеля HLA-B5701

В то же время следует признать, что в целом данные тесты на сегодняшний день применяются в клинической практике достаточно редко, так как существуют ряд проблем организационного, кадрового и экономического характера, преодоление которых ещё займёт немало времени. Тем не менее, внедрение фармакогенетических тестов – веление времени. Он позволит обеспечить выбор для каждого пациента наиболее эффективного и безопасного препарата с учётом его генотипа.

Многолетние наблюдения, проведенные В.Г. Кукесом с сотрудниками (2007), различных концентраций большого количества ЛС в плазме крови (проведение терапевтического лекарственного мониторинга, исследования биоэквивалентности ЛС, определение биодоступности ЛС и др.) показали, что для значений фармакокинетических параметров ЛС характерен большой межиндивидуальный разброс. Определение метаболического индекса показало, что этот разброс в основном связан с особенностями скорости метаболизма ЛС даже в пределах одной популяции. Он зависит от активности того или иного фермента, который, как было уже отмечено выше, является генетически детерминированной функцией. Данное обстоятельство является важным в понимании неоднозначности фармакологического ответа и развития НПР у различных пациентов при терапии идентичными дозами препарата. Это наглядно прослеживается при введении стандартной дозы и отслеживании концентрации его в крови у отдельных лиц (А.П.Викторов с соавт., 2007) (рис.3.7).





Рис.3.7. Распределение индивидов по концентрации ЛС в плазме крови после введения стандартной дозы препарата.

Изучение динамики концентрации ЛС одновременно с их метаболитами поможет определить, связано ли значительное отклонение концентрации ЛС в крови у пациента (от средних терапевтических значений) с изменениями на стадии всасывания лекарственного препарата или на стадии его метаболизма.

Модификация фармакологического эффекта после приема ЛС, может быть связано со сдвигами в активности ферментов метаболизма или функциональной активности органов и систем, также и в различное время суток. Например, в зависимости от времени суток меняется интенсивность метаболизма гексобарбитала. Исследования зависимости фармакокинетических и фармакодинамических параметров от суточного периодизма являются предметом нового направления – хронофармакологии. В зависимости от времени, наряду с активностью, существенно меняется и токсичность ЛС. Так, летальная доза фенобарбитала на животных в разное время суток колеблется от 0 до 100% (Харкевич Д.А., 2010). Исследования, посвященные выявлению зависимости фармакокинетики фармакодинамики препаратов в зависимости от времени суток имеют непосредственное прикладное значение и помогают установить наиболее оптимальный безопасный режим назначения.

### 3.2.3. Фенотипически детерминированные причины НПР

Теоретические и практические основы зависимости терапевтического эффекта ЛС от состояния организма больного достаточно хорошо известны специалистам из курса фармакологии и клинической фармакологии, но реально с влиянием этих закономерностей на развитие НПР врач сталкивается только в процессе лечебной практики. От того, насколько врач придерживается их в повседневной лечебной практике зависит не только исход лечения, но и его авторитет.



Как было показано выше, среди множества факторов, влияющих на фармакологический ответ, преобладающим является генетические особенности организма. В то же время, в развитии лекарственных осложнений следует учитывать и такие важные обстоятельства, связанные с физиологическими особенностями организма. Это такие факторы, как возраст, пол, масса тела, сопутствующая патология и ряд других моментов, связанных с условием жизни пациента (привычки, характер питания, экологические условия и др.) (рис.3.8).

**Возрастные факторы развития НПР ЛС.** Эта важное условие, отражающееся на метаболизме ЛС, лучше всего изучено у человека. Так как в клинических испытаниях препаратов обычно участвуют лица 18—45 лет, то возрастные факторы, влияющие на развитие НПР выявляются в пострегистрационный период применения ЛС или в процессе специальных исследований. Изменение с возрастом физиологических возможностей органов, участвующие в метаболизме ЛС, приводит к снижению их биодоступности. В итоге ЛС попадают в системное кровообращение у лиц пожилого возраста в гораздо большей концентрации, чем у молодых. В этой связи, во избежание возможных НПР, часто используют уменьшенные дозы ЛС.

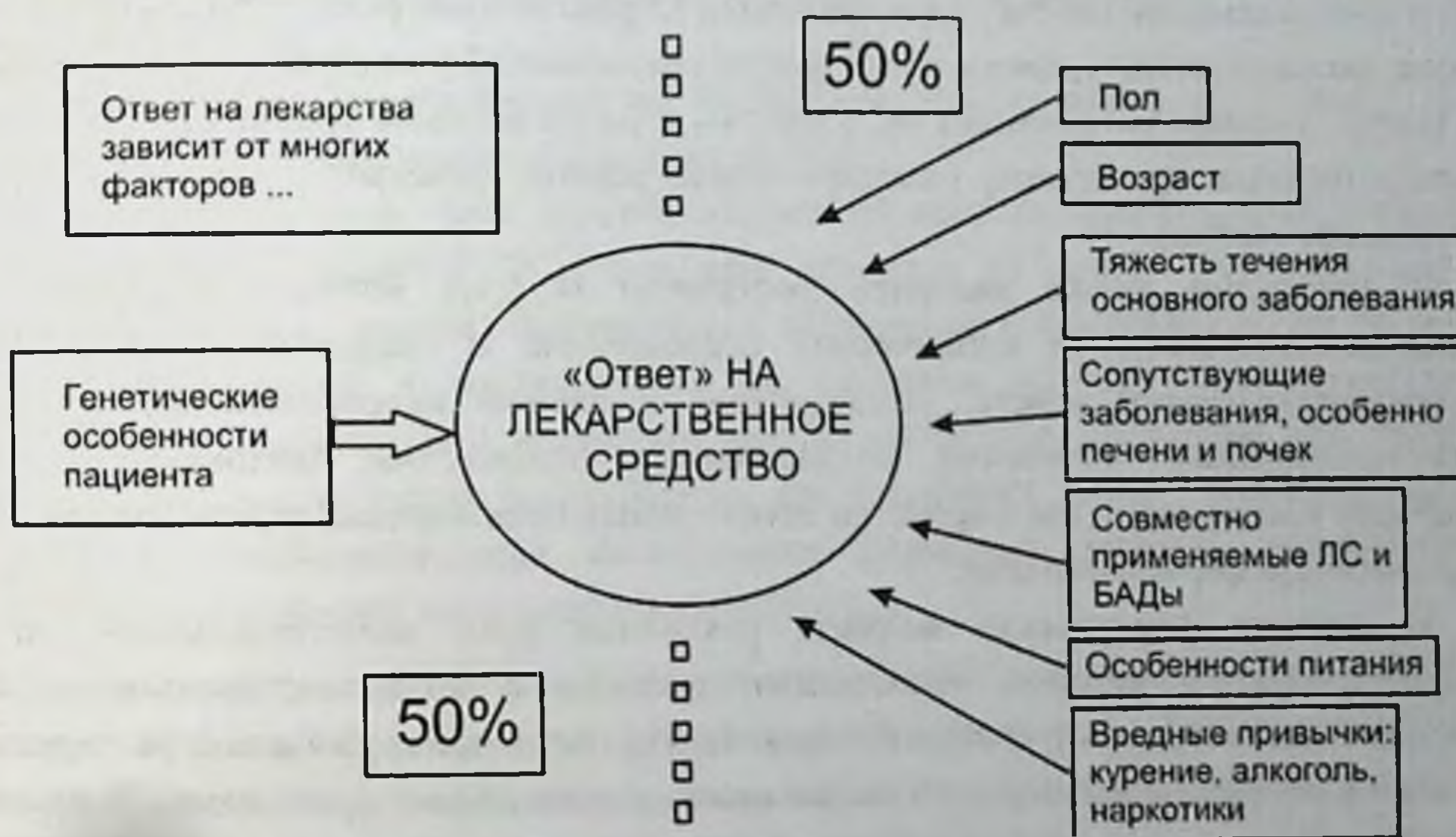


Рис. 3.8. Влияние различных факторов на фармакологический ответ при применении ЛС.

Возрастные различия метаболической активности органов можно проследить на примере имипрамина, для которого зарегистрированы следующие фармакокинетические показатели — у здоровых добровольцев младше 40 лет: CL — 950 мл/мин, t1/2 — 17 ч, Cmax — 10—20 нг/мл; у лиц старше 70 лет: CL — 570 мл/мин, t1/2 — 30 ч, C — 40—45 нг/мл. Подобные различия в метаболизме отмечены также при пероральном применении антагонистов Ca<sup>2+</sup>-каналов — производных



1,4-дигидропиридина, диазепамы, пропранолола, верапамила, лабеталола, теофиллина, амитриптилина и некоторых др. Проблема возрастных различий в фармакокинетике ЛС приобретает особую актуальность, в связи с увеличением продолжительности жизни в развитых странах с одновременным увеличением у них риска проявления нежелательных побочных эффектов.

Различия в фармакокинетике ЛС имеют место и в неонатальном возрасте, связанном с особенностями в этом возрасте метаболической функцией печени, незрелостью систем почечных канальцев, сниженным почечным кровотоком и замедлением экскреции ЛС у младенцев, что приводит к повышению концентрации в крови как самих препаратов, так и их метаболитов и развитию нежелательных эффектов.

Вопросы связи НПР ЛС с возрастными особенностями организма будут подробно обсуждены в следующей главе.

### **Половая специфичность в развитии НПР ЛС.**

Гендерные различия фармакокинетики и фармакодинамики ЛС в последнее время изучаются достаточно интенсивно. По статистическим данным частота развития НПР на различные медикаменты у женщин выше в 1,5 раза по сравнению с лицами мужского пола. Более высокий уровень лекарственных осложнений у женщин связан не только с особенностями метаболизма ЛС у них, но и более высоким уровнем потребления лекарственных препаратов, особенно психотропного действия (транквилизаторы, антидепрессанты).

В настоящее время накоплен достаточно богатый научный материал на базе доклинических и клинических исследований о гендерных особенностях фармакологического ответа. Исследования в данном направлении нужны для прогнозирования возможных лекарственных осложнений, специфичных для женщин или мужчин для выработки необходимых практических рекомендаций при организации фармакотерапии.

У женщин фертильного возраста различные фазы менструального цикла характеризуются резкими колебаниями выброса в кровь половых гормонов (эстрогенов, гестогенов), что может отражаться на состоянии клубочковой фильтрации (обычно клиренс креатинина у женщин ниже по сравнению с мужчинами). В период менопаузы у женщин повышен клиренс фенитоина, снижение клиренса эуфиллина, кофеина.

Известны гендерные особенности в кардиотоксическом действии препаратов среди различных фармакотоксикологических групп. Чаще всего эти осложнения аритмогенного характера (нередко в форме фатальных аритмий типа трепетание или мерцание желудочков), свойственные для антиаритмических, антигистаминных, антипротозойных препаратов, некоторых антибиотиков (эритромицин), более выражены у женщин. Существует предположение о наличии косвенной связи гиперчувствительности к кардиотоксическим осложнениям препаратов среди



женщин с высоким процентом у них гипотиреозидизма: низкий уровень тиреотропных гормонов обуславливает снижение активности ферментов метаболизма аритмогенов.

Ведутся интенсивные исследования сравнительной чувствительности мужчин и женщин к  $\beta$ -блокаторам, гиполипидемическим средствам. При этом отмечено, что выявленный более высокий уровень в плазме крови у женщин таких препаратов, как метапролол, пропранолол, статины не являются основанием для коррекции их доз у женщин.

Выявлена гендерная специфичность развития НПР в виде кашля при применении ингибиторов АПФ: у женщин эти побочные реакции регистрировали чаще, чем у мужчин.

Половые особенности в активности выявлены у ЛС, биотрансформация которых осуществляется при участии микросомальных ферментов цитохрома P450 и его полиморфных форм. Это блокаторы кальциевых каналов (нифедипин, верапамил), иммунодепрессанты (циклоsporин, глюкокортикоиды), кофеин, теофиллин.

Доказана более высокая биодоступность ацетилсалициловой кислоты у женщин, в то же время антиагрегантные свойства препарата более выражены у пациентов мужского пола.

Женщины более чувствительны к опиоидным анальгетикам, мужчины - к нестероидным противовоспалительным средствам.

Необходимо признать, что представленные данные о гендерспецифичности активности и безопасности ЛС, пока ещё остаются на уровне теоретических выкладок и не имеют серьёзной клинической значимости. В последнее время растёт практический интерес к исследованиям по изучению половой специфичности действия ЛС, особенно при внедрении новых препаратов: женщины всё чаще включаются в клинические исследования для внедрения новых лекарственных средств, а постмаркетинговые исследования позволяют выявить возможные особенности отдалённых негативных последствий.

**Факторы окружающей среды.** Известно, что действие отдельных лекарственных препаратов и ядов основано на ингибировании активности ферментов. При конкурентном ингибировании возникает конкуренция между молекулой субстрата и ингибитора за место в активном центре фермента. В этом случае с ферментом взаимодействует либо субстрат, либо ингибитор, образуя комплексы фермент-субстрат или фермент-ингибитор. К примеру, при поражении организма человека токсическими концентрациями веществ с высоким уровнем содержания четвертичных аммониевых оснований происходит ингибирование ацетилхолинэстеразы, катализирующую реакцию гидролиза ацетилхолина на холин и уксусную кислоту. При этом увеличивается концентрация ацетилхолина, усиливаются его эффекты или токсическое действие. Аналогичный механизм токсического действия характерен также для всех органических фосфатов. Их поражающее действие, связанное с



торможением холинэстеразы вызывает избыточную и непрерывную стимуляцию тех структур мускулов и желез и ЦНС, которые активизируются ацетилхолином, до такой степени, что дальнейшее поддержание жизни становится невозможным.

Такие токсичные химические вещества, как пестициды, оксид углерода «отравляют» ферменты, снижая их метаболизм.

Известно, что вещества, содержащиеся в табачном дыме, увеличивают активность ряда ферментов печени. Благодаря этому, курение снижает эффективность некоторых анальгезирующих средств (например, пропоксифена) и некоторых лекарств, используемых для лечения болезней легких (например, эуфиллина).

Все эти факторы, относящиеся к фенотипически детерминированным этиологическим причинам, одновременно могут расцениваться и как факторы риска НПР. Факторами риска НПР также являются беременность, неонатальным периодом развития ребёнка, состояния, связанные с взаимодействиями ЛС между собой и с пищей, наличие сопутствующей патологии органов и систем. В реальной жизненной ситуации в процессе фармакотерапии этиологические причины НПР и факторы риска часто переплетаются и сложно провести между ними чёткую границу. В то же время, учёт каждого из них важен для правильной оценки характера НПР и выработки правильной стратегии успешной фармакотерапии. Все это стало мотивом для необходимости продолжения детального обсуждения этих вопросов в следующей главе.



## ГЛАВА 4

### ФАКТОРЫ РИСКА НПР: БЕРЕМЕННОСТЬ И ВОЗРАСТ

*Что снаружи и что внутри - это еще вопрос.*

*P.Магритт.*

#### 4.1. Особенности нежелательных побочных реакций лекарственных средств при беременности и в период грудного вскармливания

Здоровье матери и ребёнка – здоровье нации. Несмотря на исключительно важную значимость объектов мать и дитя, в вопросах особенной уязвимости здоровья беременной женщины и плода при фармакотерапии осознанного научного подхода до последнего времени выработано не было. Отношение к вопросу в мире кардинально изменилось после талидомидовой трагедии, показавшей всю опасность бесконтрольного медикаментозного лечения беременных женщин. Это послужило толчком для необходимости выработки регуляторного решения в отношении проблемы безопасности применения ЛС у беременных на государственном уровне. Так, в США, в 1966г. организацией FDA был выработан первый в мире нормативный документ, обеспечивающий контроль над назначением ЛС в период беременности. Далее этому вопросу начало уделяется должное внимание и в других странах. Сегодня проблемы материнства и детства, здоровья женщин фертильного возраста и в период беременности, рождения здорового ребёнка и нормального течения неонатального периода развития, профилактики заболеваний матери и ребёнка являются приоритетными направлениями в здравоохранении большинства стран мира.

Беременность, пре- и неонатальный периоды развития ребёнка наиболее уязвимые периоды к различным негативным воздействиям и прежде всего, ксенобиотиков. Потенциально токсическое действие ЛС на плод, возможно на любом сроке беременности. В тоже время, нормальное течение беременности часто нарушается различными заболеваниями (ранние токсикозы, нефропатия, артериальная гипертензия, слабая родовая деятельность), требующие обязательного фармакологического вмешательства. Особенности морфофункциональной организации системы мать – плацента – плод – новорожденный, обязывает врача при назначении ЛС всегда учитывать фармакокинетику ксенобиотиков у этой категории пациентов, как потенциальных объектов развития НПР. В противном случае, неотвратимо пагубное действие ЛС на эту весьма хрупкую систему, примером которого является уже упомянутая выше «талидомидовая» трагедия. Но это не должно быть причиной излишней необоснованной боязни медикаментозной терапии при необходимости. При серьёзных заболеваниях у беременных, по жизненным показаниям (эпилепсия, бронхиальная астма, диабет), врач обязан проводить своевременное адекватное лечение назначением ЛС. Вопрос лишь в том, насколько квалифицированно решается вопрос соотношения пользы и риска для беременной



назначаемого ЛС.

Сегодня достаточно фундаментальных научных исследований и научной литературы, справочного материала и практических рекомендаций, посвящённых вопросам безопасности фармакотерапии у данной категории пациентов. В то же время, практика показывает, что контроль за безопасностью фармакотерапии у беременных, как со стороны практических врачей, так и самих пациенток, всё же ещё недостаточен. Особенно в вопросах прогнозирования и изучения у них НПР. Проблема осложнена ещё и тем, что к сожалению ещё имеется большой процент высокоактивных ЛС, действие которых у беременных и детей раннего детского возраста не изучено или изучено недостаточно. В такой ситуации, в инструкциях по применению препаратов должна быть всегда предупреждающая запись. Актуальность вопроса демонстрируют такие тревожные статистические данные:

- до 60-80% беременных женщин принимают ЛС по назначению врача или самостоятельно;
- от 2 до 8% новорожденных могут иметь уродства, вследствие приёма матерью ЛС в период беременности:
  - у 37,5% новорожденных, принимавших ЛС, отмечено развитие малых аномалий;
  - у до 25% женщин, принимавших ЛС, могут быть патологии в течение беременности и родов;
  - до 15% всех диагностированных беременностей завершаются потерей плода;
  - в США женщины во время беременности получают в среднем от 2 до 5 ЛС;
  - вероятность НПР возрастает при назначении 3 и более ЛС, а в период органогенеза (от 3 до 13 недели беременности) плод подвергается воздействию в среднем 4-6 ЛС.

Схожие данные показали фармакоэпидемиологические исследования более 700 пролеченных беременных за период с 2004-2007 гг. При обработке данных историй болезни было установлено, что фармакотерапия женщин приходилась в основном на период 1-21 недели беременности. Среднее количество ЛС, получаемых одной беременной составило  $2,95 \pm 0,2$ . Одновременно женщины принимали от 1 до 14 ЛС. По структуре назначенные ЛС были расположены в порядке, указанном в табл.4.1.

Как видно из таблицы, наибольший процент применяемых у беременных препаратов - это антибактериальные средства. Среди них наиболее часто использовались фторхинолоны, пенициллины, цефалоспорины, тетрациклины, аминогликозиды, макролиды, а также противогрибковые препараты. По имеющимся сведениям, многие из вышеперечисленных ЛС имеют прямые противопоказания в силу высокой токсичности на плод.



Таблица 4.1.  
Основные группы ЛС, наиболее часто принимаемые беременными

№ п/п	Группа препаратов	Случаи назначения абс (%)	Количество ЛС, назначенных одновременно
1	Антибиотики	423 (60,17)	1-6
2	НПВС	98 (13,94)	1-2
3	Средства, влияющие на ЦНС	69 (9,8)	1-3
4	Женские половые гормоны, контрацептивы	68 (9,67)	1-3
5	Системные глюкокортикостероиды	44 (6,25)	1-3
6	Вакцины	32 (4,55)	1-2
7	Антигипертензивные препараты	8 (1,13)	1-2
8	Иммунодепрессанты	2 (0,28)	1
9	Бронходилататоры, противокашлевые препараты, муколитики	28 (3,98)	1-3
10	Препараты мышьяка (вагинально)	2 (0,28)	1
11	Гипогликемические препараты	2 (0,28)	1
12	Моноклональные антитела	1 (0,14)	1
13	Прочие	277 (39,4)	1-14

При приеме ЛС в период беременности в силу морфофункциональных особенностей системы женщина-плацента-плод, НПР может наблюдаться как у матери, так и у плода вследствие изменения нижеследующих фармакологических параметров практически у всех ЛС:

- изменения всасывания препаратов вследствие замедления пассажа (продвижения) пищи;
- наличие биологического барьера – плаценты с его метаболической активностью и влиянием на трансплацентарный переход ЛС, поступающего к плоду;
- увеличение объема распределения ЛС, вследствие увеличения объема циркулирующей крови и внеклеточной жидкости;
- изменение как I, так и II фазы биотрансформации ЛС из-за возможного изменения метаболической активности печени;
- изменения скорости выведения ЛС из организма вследствие увеличения выделительной функции почек за счёт увеличения почечной гемодинамики и клубочковой фильтрации;



- особенности метаболизма ЛС в организме плода;
- одновременное применение нескольких ЛС;
- длительность фармакологического воздействия.

Мы не ставим целью подробно изложить патогенетические последствия всего комплекса воздействия этих факторов на биосистему мать-плацента-плод - это достаточно подробно описано в специальной литературе. Важно то, что всё это должно учитываться при назначении ЛС беременным.

Что же касается организма плода, то влияние ксенобиотиков на организм плода в различные периоды беременности имеет свои особенности. Любое ЛС в организме плода, взаимодействуя с определёнными рецепторами или другими активными центрами клеток или тканей, проявляя свой специфический эффект и/или одновременно возможное нежелательное (токсическое) действие. (табл.4.2).

Таблица 4.2.

**Примеры особенности метаболизма некоторых ЛС у плода**

Лекарственные средства	Особенности метаболизма
Амидопирин, Аминазин, Этилморфин	N-метилирование
Гексобарбитал, Этилморфин	Гидроксилирование
Дезметилимипрамин	Ароматическое гидроксилирование
Диазепам	Окисление
Карбамазепин	Эпоксидирование
Левомецетин	Конъюгация с глюкуроновой кислотой
Салицилаты	Конъюгация с глицином
Эстрогены	Конъюгация с серной кислотой

Считается, что наиболее опасен для эмбриона период закладки органов (1 триместр), когда токсическое действие проявляется, как было уже указано в главе 2 (табл. 2.4; 2.5) в форме:

- эмбриотоксичности (первые 2-3 недели) - гибель плода или образование пороков развития; чем меньше внутриутробный срок развития плода, тем более выражено эмбриотоксическое действие фармакологического препарата;
- тератогенности (3-13 недели) - развитие уродства и пороков;
- фетотоксичности (негативное влияние на зрелый плод в более поздние сроки беременности), что может привести к перинатальной патологии - влиять на рост и функциональное развитие плода, оказывать токсическое влияние на плод, психическое и физическое состояние новорожденного (табл.4.3).



Таблица 4.3.

## Примеры ЛС, оказывающих значительное негативное влияние на плод

ЛС	Периоды беременности (триместры)	Аномалии органов и систем
Алкалоиды спорыньи	Все	Вазомоторный ринит, нарушение дыхания
Аминогликозиды	Все	Токсичность в отношении восьмой пары черепно-мозговых нервов
Аминоптерин	Первый	Множественные тяжёлые аномалии
Амфетамины	Все	Кистозные поражения коры головного мозга, задержка умственного развития
Андрогены	Второй и третий	Появление мужских признаков (маскулинизация) у женщины
Барбитураты	Все	Хроническое применение может привести к неонатальной зависимости
Бисульфан	Все	Различные врождённые уродства, рождение плода с низкой массой
Вакцины, живые вирусы	Все	Риск инфицирования плода ослабленным вирусом
Варфарин	Первый, третий	Гипоплазия седла носа, хондродисплазия Риск кровотечения. Прекратить использование за месяц до родов
Вальпроевая кислота	Все	Врождённые аномалии, особенно spina bifida
Диазепам	Все	Хроническое применение может привести к неонатальной зависимости
Дисульфирам	Первый	Уродства нижних конечностей. VACTERL синдром (Vertebral anomalies)
Диэтилстилбестрол	Все	Аденоз влагалища, клеточная аденокарцинома влагалища
Изотретиноин	Все	Высокий риск врождённых аномалий
Ингибиторы АПФ	Все, особенно второй, третий	Поражение почек
Йодиды	Все	Врождённый зоб, гипотиреозидизм
Кломипрамин	Третий	Неонатальная летаргия, гипотония, цианоз, гипотермия
Кортизон	Первый	Повышенный риск расщеплённого нёба
Лигий	Первый	Сердечно-сосудистые дефекты



Метадион	Все	Хроническое применение может привести к неонатальной зависимости
Метилтиоурацил	Все	Гипотиреонизм
Метотрексат	Первый	Множественные врожденные уродства
Метронидазол	Первый	Возможно мутаген (по исследованиям на животных)
Морфин, опиаты	Все	Неонатальная смерть, абстинентный синдром
Нитрофураны	Все	Гемолиз
Гестагены, андрогены	Все	Маскулинизация женских особей
Пеницилламин	Первый	Cutis laxa, другие врожденные уродства
Прогестины	Все	Нарушения развития половых органов, дефекты сердца и сосудов
Пропилтиоурацил	Все	Врожденный зуб
Салицилаты (большие дозы)	Все	Неонатальное кровотечение
Тамоксифен	Все	Высокий риск спонтанного аборта или поражения плода
Тетрациклин	Все	Обесцвечивание и дефекты зубов, нарушенный рост костей
Триметадион	Все	Множественные врожденные аномалии
Трициклические антидепрессанты	Первый	Сообщения о врожденных аномалиях (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин)
Фенитоин	Все	Расщепление губ и неба
Фенциклидин	Все	Изменения при неврологическом обследовании, слабо выраженный сосательный рефлекс и плохой аппетит
Хлорамбуцил	Все	Аномалии мочеполового тракта
Хлорамфеникол	Третий	Повышенный риск синдрома серого младенца
Хлорпропамид	Все	Пролонгированная симптоматическая неонатальная гипогликемия
Циклофосфамид	Первый	Различные врожденные уродства
Цитарабин	Первый, второй	Различные врожденные аномалии
Этанол	Все	Высокий риск фетального алкогольного синдрома
Этрегинат	Все	Высокий риск множественных врожденных уродств



В период приема ЛС перед родами или во время родов также возможны ННР в виде ненормального их течения или даже нарушения нормальных физиологических функций плода (табл.4.4).

Токсическое действие ЛС на плод зависит также от состояния организма беременной, её режима питания (особенно наличие важнейших витаминов), вредных привычек (алкоголь, никотин), экологических факторов (профессиональные вредности, тяжёлые бытовые условия), сопутствующих заболеваний, режима дозирования и длительности фармакотерапии, полипрагмазии, уровня проницаемости плаценты и т.д. Последний очень важен, т.к. не все лекарственные средства имеют свойство трансплацентарного перехода, что в основном характерно для липофильных препаратов, таких как снотворные (барбитураты и другие производные), психотропные средства (нейролептики, транквилизаторы), опиоиды, этанол и др.

Таблица 4.4.

#### Нежелательные реакции плода на применение ЛС во время родов

Фармакологическая группа	Лекарственные средства	Нежелательное действие
Средства для наркоза	Этаминал-натрий Тиопентал-натрий Кетамин Пропаирид Пропофол Фторотан Закись азота Метоксифлуран (не рекомендуется при преждевременных родах) Трихлорэтилен	При назначении в дозе более 4-8 мг/кг – наркотическая депрессия В дозе более 2 мг/кг – наркотическая депрессия Гипотензия, ацидоз Неонатальная депрессия Угнетение ЦНС При длительной ингаляции – диффузная гипоксия новорожденного Угнетение ЦНС плода Угнетение ЦНС плода
Миорелаксанты	Тубокурарин	Нарушение нейромышечной передачи у новорожденного
Местные анестетики	Лидокаин	Брадикардия, ацидоз, гипоксия, повышение мышечного тонуса, нарушение рефлексов
Наркотические анальгетики	Промедол (в высоких дозах) Динидолор Пенгазоцин Фентанил	Угнетающее действие на дыхательный центр новорожденного Угнетение дыхания Угнетение дыхания и адаптации ССС к внеутробной жизни Угнетение дыхания плода и матери



Ганглиоблокаторы	Бензогексоний, Пентамин	Парез кишечника, в тяжёлых случаях-гиподинамическая кишечная непроходимость
Транквилизаторы	Диазепам	При больших дозах и повторных введениях – угнетение ЦНС, дыхания, ацидоз, риск аспирации, мышечная гипотония, гипотермия, усиление желтухи
В-блокаторы	Пропранолол Талинолол Надолол и др.	Брадикардия, гипотензия, гипогликемия, угнетение дыхания
Токомиметики	Оксигоцин	Гипербилирубинемия
Гипотензивные средства	Сульфат магния	Гипотензия, угнетение дыхания и рефлексов

Систематический прием родителями алкоголя до зачатия проявляется тератогенным действием на генетический аппарат половых клеток обеих родителей, возможностью хромосомных aberrаций и мутаций. Это связано с чрезвычайно низкой мощностью у плода ферментных систем обезвреживания алкоголя, этанол в большой концентрации накапливается в организме плода (до 50% от количества, употреблённого матерью). Негативное действие этанола на плод связано также с его эмбрио- и фетотоксическим действиями. Этанол является нейротропным ядом, влияющим на нейроэндокринную систему, характеризующимся психической отсталостью и микроэнцефалией, нарушением закладки сосудистой системы - пороками развития сердца, сосудов, отсутствием одного из сосудов пуповины, пороками развития мочеполовой системы, гипотрофией плода.

Опасен этанол и при применении беременной перед родами: токсическое действие на плод способствует развитию депрессии ЦНС, угнетению дыхательной и сердечно-сосудистой систем.

Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA) США, основываясь на многочисленные исследования, проведенные на животных и людях, посвященные эмбриотоксическому, тератогенному и фетотоксическому действию ЛС предложила учёт соотношения пользы и риска, а также степени тяжести негативных воздействий препаратов на плод. На основе оценки этих рисков разработала рекомендации по распределению ЛС на категории:

- **Категория А.** ЛС, у которых не было выявлено тератогенных свойств в эксперименте и в контролируемых исследованиях на людях. Вероятность повреждения плода при использовании этих препаратов маловероятна, но полностью исключить риск нельзя. В связи с этим, применение лекарственных средств этой категории у беременных показано при обосновании их необходимости.

- **Категория В.** ЛС с невыявленной тератогенностью в эксперименте, однако, в контролируемых исследованиях на беременных этот вопрос не изучался. В эту категорию попадают также лекарства, при использовании которых в эксперименте наблюдали неблагоприятное влияние на плод, но эти данные не подтверждались



в специально проведенных исследованиях на женщинах, применявших данный препарат в первый триместр (нет доказательств риска и в поздние сроки) беременности.

- **Категория С.** ЛС с выявленными неблагоприятными действиями на плод в исследованиях на животных, но адекватного изучения этих препаратов в клинических условиях не проводилось. Сюда же входят препараты, не прошедшие тестирования ни в эксперименте, ни в клинике.

- **Категория D.** ЛС, обладающие тератогенными свойствами.

Предпочтение в определённых клинических случаях рекомендуется отдавать другим препаратам со сходным фармакологическим действием. Только в редких случаях, при чрезвычайных обстоятельствах, препараты этой категории могут быть назначены беременным. При этом женщина должна быть информирована о возможных последствиях для плода.

- **Категория X.** ЛС с доказанной тератогенностью, при использовании в клинических условиях. Эти медикаменты противопоказаны для применения в период беременности (табл.4.5). Приложение 5 (стр. 309).

Аналогичные исследования были проведены и в других странах (Австралия, Швеция), на основании которых ЛС по степени риска негативных действий на плод также были распределены на группы. Эти группы, хотя во многом идентичны, но всё же имеют свои особенности.

По классификации, принятой в Австралии и Швеции, группа В дополнительно разделена на подгруппы В<sub>1</sub>, В<sub>2</sub>, В<sub>3</sub>, позволяющие более детально охарактеризовать проведенные исследования (в основном на животных), с целью принятия обоснованных и безопасных решений при назначении ЛС беременным пациентам.

По мнению специалистов, в американской классификации большее значение придается факторам риска повреждения плода, тогда, как такому важному фактору, как доза препарата, внимания уделено меньше.

Таблица 4.5.

**Лекарственные средства, применение которых противопоказано в период беременности (категория X)**

Препараты	Осложнения
Аминоптерин	Множественные аномалии, постнатальная задержка развития плода, аномалии черепно-лицевого отдела, смерть плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахен, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Диэтил- тилбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косолопость
Эрготамин	Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов



Продолжение таблицы 4.5

Газовые анестетики (галотан)	Спонтанные аборты
Иод <sup>131</sup>	Кретинизм, гипотериоз
Метилтестостерон	Мускулинизация женского плода
Прогестины	Мускулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врождённая глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и ЖКТ
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды-аналоги витамина А (изотретиноин-роаккутан, этретинат, тигазон, ацетретин)	Аномалии конечностей, черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

Известно, что отдельные препараты (витамин А) приобретают свойство тератогенеза, именно, с возрастанием дозы. Обращает на себя внимание то, что подходы в оценке негативного действия на плод одних и тех же препаратов у специалистов в различных странах далеко неоднозначно табл.4.6.

К сожалению, это разночтение в определении токсического действия ЛС при беременности создаёт определённые трудности и создает почву для вероятности назначения беременными препаратов с высоким риском токсического действия. Так, во Франции 99% беременным женщинам выписывается минимум 1 препарат, из них 1,6% женщин принимают один и более препарат группы X. В Швеции 35% беременных принимают один и более препаратов, относящихся по шведской классификации к высокой категории риска.

Таблица 4.6.

Различия в соотношении ЛС к категориям риска для плода по классификациям, принятым в различных странах

Лекарственные средства	Классификация, страны		
	США	Австралии	Швеции
Эстрадиол	X	B <sub>1</sub>	B <sub>2</sub>
Пероральные контрацептивы	X	B <sub>3</sub>	B <sub>1</sub>



Продолжение таблицы 4.6

Кломифен	X	B <sub>3</sub>	B <sub>3</sub>
Триазолам	X	C	C
Мизопростол	X	X	C
Норэтистерон	X	D	D
Эtretинат	X	X	D
Даназол	X	D	D

Следует помнить о тревожных данных возможного сочетания тератогенного эффекта ЛС, с вариантами различных эмбриотоксических проявлений в развитии плода (4.7). Такие осложнения особенно характерны для препаратов группы X (препараты с высоким риском для плода), применение которых рекомендуется только тогда, когда женщина не планирует беременность при условии обеспечения надёжной контрацепции (табл.4.8).

На основании исследований ведущих российских учёных, Министерством здравоохранения России в 2000 г составлено руководство для врачей (формуляр), где отражены риски тератогенных и эмбриотоксических действий ЛС на плод (табл.4.9-4.11). В приложении 6 приведены фармакотерапевтические группы ЛС, имеющие риск пороков развития плода.

Таблица 4.7.

**Лекарственные средства, обладающие тератогенным и эмбриотоксическим действием**

Фарм группа	Лекарство	Последствия для плода и новорожденных
Антибиотики	Стрептомицин	Ототоксичность
	Тетрациклин	Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
	Имипрамин	Нарушение со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром
	Нортриптилин	Неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертония, тремор, задержка мочи



Для лечения маний	Литий	Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз
НПВС	Аспирин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии
	Индометацин	Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода
	Индометацин	Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть плода
	Колхицин	Спонтанные аборт, трисомия
Антикоагулянты	Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Гипотензивные	Хлоротиазид	Холестаз, панкреатит
	Резерпин	Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
Противосудорожные	Фенобарбитал	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия
	Фенитоин	Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения
	Вальпроат натрия	Расщелина позвоночника
	Этосуксимид	Монголоидная внешность, короткая шея, задержка развития, дермоидная фистула
Противомалярийные	Хлорохин	Ототоксичность
Противоопухолесные	Азатиоприн	Стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез
	Бусульфан	Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы
	Хлорамбуцил	Нарушение функции почек
	5-фторурацил	Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела
	Меркаптопурин	Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела



Продолжение таблицы 4.7

	Метотрексат	Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборт, задержка послеродового развития
	Винкристин	Маленький плод, неправильное положение плода
Антитиреоидные	Метимазол	Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
Гипогликемические	Хлорпропамид	Частые пороки развития, гипогликемия
Анксиолитики	Хлордиазепоксид Диазепам Мепробамат	Депрессия, синдром абстиненции, гипервозбудимость. Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей Врожденные дефекты сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы
Витамины	Витамин А (более 10.000 МЕ в сутки)	Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.

Таблица 4.8.

Препараты категории X, применение которых допускается только при условии обеспечения надежной контрацепции

Лекарственные средства	Время начала приема контрацептивов (за 1 месяц до начала приема ЛС)	Продолжительность контрацепции после прекращения приема ЛС	Два вида контрацепции
Изоtretinoин	+	+ 1 месяц	+
Лефлюномил (арава)	+		
Диклофенак мизопростол (артротек)	+		
Рибавирин и интерферон- $\alpha$ -2 $\beta$		+ 6 месяцев	
Ацитретин	+	+ 3 года	+
Бексаротен (тартретин гель)	+	+ 1 месяц	+



Продолжение таблицы 4.8

Бексаротен (тариретин капсулы)	+	+	+
Тазаротен (тазорак гель)			+
Талидомид (таломид)	+	+	+
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)	+ 12 недель		

+ - ЛС, в инструкции по применению которых имеется необходимая информация.

Таблица 4.9.

## Лекарственные средства с умеренной степенью риска для плода\*

Препараты	Возможное действие
Амиодарон	Возможен риск развития зоба у новорожденных
$\beta$ -адреноблокаторы (пропранолол, атенолол) и др.	Вызывают брадикардию и гипогликемию у новорожденного, гипотрофию плода. Снижают сердечный выброс у матери, что может привести к уменьшению размеров плаценты. В случае необходимости назначения $\beta$ -адреноблокаторов предпочтительнее селективные (атенолол), плохо растворимые в жирах.
Пенициллины, цефалоспорины I, II поколения **, макролиды (эритромицин, олеандомицин)	Тератогенное и эмбриотоксическое действие не оказывают, возможно алергизирующее действие.
Нитроглицерин, празозин, $\alpha$ -метилдофа (допегит, альдомет), клофелин, $\beta$ -адреноблокаторы	В малых дозах мало опасны для плода
Метронидазол, триметоприм	Эмбриотоксическое действие
Ганглиоблокаторы	Способны привести к внутриутробному завороту кишок, атонии мочевого пузыря у новорожденного, антенатальной гибели плода.
Сульфаниламидные препараты	Тератогенное действие, гемолиз эритроцитов, гипербилирубинемия, желтуха новорожденных, метгемоглобинемия, дефекты развития нервной и сердечно-сосудистой системы.
Сульфонилмочевинны производные	Вызывают гипогликемию у новорожденных, прием следует прекратить не менее чем за 2 суток до родов.



Продолжение таблицы 4.9

Диуретики: тиазидовые (гипотиазид, гидрохлоротиазид и др.)	Проникают через плацентарный барьер и могут вызывать тромбоцитопению, гемолиз эритроцитов, гипогликемию и гипокалиемию с алкалозом у плода.
Верошпирон, диакارب	Способствуют формированию пороков рук.
Фуросемид, урегит	В I триместре могут повредить орган слуха, при длительном применении в больших дозах вызвать лейкопению, агранулоцитоз, нарушение электролитного баланса.
Симпатолитики (резерпин, раунатин, нубарин)	При приеме в последние недели беременности у новорожденного возможны набухание слизистых оболочек дыхательных путей, нарушение акта сосания и глотания, сонливость и депрессия. Нежелательны в последние недели перед родами.
Транквилизаторы бензодиазепинового ряда (диазепам, седуксен)	Вызывают расщепление губы и неба у плода, дефекты ЦНС, аномалии конечностей, ядерную желтуху, у новорожденных апноэ, гипотермию, гипотонию, длительное применение их беременной ведет к неонатальной зависимости, возможен синдром отмены у новорожденных.
Антагонисты кальция	При лечении верапамилем в первые 6 мес. беременности возможно развитие пороков сердца. Дилтиазем и некоторые дигидропиридины оказывают тератогенное действие в эксперименте. Прием перед родами может ослабить родовую деятельность.
Противогистаминные средства (димедрол, супрастин, пипольфен)	Тератогенное действие (полидактилия, деформация стоп, гипоплазия легких, почек, мочевого пузыря). Генерализованный тремор, понос. Явление абстиненции у новорожденных (беспокойство, повышенная возбудимость). Принимать только в случае острой клинической необходимости.

\*применение препаратов возможно по показаниям и в минимальных дозировках, особенно у юных и стареющих женщин, при патологии печени и почек (если польза превышает потенциальный риск).

\*\*На 1-3 месяце беременности, при необходимости, назначают пенициллины, цефалоспорины I и II поколений (цефалоспорины III и IV поколения без острой необходимости назначать не следует, так как эмбриотоксическое и тератогенное действие не изучено), эритромицин и другие макролиды, линкомицин, фузидин. На 4-8 месяце беременности – пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидин, сульфаниламиды, котримоксазол, нитрофураны, невидграмон. На последних неделях беременности – пенициллины, цефалоспорины, линкомицин, фузидин.



## Лекарственные средства с выраженной степенью риска\*

Препараты	Возможное действие препаратов
Алкоголь	Возможны пороки развития, функциональные нарушения и повреждения органов, нарушение роста («алкогольный синдром плода»). При злоупотреблении алкоголем беременной у новорожденного возможно развитие синдрома отмены.
Анальгетики наркотические (морфин, омнопон, кодеин, промедол и фентанил)	Вызывают расщепление твердого неба, пороки сердца и ЦНС, абстинентный синдром у новорожденных, угнетение дыхательного центра новорожденного, гипоксию вследствие угнетения внешнего дыхания.
Аминоглутетимид С	Нарушение развития половой сферы у плода.
Аминогликозиды: стрептомицин**, меньше у гентамицина, амикацина, тобрамицина	Ототоксическое и нефротоксическое действие у 2-5%. Различные нарушения в строении костей скелета, «серый коллапс».
Анальгин, бутадиион, фенацетин, амидоширин	Полидактилия, заращение ануса у плода, образование метгемоглобина, агранулоцитоз, появление пурпуры.
Антикоагулянты непрямого действия (фенилин, синкумар, неодикумарин, варфарин и др.)****	Вызывают седловидную гипоплазию или/и деформацию носа, anomalies глаз, атрофию зрительного нерва, стеноз хоан, почечную деструкцию эпифизов костей, брахидактилию, умственную отсталость. При назначении незадолго до родов у новорожденных возможны геморрагии, провоцируют кровоточивость в послеродовом периоде (у новорожденных). При угрозе тром-бозмболитических осложнений назначают со II триместра беременности и по возможности короткими курсами.
Анаболические стероиды (метандростенолон, феноболин, ретаболил и др.), андрогены (тестостерона пропионат, тетрастерон), даназол – антигонадотропный гормон с андрогенной активностью	Маскулинизация плода женского пола.
Антидепрессанты (имипрамин, амитриптилин, нортриптилин и др.)	Пороки развития конечностей, врожденные пороки сердца, нарушения со стороны органов дыхания, неонатальный дистресс-синдром. После рождения у ребенка отмечаются угнетение дыхания, ацидоз, повышенная возбудимость, спазмы, судороги, тахикардия. Поэтому антидепрессанты следует назначать только в крайних случаях при истинной депрессии и не отменять внезапно.
Антитиреоидные препараты: мерказолил, карбимазол, метамизол, метилтиоурацил, йодиды	Врожденный зоб, гипотиреозидизм, в последующем отставание в умственном развитии. Возможна аплазия кожи у новорожденных.
Барбитураты (барбитал, фенобарбитал), противосудорожные (противоэпилептические) препараты (дифенин, фенитоин, триметидин, карбамазепин)	Гипоплазия конечностей, задержка внутриутробного развития, пороки сердца, ЦНС, широко расставленные глаза, низко расположенные уши, куполообразное небо, нарушение строения лицевого черепа, редкие молочные зубы, неонатальные кровотечения, anomalies сердца и половых органов, отсутствие ногтей.



Продолжение таблицы 4.10.

Глюкокортикоиды (преднизолон и его аналоги), АКТГ	Возможно расщепление твердого неба***, задержка внутриутробного развития плода, катаракта, атрофия коры надпочечников, гипогликемия, надпочечниковые кризы при рождении, гемоллиз, умственная отсталость.
Индометацин, ибупрофен, напросин	Могут способствовать преждевременному закрытию артериального протока, что ведет к стойкой легочной гипертензии, перенашиванию беременности, замедлению роста плода.
ИАПФ (капотен, эналаприл и др.)	Являются тератогенами, способствуют мертворождению и ранней постнатальной смертности, возможны дефекты черепа, негативно влияют на функцию печени.
Левомецетин**	Лейкопения, агранулоцитоз, гипопластическая анемия, тромбоцитопения, цианоз, рвота, нарушение дыхания, гипотермия, острое поражение легких. Смертность достигает 40%
Метиндол	Задержка развития плода, лейкопения, анемия.
Нейролептики (в большей мере фенотиазины)	Пороки развития сердечно-сосудистой системы, гепатотоксическое действие, ретинопатии, у новорожденного возможен экстрапиримидный синдром с гипертензией, усиленным опистотонусом.
НПВС (ацетилсалициловая кислота, вольтарен и др.)	Пороки сердца, диафрагмальная грыжа. Внутриутробная гипотрофия плода, снижение агрегации тромбоцитов и риск геморрагии. Внутричерепные кровоизлияния. Перенашивание беременности. Преждевременное заращение артериального протока. Стойкая легочная гипертензия.
Противопаразитарные, противомаларийные средства – аминохинолоны (делагил, плаквенил, хинин, хлорохин, хлоридин)	Потеря слуха, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, задержка психического развития.
Стрептокиназа, урокиназа	Возможны преждевременная отслойка плаценты в первые 18 нед. беременности, геморрагии у плода
Статины	Возможны врожденные аномалии, задержка развития плода.
Тетрациклины, рифампицин**	Нарушение развития скелета плода и зубной ткани, окрашивание ее в желтый цвет, катаракты. На поздних сроках беременности могут вызывать острую желтую дистрофию печени и желтуху в послеродовом периоде
Фенацетин	Нефриты и некрозы печени в послеродовом периоде.
Эстрогены и прогестины	Нарушение развития сердца и сосудов конечностей, псевдогермафродитизм у мальчиков

\*Применение препаратов может вызвать гибель эмбриона, самопроизвольный выкидыш или уродства. Прием их нежелателен в течение всей беременности, но особенно в первые 3-10 нед.

\*\*Противопоказаны главным образом в I триместре беременности.

\*\*\*существует большой опыт лечения, в первую очередь преднизолоном, больных с системными заболеваниями соединительной ткани, острого и хронического гепатита, цирроза, болезней крови у беременных в дозе 20 мг/сут в I триместре и до 30 мг/сут со II триместра без ущерба для плода и новорожденного и с благоприятными отдаленными результатами.



\*\*\*\*Перед родами можно возобновить лечение гепарином, который является крупномолекулярным веществом, не проходит через плаценту. В качестве антиагрегантов можно назначать курантил, трентал, реополиглюкин. Применение тромболитических препаратов (урокиназы, стрептокиназы) при лечении тромбозов и эмболии не представляет угрозы для плода.

Таблица 4.11

**Препараты, оказывающие сильное эмбриотоксическое действие\*\*\*\***

Препараты	Возможное действие препаратов
Цитостатики: природные винкристин, винбластин, адриамицин, рубомицин, дактиномицин, доксорубицин и др. *	Нарушение окостенения, дефекты конечностей, нарушение ЦНС, отсутствие почек, деформация лицевой части черепа, возможны другие аномалии развития, смерть плода.
Алкилирующие соединения (циклофосфамид, тиотэф, мнелосан, допан)***	Карликовость, микроцефалия, микроофтальмия, расщепление твердого неба, недоразвитие гонад.
Антиметаболиты (азатиоприн, 6-меркаптопурин, метотрексат, тиогуанин, циторабин, 5-фторурацил)***	Дефекты развития ЦНС, органов зрения, гонад, неба, гидроцефалия, подавление гемopoэтической функции костного мозга, гибель и резорбция плода, стеноз легких, полидактилия.
Иммунодепрессант (азатиоприн, имуран)****	Влияют на половые клетки и вызывают множественные аномалии развития. Действие этих препаратов сохраняется до 3 мес. у мужчин и до 12 мес. у женщин.
Антиэстрогены (тамоксифен, торемифен)	Множественные уродства, необходимы эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 2 мес. после его прекращения.
Синтетические производные витамина А – ретиноиды (ацитретин, изотретиноин [роаккутан], тигазон, третиноин, этретионат)	Тяжелые врожденные уродства, аномалии конечностей, лицевых отделов черепа, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы.
Противогрибковые (гризофульвин) и противоопухолевые антибиотики (дактиномицин, рубомицин) *	Множественные аномалии развития.



Продолжение таблицы 4.11

Триметадион (триметидин)	Уродства в 20-50% случаев.
Вальпроевая кислота (депакин, конвулекс)	Аномалии спинного мозга – врожденное расщепление позвоночника, грыжа мозговых оболочек, аномалии сердца и сосудов, пальцев. Возможно гепатотоксическое действие на плод, кровотечение у новорожденных.
Препараты лития: карбонат лития (тералит), глюконат лития (нейролитий)	Пороки сердечно-сосудистой системы, лица, расщепление нёба (в 5-10% случаев).
Дисульфирам	Высокие концентрации ацетальдегида, образующиеся при метаболизме алкоголя, могут оказывать тератогенное действие. Уродства нижних конечностей, аномалии позвоночника, атрезия ануса, сердечно-сосудистые аномалии, трахеопищеводная фистула, аномалии почек.
Диэтилстильбэстрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек, снижение фертильности у плодов женского пола.

\*Применение препаратов во время беременности абсолютно противопоказано.

Необходимо прерывание беременности в случае их приема.

\*\*В таблице не представлены аминоптерин, тизидомид, триметадон, оказывающие тяжелое тератогенное действие.

\*\*\*Во время беременности противопоказаны, необходимо ее прерывание в случае применения ЛС этой группы.

\*\*\*\*Противопоказаны за 12 мес. до планируемого зачатия.

Часто в период беременности женщины подвергаются простудным заболеваниям, требующим применения обезболивающих, противовоспалительных, противокашлевых и прочих средств. Большинство из них относятся к препаратам безрецептурного отпуска и широко применяются в порядке самолечения. Но для беременного организма и плода доказан определённый риск токсического действия и этой категории ЛС, особенно при длительном их применении (табл.4.12).

Таблица 4.12.

### Препараты, отпускаемые без рецепта врача, оказывающие неблагоприятное воздействие на плод и новорожденных

Лекарственные средства	Влияние на плод и новорожденных
Кодсин (в некоторых странах в составе многокомпонентных препаратов)	Расщепление нёба, волчья пасть, синдром отмены
Декстрометорфан	Угнетение дыхания, синдром отмены



Дифенгидрамин	Дрожание, диарея, угнетение дыхания, синдром отмены
Эфедрин	Тахикардия
Сульфат железа	Врожденные аномалии, расстройства ЖКТ
Гексилрезорцинол	Гепатотоксичность, угнетение костного мозга, судороги
Индометацин	Нарушение функции почек, некротизирующие энтероколиты, сужение ductus arteriosus
Сульфат магния	Гипотония, гипоплексия, угнетение ЦНС и дыхания, снижение адаптации к внутриутробной жизни, судороги
Триселикат магния	Поражение почек
Парацетамол	Поражение почек, почечная недостаточность, врожденная катаракта
Фенилпропаноламин	Возбуждение ЦНС
Псевдоэфедрин	Алкалоз
Пиридоксин	Судороги
Салицилаты	Кровотечения из ЖКТ, петехии новорожденных, цефалогематомы, кровоточивость, сниженный вес новорожденных, повышенная перинатальная смертность, легочная гипертензия у новорожденных
Витамин А (ретинол)	Спонтанные аборт, гидроцефалия, поражения сердца
Витамин Д (холекальциферол)	Надкостный стеноз порты, задержка психического развития новорожденных
Витамин К (менадион)	Желтуха, гематологические нарушения

Данные, приведенные в этой таблице, должны настораживать прежде всего самих беременных пациенток, и конечно, лечащего врача (в т.ч. гинеколога) для выработки мер по профилактике возможных осложнений. К медикаментозному лечению простудных болезней беременным следует прибегать только при необходимости и желательно максимально короткими курсами.

В период беременности из-за эмбриотоксичности и тератогенности принимать сульфаниламиды, мочегонные рекомендуются при крайней необходимости и только короткими курсами. Крайне не желателен прием глюкокортикостероидов, а в ранние сроки беременности таких противогистаминных средств, как димедрол, супрастин, диклолин.

В период беременности следует относиться осторожно бытующему среди населения и даже специалистов мнению о безвредности витаминных препаратов. Сегодня уже достаточно убедительно доказано о тератогенном действии витамина А и его аналогов не только при пероральном или парэнтеральном применении, но и при нанесении на кожу в составе различных кремов. Данные о побочных действиях



описаны и при бесконтрольном применении других жирорастворимых витаминов (D, E, K). Рекомендации по нормам потребления полезных для организма женщины витаминов в период беременности и развития плода достаточно чётко разработаны в виде памяток для беременных, которые широко распространяются в консультативных центрах.

Особенно опасен для беременных прием наводнявших рынки биологически активных добавок, где качественный и количественный состав активных ингредиентов фактически не контролируется и, следовательно, их эффективность и безопасность не гарантирована. Отдельные компоненты, входящие в состав БАД, прямо противопоказаны беременным женщинам из-за высокого риска НПР как для плода, так и для организма матери. БАД зачастую содержат экзотические вещества, свойства которых и последствия их влияния на организм беременной женщины и плода фактически не известны и не предсказуемы. Даже такие наиболее популярные компоненты БАД, как антиоксиданты, далеко не безопасны при беременности. Доказательством этого является плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование американских учёных, посвящённое влиянию антиоксидантов на беременных женщин. У женщин с диагнозом артериальная гипертензия или ранее перенесённая преэклампсия, которым в период с 12 до 19 недельной беременности были назначены, в качестве антиоксидантов, витамины С (1000 мг) и Е (400 МЕ), отмечена связь преждевременного разрыва плодного пузыря с приемом этих витаминов в данных дозировках.

Как известно, среди населения, особенно женской части, наиболее популярны БАД, предлагаемые для похудения. Национальные исследования, проведенные в 10 штатах США, целью которых было изучение предотвращения врожденных пороков развития, (the National Birth Defects Prevention Study) показали следующее: 2,6% матерей, чьи дети родились с пороками развития, использовали до оплодотворения и на ранних стадиях беременности БАД для похудения, из них 1,3% матерей принимали средства, содержащие эфедру. Согласно данным FDA, прием эфедриносодержащих средств беременными способствует сокращению матки, спазму сосудов и артериальной гипертензии, развитию у женщин инфаркта миокарда и инсульта.

Медицинская контрольная служба Великобритании (МКС) опубликовала список лекарственных трав:

а) с высоким риском неблагоприятных влияний при беременности:

- *Cytiscus scoparius* – ракитник
- *Symphytum* – окопник
- *Viburnum album* – омела, яснотка белая
- *Sassafras officinale* - сассафрас
- *Senecio aureus* - крестовник

б) не рекомендованных применять при беременности:

- *Berberis* – барбарис



- *Cimicifuga racemosa* – цимицифуга обыкновенная
- *Sanguinaria canadensis* – волчья стопа канадская
- *Fumariaceae* – дымянка аптечная
- *Juniper* – можжевельник обыкновенный
- *Laminaria* – ламинария морская
- *Artemisia vulgaris* – полынь обыкновенная
- *Mentha pulegiun* – мята болотная.

Отдельные из этих растений них приведены в нормативных документах (СанПиН) в перечнях растений (частей растений), запрещённых к использованию в производстве БАД к пище. В то же время ряд растений (выделенные жирным шрифтом) в перечнях не значатся, а следовательно, вероятность их употребления беременными в составе БАД достаточно велика. Тем более, что в инструкциях по применению БАД производители умышленно, или по незнанию, не приводят предупреждающую запись о том, что «сведения о возможности применения БАД беременными отсутствуют» или «применение в период беременности противопоказано». В этой связи, большую практическую помощь в организации профилактических мер по ограничению бесконтрольного применения продуктов, опасных для здоровья женщины и плода, могут оказать регуляторные органы по регистрации этих продуктов, женские консультации, СМИ и медицинская общественность.

ЛС в организм плода могут проникать через околоплодные воды. Находясь довольно длительно в этой среде, ЛС могут заглатываться плодом с околоплодной жидкостью и попадать в ЖКТ, затем в печень, где подвергаются биотрансформации и далее проникают в кровоток. Такой путь трансфера ЛС к плоду характерен для антибиотиков из группы  $\beta$ -лактамов (бензилпенициллин, ампициллин, карбенициллин), аминогликозидов (стрептомицин, гентамицин, канамицин), тетрациклинов, левомицетина, цефалоспоринов (цефазолин, цефалексин, цефоперазон) и может быть причиной токсического воздействия.

#### 4.2. Значение трансплацентарного перехода ЛС в развитии НПР

Значение плаценты как важного биологического барьера в метаболизме лекарственных средств в системе мать – плацента – плод трудно переоценить. Ранее существовавшее мнение о высокой защитной функции плаценты в отношении многих экзогенных веществ, в том числе ксенобиотиков, многочисленными исследованиями признано ошибочным. Хотя в плаценте сконцентрировано большое количество ферментов, способных инактивировать ЛС, тем не менее, сегодня убедительно доказано о трансплацентарном проникновении многих ЛС: около 60-80% из них попадают в портальную вену плода, далее в печень и могут подвергаться биотрансформации, около 20-40%, минуя печень, прямо поступают в нижнюю полую вену плода и далее в системный кровоток. Механизмы трансплацентарного переноса, влияющие на фармакинетические и фармакодинамические эффекты многих веществ в организме матери и плода изучены достаточно подробно. Через плаценту легко



проходят липофильные вещества, причём в большей степени вещества с меньшей молекулярной массой по сравнению с препаратами с большей молекулярной массой. Хорошо диффундируют через плаценту такие фармакологические группы препаратов, как средства для наркоза, снотворные, адреноблокаторы, ганглиоблокаторы, м-холиноблокаторы, антикоагулянты, гормональные препараты, пероральные антидиабетические средства, цитостатики, тяжёлые металлы (йод, мышьяк), сульфаниламиды, анальгетики и др., причём эти показатели варьируются в зависимости от сроков беременности и путей введения препаратов.

Обращает на себя внимание тот факт, что при достаточно хорошем проникновении через плаценту таких антибиотиков, как: хлорамфеникол (при пероральном и парентеральном приеме), бензилпенициллин, включая пролонгированные формы (при парентеральном введении), тетрациклин, ампициллин, стрептомицин, рифампицин (при парентеральном приеме), эритромицин (при энтеральном приеме), их соотношение в крови матери и плода достаточно сильно отличается. Иногда в крови плода концентрация ЛС может быть выше, чем в крови матери, что может быть причиной токсического действия на плод (табл. 4.13).

Таблица 4.13.

## Плацентарный транспорт антибиотиков

Лекарственные средства	Пути введения	Время появления препарата в фетальной крови (в час.)	Мать/плод (отношение концентрации препаратов в крови матери и плода)
Хлорамфеникол	Оральный в/м	1	1
		1	3
Бензилпенициллин	в/м	2	2
		6	1,4
Бициллин 3	в/м	1	0,8*
		2	4
		6	2
Тетрациклин	в/м	1	2
		2	1
Ампициллин	в/м	½	0,33
		1	
		2	
Стрептомицин	в/м	1	4



Продолжение таблицы 4.13

Рифампицин	в/м	1	20
Эритромицин	Оральный		Не определяется в фетальной крови

\* концентрация в фетальной крови выше, чем в материнской.

Одной из наиболее часто встречающейся патологии беременных (у 2-5%) является артериальная гипертензия. Более 60% беременных пациенток применяют различные антигипертензивные средства. По отдельным данным до 8% врождённых аномалий связано с приемом беременными в различные триместры гипотензивных препаратов. Доказано, что препараты из группы ингибиторов АПФ, применяющиеся во все периоды беременности, могут вызывать поражения почек у плода. С учётом степени безопасности в отношении плода во время первой половины беременности рекомендуется применение препаратов группы В - метилдопа, гуанфацина, метопролола, пиндолола, а во второй половине - препараты группы С. Учитывая наличие токсического действия у отдельных гипотензивных препаратов на плод, ВОЗ и ряд стран выработали рекомендации «стандарты лечения» артериальной гипертензии у беременных. При этом, лечение начинают препаратами антигипертензивной терапии первого ряда, при неэффективности заменяют их на препараты второго ряда (Табл.4.14).

Таблица 4.14.

## Стандарты лечения артериальной гипертензии у беременных

Страна, год	Средства первого ряда	Средства второго ряда
ВОЗ, 1989	Метилдопа, пропранолол, гидралазин, лабеталол, празозин	Метилдопа, пропранолол, гидралазин, лабеталол
США, 1991	Метилдопа, лабеталол	Гидралазин, нифедипин
Великобритания, 1992	Метилдопа, окспренолол, лабеталол	Гидралазин, нифедипин
Аргентина 1993г	Метилдопа, лабеталол	Нифедипин, гидралазин
Австралия, 1994	Метилдопа, окспренолол, лабеталол	Клонидин, нифедипин, гидралазин
Швеция, 1994	Лабеталол, метопролол,	Гидралазин, нифедипин, исрадипин

Многочисленные данные по безопасности применения ЛС у беременных послужили основанием для выработки практических полезных советов беременным женщинам при приёме ЛС. Они сформулированы в различных пособиях и



справочниках, полезных консультативных советах для женщин, принимающим ЛС до - и во время беременности, а также и для медицинских работников, регуляторных органов и даже производителей ЛС. В настоящей работе мы попытались сгруппировать всю имеющуюся информацию из доступных нам источников и сформулировать в форме следующих положений.

**Информация, которую должны знать женщины до беременности:**

- женщины детородного возраста до планирования беременности должны иметь исчерпывающую информацию о рисках, связанных с применением ЛС, БАД, народных средств, курением и приемом алкоголя во время беременности;

- должны быть информированы о наличии препаратов категории X, применение которых допускается только при условии обеспечения надёжной контрацепции;

- быть на учёте врача при наличии серьёзных медицинских нарушений (заболеваний), имеющих значение для последующей беременности и прибегать к рациональному лечению у специалистов до планирования беременности.

**Информация, которую должны знать врач и пациент во время беременности:**

- ни одно ЛС нельзя считать абсолютно безвредным для развивающегося плода, особенно при применении в I триместр беременности;

- следует подробно ознакомиться с инструкцией по применению препарата, особенно с разделами, касающимися возможности применения ЛС в период беременности. Наличие стандартной формулировки «безопасность лекарств во время беременности не установлена» должно настораживать пациента и решать сомнения в сторону отказа от применения;

- не рекомендуется в период беременности прибегать к самолечению - это может быть чревато как для матери, так и для плода;

- ЛС можно назначать только по строгим показаниям в том случае, если польза от его применения превышает возможный риск для плода;

- эффективность и безопасность препаратов для матери и плода могут существенно различаться: некоторые эффекты ЛС сохраняются и проявляются у плода длительнее, чем у матери;

- дозу ЛС для беременной не следует рассчитывать на основе величины её массы тела или площади поверхности тела, по возможности, ЛС необходимо назначать в минимальной дозе;

- не следует назначать беременным новые или малоизученные ЛС;

- в случае необходимости назначения ЛС, оказывающего неблагоприятное влияние на плод и/или беременную, следует проводить специальное обследование, а во время приема - наблюдение;

- организм плода отличается высоким содержанием воды, поэтому водорастворимые ЛС, принимаемые матерью, легко проникают в водную среду плода и оказывают токсическое действие (напр. атенолол, принимаемый матерью, может вызвать урежение сердцебиения - брадикардию, а также гипотонию у плода);



- при необходимости лечения беременной препаратами с известным тератогенным действием следует принять решение, насколько целесообразно сохранение беременности;

- при выборе препаратов для лечения женщин в период беременности (и лактации) приоритетным является безопасность ЛС для плода и новорожденного.

**Требования (пожелания) к регуляторным органам и производителям ЛС:**

- требовать от разработчиков ЛС и производителей оригинальных ЛС предоставлять достоверную и исчерпывающую информацию о безопасности ЛС во время беременности (тератогенность, эмбриотоксичность, фетотоксичность) на доклиническом, клиническом этапе исследований и в постмаркетинговый период применения;

- предоставлять в информации о препаратах (инструкциях по применению) достоверные полные сведения о безопасности приема препарата в период беременности;

- обязательно вносить отметку в маркировке ЛС, в отношении которых в период беременности имеются абсолютные противопоказания, определённые степени риска или безопасность которых при беременности не изучалась.

Сегодня в ряде стран разрабатываются специальные программы по контролю безопасности применения препаратов во время беременности – это конкретные ограничительные административные меры в первую очередь по препаратам, обладающим тератогенным действием. В США и Великобритании по препаратам талидомид, ретиноиды, витамин А разрабатываются программы с контролируемыми исследованиями последствий у больных, принимающих эти препараты. Примером является программа (США) по профилактике риска применения талидомида под названием «Система обучения по применению талидомида, обеспечивающая безопасность его использования». Другой пример - фирма (Хоффман-ля Рош), производитель препарата из группы ретиноидов (аналоги витамина А) – изотретиноина, при первых же сообщениях о сильном тератогенном действии препарата приняла экстренные меры по предупреждению врачей о риске применения препарата в виде рассылок медицинским работникам. Производителем также включены в инструкции по применению изотретиноина новые сведения о его фармакологических свойствах и безопасности, а также опубликованы эти материалы в специализированных журналах. В Германии со стороны регуляторных органов были приняты меры по исключению другого представителя ретиноидов – третиноина из состава косметических средств из-за обнаружения у препарата тератогенного эффекта. В США, Австралии, Германии, Ирландии была поддержана рекомендация Американского общества тератологов об ограничении приема витамина А у беременных в дозах, превышающих 8000-10000 МЕ из-за высокого риска тератогенеза ( в настоящее время суточная потребность в витамине А при беременности снижена до 2667 МЕ).



Положительный пример активных действий по организации широкомасштабного изучения рисков ЛС на организм беременной женщины сегодня подхвачен многими странами. Успех безопасной фармакотерапии беременных и рождение здорового полноценного члена общества во многом зависит от своевременного эффективного надзора над беременными, прежде всего со стороны врача общей практики, акушеров-гинекологов при привлечении для консультативной помощи врача-генетика и фармацевта.

#### 4.3. Осложнения фармакотерапии при грудном вскармливании

Одним из естественных путей экскреции ЛС из организма является выделение их молочными железами в период лактации. Проникновение основной массы ксенобиотиков через эпителий грудной железы осуществляется путём диффузии, а для отдельных препаратов проникновение осуществляется путём активного транспорта. Факторы, определяющие этот процесс - концентрация препарата в крови матери, частота приема препарата, пути введения препарата в организм, скорость элиминации ЛС из организма, связь ЛС с белками крови, а также физико-химические свойства ЛС. Так, водорастворимые соединения хуже проникают через липидные мембраны грудной железы в молоко по сравнению с жирорастворимыми.

Таблица 4.15.

Соотношение концентрации ЛС в грудном молоке и плазме крови матери

ЛС	М/Пк	ЛС	М/Пк
<i>Антибактериальные средства</i>			
Бензилпенициллин	0,03-0,2	Ампициллин	0,25-0,3
Цефалоспорины	0,05-0,2	Стрептомицин	0,5-1,0
Эритромицин	0,5-2,5	Спирамицин	1,0
Гентамицин	0,3-0,35	Канамицин	0,2-0,4
Хлорамфеникол	0,5-0,7	Тетрациклины	0,5-0,75
Рифампицин	0,2-0,45	Линкомицин	0,15
Клиндамицин	0,1	Изониазид	0,4-1,0
Кислота налиндиксовая	0,1-0,25	Сульфаметоксазол	1,0
Сульфациридин	1,0*	Хлоридин	0,2-0,4
Метронидазол	0,6-1,4*	Тинидазол	1,0



<i>Средства влияющие на ЦНС</i>			
Лития карбонат	0,5	Карбамазепин	0,6-0,8
Диазепам	0,1-0,5	Бромиды	0,06-0,25
Фенобарбитал	0,15-0,25	Фенитоин	0,4
Мепробамат	2,0-4,0	Вольпроат натрия	1,5-2,5
Аминазин	0,3-0,5	Имизин	0,1-0,5
Этанол	1,0*	Тиопентал-натрий	1,0
<i>ЛС разных фармакотерапевтических групп</i>			
Дигоксин	0,8	Каптоприл	0,06
Теофиллин	0,7	Неодикумарин	0-0,12
Фолиевая кислота	0,025	Йод 131	До 65
Циметидин	5,0-12,0*	Аспирин	0,7-0,9
Индометацин	0,15	Бутадион	0,1
Хинина сульфат	0,14	Хинидин	0,1-0,2
Метотрексат	0,1	Циклосерин	0,6-0,75
Пропранолол	1,0*	Эстрогены	0,05
Гестагены	0,05	Андрогены	0,01

*\*представляющие особую опасность для новорожденных.*

Показателем способности ЛС проникать в грудное молоко является величина соотношения концентрации ЛС в молоке и плазме крови матери (М/Пк). Считается, что значение этого коэффициента равное 1 и более свидетельствует о практически значимом проникновении ЛС в молоко (табл.4.15). Риск развития НПР у ребёнка выше в группе препаратов с высоким коэффициентом М/Пк.

Существующие методы определения количества ЛС, проникающих в организм ребёнка с молоком матери достаточно трудоёмки и как таковые практического применения не имеют. Тем не менее, в результате длительных экспериментальных и клинических исследований определен перечень препаратов, представляющих потенциальную опасность токсического действия на организм новорожденного и которые противопоказаны для женщин в период грудного вскармливания (табл.4.16).



Таблица 4.16.

## ЛС, противопоказанные для женщин в период грудного вскармливания

Лекарственные и другие вещества	Симптомы побочных реакций
Алкоголь	Головокружение, задержка роста, синдром Кушинга, снижение выработки молока
Амфетамины	Раздражительность, нарушение сна, тахикардия, тошнота, отказ от груди
Аминоглютемид и другие антагонисты гормонов	Тошнота, рвота, диарея, угнетение функции щитовидной железы, кроветворения, надпочечниковая недостаточность
Амантодин	Рвота, задержка мочи, кожные сыпи
Андрогены	Маскулинизация у девочек, в последующем ускорение полового созревания у мальчиков. Угнетение лактации
Антиандрогены (ципротерона ацетат)	Антиандрогенное действие у ребёнка, возможно поражение печени
Антиаритмические класса III (амиодарон)	Тошнота, брадикардия, артериальная гипотония, гипо- или гиперфункция щитовидной железы, патологические изменения в лёгких
Атропиноподобные препараты	Угнетение дыхания, сонливость, задержка развития ребёнка. Снижение выработки молока
Бензодиазепины (сибазон и др.)	Неврологические расстройства (сонливость, нарушение сосания, снижение аппетита, задержка прибавки массы тела и роста, эпизоды апноэ, артериальной гипотонии)
Бромокриптин	Угнетение лактации
Изониазид, противотуберкулёзные препараты	Токсическое действие на печень (ацетилизониазидом), кровь, риск судорог и нейропатии
Кокаин	Синдром отмены, судороги, нарушение поведенческих реакций
Хлорамфеникол	Угнетение костного мозга, тошнота, отказ от еды, судороги, затруднение дыхания, дисбактериоз, гипотрофия
Циметидин	Снижение кислотности желудочного сока у ребёнка, стимуляция ЦНС
Циклофосфамид, Колхицин, Идарубицин	Угнетение кроветворения, иммунитета, функции ЖКТ



Циклоспорины	Потенциальная гепато-, нефротоксичность, тромбоцитопения
Доксорубин	Кардиотоксичность и угнетение костного мозга
Этосуксимид	Повышенная возбудимость, нарушение сна и сосательного рефлекса
Эрготамины	Тошнота, рвота, судороги, угнетение лактации
Соли золота	Сыпь, поражение почек и печени
Спориновые препараты	Эрготизм
Героин	Развитие наркотической зависимости у новорожденных
Йод <sup>125</sup>	Угнетение функции щитовидной железы
Йод <sup>131</sup>	Риск развития рака щитовидной железы
Литий	Нарушение функции ЦНС, почек сердечно-сосудистые нарушения, гипотония мышц, гипотермия, цианоз
Мерказолил, метилтиоурацил, карбимазол	Угнетение функции щитовидной железы, лейкопения, агранулоцитоз, отставание в развитии, возможен гипотиреоз
Метадон	При резкой отмене - синдром отмены опиата
Метамизол натрия	Снижение функции щитовидной железы, использование пропилтиоурацила как альтернативного средства
Метотрексат	Угнетение иммунитета
Метронидазол	В молоке грудной железы присутствует в той же концентрации, что и в плазме крови матери, поэтому возможно проявление мутагенных и канцерогенных эффектов
Морфин, Промедол	Угнетение дыхания, сонливость. Развитие привыкания
Метронидазол, Флуконазол	Угнетение костного мозга, возможны билирубиновая энцефалопатия, гемолиз эритроцитов при недостаточности Г-6-ФД
Фенциклидин	Геморрагии
Радиофармацевтические средства (галлий)	Угнетение костного мозга
Салицилаты	Метаболический ацидоз, сыпь; в качестве альтернативы предлагается парацетамол
Тетрациклины	Дисбактериоз, нарушение развития зубов, костной ткани



Продолжение таблицы 4.16

Тинидазол	В грудном молоке присутствует в той же концентрации, что и в плазме крови матери, поэтому возможны мутагенные и канцерогенные эффекты
-----------	---

При необходимости назначения этих препаратов кормящей женщине, нужно решать вопрос о переводе ребёнка на искусственное вскармливание.

К назначению ЛС беременным следует прибегать только при крайней необходимости, и, желательно, короткими курсами (табл.4.17).

Таблица 4.17.

**Лекарственные средства, которые следует с осторожностью назначать кормящим матерям**

Класс ЛС	Препараты	Эффекты у детей
Антациды	Алюминия гидроксид	Задержка развития
Антибиотики	Новобиоцин Стрептомицин и др. аминогликозиды	Гипербилирубинемия Дисбактериоз, ототоксический эффект
Антикоагулянты (пероральные)	Дикумарин, Неодикумарин	Цефалогематома, повышение риска кровотечений
Нейролептики	Хлорпромазин	Головокружение, летаргия, гинекомастия у мальчиков, галакторея у девочек
Транквилизаторы	Диазепам, клозапин и др. (эпизодическое применение)	Угнетение ЦНС (сонливость, вялость, отказ от груди, снижение массы тела)
Снотворные	Зопиклон, метробамат, хлоралгидрат	Сонливость, вялость, подавление сосательного рефлекса
Противосудорожное	Магния сульфат	Диарея, мышечная слабость, вялость, угнетение дыхательного центра
Психостимуляторы	Амфетамины, кофеин	Тошнота, отказ от груди, нарушения сна, тахикардия
Пероральные контрацептивы	Эстроген-гестагенные препараты, препараты, содержащие микродозы гестагенов	У мальчиков возможна гинекомастия, феминизация, увеличение веса тела. Эстрогены уменьшают лактацию, ухудшают качество молока, гестагены можно рекомендовать через 3 нед. после родов и позднее.



Препараты лития		Артериальная гипотония, гипотермия, цианоз (попадая с молоком матери, хорошо всасывается, проникают через гематоэнцефалический барьер)
Противопаркинсонические средства	Миданган	Задержка мочи, кожная сыпь, тошнота
Производные нитрофурана	Нитрофурантоин	Гемолиз у детей с дефицитом Г-6-ФДГ
Производные хинолона	Кислота налидиксовая	Гемолитическая анемия
Противотуберкулезные	Изониазид	Развитие дефицита пиридоксина (витамина В <sub>6</sub> )
Симпатолитики	Резерпин	Набухание слизистой оболочки носа, нарушение носового дыхания, сонливость, вялость
Сульфаниламиды	Сульфадимезин и др.	Повышение риска окраски склер, аллергические реакции, желтухи новорожденных, билирубиновой энцефалопатии, метгемоглобинемии, гемолитической анемии
Бромсодержащие препараты		Возможны сыпи, сонливость или беспокойство
Блокаторы гистаминовых рецепторов	Дипразин, димедрол, супрастин и др.	В значительном количестве могут проникать в молоко. Вызывают седативное действие (сонливость, отказ от груди)
Глюкокортикоиды		Гипоплазия надпочечников, нарушение обмена веществ, повышение риска развития билирубиновой энцефалопатии, угнетение роста, функции надпочечников. Многие авторы рекомендуют прекращение кормления грудью при приеме глюкокортикоидных средств
Гипогликемические сульфаниламиды	Бугамид, хлорпропамид, и др.	Гипогликемия, олигурия, желтуха
Фибраты	Клофибрат, безафибрат, фенофибрат	Возможны тошнота, рвота, крапивница



Продолжение таблицы 4.17

β-Адреноблокаторы	Ацебутол, атенолол, надолол и соталол	Брадикардия, снижение сердечного выброса и АД, сонливость
M-холиноблокаторы	Атропин	Угнетение лактации, антихолинэргические эффекты
Эстрогены	Этинилэстрадиол, эстрадиол	Феминизация
НПВС	Индометацин Салицилаты	Судороги, нарушение дыхания, ацидоз, риск развития синдрома Рея
Цитостатики	Метотрексат	Угнетение иммунитета
Ингибиторы фосфодиэстеразы	Теофиллин	Беспокойство, бессонница, раздражительность, тахикардия, тремор. Опасность возрастает при употреблении кормящей матерью кофе, шоколада, какао, крепкого чая
Антагонисты кальция	Веропамил, анипамил, нисолдипин, дилтиазем, никардипин	Головная боль, брадикардия, запор
Диуретики тiazидные	Дихлотиазид, оксодолин	Опасна тромбозопени
Антиаритмические средства	Дизопирамид  Амiodарон	Вследствие антихолинэргического действия нарушается стул, мочеиспускание, глотание. Во время кормления необходимо наблюдать за состоянием младенца. Тошнота, брадикардия, гипотензия, гипо- или гиперфункция щитовидной железы, изменения в лёгких
Сердечные гликозиды	Дигоксин	Брадикардия, изменения на ЭКГ
Противопрозоидные	Метронидазол, триметоприм	Угнетение аппетита, рвота, анемия, дисбактериоз и др.
Противовирусные	Ацикловир	В значительном количестве проникает в молоко матери; вызывает тошноту, рвоту, понос, аллергические реакции
Спазмолитики	Теобромин	Тахикардия, усиление диуреза
Слабительные	Препараты сенны	Возможно развитие кишечных колик и поноса



Антисептик, антидот метанола и этиленгликоля	Этанол (этиловый спирт)	Угнетение ЦНС, дыхательного и сердечно-сосудистого центра, гипогликемия
--	----------------------------	---

Перечень ЛС, относительно безопасные для новорожденного при грудном вскармливании приведенные в таблице 4.18.

Таблица 4.18.

ЛС с минимальным негативным влиянием на ребёнка при применении женщиной во время грудного вскармливания

ЛС	Эффекты у детей
Ампициллин	Незначительные ПР, возможны случаи диареи или аллергической сенсибилизации
Кислота ацетилсалициловая	Случайный прием, вероятно, безопасен: в высоких дозах создаст значительную концентрацию в грудном молоке
Варфарин	В грудном молоке находятся очень малые количества
Дигоксин	В грудном молоке находятся очень малые количества
Дикумарол	ПР не описаны; полезно контролировать протромбиновое время младенца
Канамидин	ПР не описаны
Кодеин	ПР не описаны
Кофеин	Умеренный прием кофеина безопасен
Пенициллин	Очень низкие концентрации в грудном молоке
Пропранолол	Очень низкие концентрации в грудном молоке
Спиронолактон	Очень низкие концентрации в грудном молоке
Тироксин	В терапевтических дозах ПР не возникает
Толбутамид	Низкие концентрации в грудном молоке
Хлоротиазид	ПР не описаны

В то же время, отдельные препараты из вышеперечисленных (в основном антибиотики), несмотря на относительную безопасность, всё же должны настораживать врача-педиатра в связи с риском сенсибилизации и последующего развития аллергической реакции у плода, изменения кишечной микрофлоры, развития кандидоза и кожной сыпи (напр. пенициллин). Есть данные о повышении сократительной активности миометрия и увеличении числа спонтанных аборт при применении бензилпенициллина в I триместре беременности.

Гигиена соска и груди является важной манипуляцией, в процессе которой



существует вероятность попадания ЛС в организм ребёнка. При обмывании соска молочной железы матери наибольшую опасность токсического воздействия на организм ребёнка представляют растворы борной кислоты и ацетата свинца в форме свинцовой примочки. Борная кислота при длительном применении, в силу медленной элиминации из организма, куммулируется в тканях ребёнка и может стать причиной поражения почек, гипотензии, метаболического ацидоза. Известны случаи и летального исхода. Хроническое поступление в организм новорожденного препаратов свинца может быть причиной энцефалопатии. Также не рекомендуется обрабатывать соски мазями, в составе которых имеются глюкокортикоиды. После обработки сосков медикаментами следует тщательно удалить их тёплой водой.

В целом, считаем полезным ещё раз сформулировать практические рекомендации, которые должны знать кормящие женщины при применении ЛС, а медикаментам при назначении им различных медикаментов. Эти правила, выбранные из различных источников, заключаются в следующем:

- в период кормления грудью женщина должна, по возможности, избегать приема ЛС, а когда это необходимо, применять только по строгим показаниям и рекомендациям врача;

- из препаратов, со схожими фармакодинамическими действиями, выбирать препарат наиболее безвредный для ребёнка (в соответствии с консультацией специалиста или по имеющимся сведениям из достоверных источников) не проникающий в молоко или же с доказанной безвредностью);

- по возможности прибегать к коротким курсам приёма препаратов;

- при вынужденном применении кормящей женщиной ЛС, с установленным риском для плода, следует перевести ребёнка на искусственное кормление.

#### 4.4. Особенности развития НПР ЛС в раннем детском возрасте, связанные с фармакокинетическими особенностями

Жизнь ребёнка, разделенное на возрастные группы, основана на морфофункциональных особенностях детского организма в различные периоды его роста и развития. Существующая возрастная градация, принятая в педиатрической практике: до 4 недель; 1 года; 3 лет; 5 лет; после 5 лет характеризуется различиями физиологических показателей и в принципе может быть приемлема также для оценки возможных различий в эти периоды фармакокинетических и фармакодинамических показателей ЛС и связанных с ними НПР. Хотя каждый возрастной период детей характерен своими особенностями метаболизма ЛС, всё же наиболее уязвимым онтогенетическим этапом жизни ребёнка является неонатальный период. Поэтому особенности фармакокинетики ЛС, влияющие на развитие НПР у этой педиатрической группы пациентов имеют первостепенное значение. Фармакокинетические особенности ЛС можно проследить на протяжении всего периода его контакта с организмом от момента поступления до выведения.

**Всасывание.** Пути поступления ЛС - энтеральный или парентеральный.



предопределяют дальнейшую фармакокинетическую судьбу препарата и его фармакодинамические эффекты. Как правило, всасывание ЛС у новорожденных, особенно в первые 6 месяцев, происходит медленнее, чем у взрослых. При энтеральном поступлении ЛС определяющими моментами является абсорбция препарата, зависящая напрямую от физико-химических свойств препарата и состояния отделов пищеварительного тракта (состояния слизистой, продукции соляной кислоты, активности пищеварительных ферментов, желчевыделительной функции печени, бактериальной флоры). Эвакуаторная функция желудка у новорожденных замедлена и снижена пропульсивная функция кишечника. Замедленный пассаж пищи в кишечнике может привести к удлинению времени нахождения ее в кишечнике и увеличению времени контакта содержимого с абсорбирующей поверхностью кишки. Обычные дозы препарата при этом могут проявлять токсическое действие. Ферментативная система кишечника новорожденного не развита в должной степени, что уменьшает биодоступность ЛС. Сравнительно со взрослым, желчь у новорожденных вырабатывается в меньшем количестве, что отражается на всасывании жирорастворимых ЛС.

Большое значение для нормального всасывания ЛС имеют различные патологические процессы в ЖКТ. Наличие диареи приводит к уменьшению объема всасывания и недостаточному проявлению терапевтического действия препарата. В этом случае, предпочтительным считается парентеральное введение препаратов (табл.4.19).

Всасывание препарата при в/м введении зависит от кровотока на месте введения. При сердечной недостаточности и респираторном дистресс-синдроме, а также при гиподинамии у недоношенных, всасывание ЛС при в/м введении замедляется.

Таблица 4.19.

**Список препаратов, которые можно вводить новорожденным внутримышечно**

Группа лекарств	Лекарственные средства
Антибактериальные	Амикацин, ампициллин, бензилпенициллин, гентамицин, канамицин, карбенициллин, клиндамицин, латамоксеф (моксалактам), метициллин, нафциллин, оксациллин, пиперациллин, тикарциллин, тобрамицин, цефазолин, цефотаксим, цефтазидим, цефтриаксон
Витамины	Витамин К (викасол), витамин D
Гормональные	Адренокортикотропный гормон, вазопрессин, гидрокортизон, глюкагон, дезоксикортикостерон
Диуретики	Ацетазоламид (диакарб), буметанид, фуросемид



Продолжение таблицы 4.19

Наркотические анальгетики	Морфин, петидин (меперидин)
Противосудорожные	Диазепам, фенобарбитал
Противотуберкулезные	Изониазид, стрептомицин
Седативные	Прометазин, хлорпромазин
Сердечно-сосудистые	Гидралазин, пиридостигмин, прокаинамид

**Распределение.** Основными факторами, влияющими на этот показатель у новорожденных, являются: высокое содержание внеклеточной жидкости, малое количество жировой ткани, белков плазмы крови, высокая проницаемость гистогематических барьеров (табл.4.20).

Большое содержание воды в организме новорожденных заметно влияет на распределение водорастворимых препаратов (напр. аминогликозидов), которое характеризуется быстрым проникновением их в межклеточную жидкость, что приводит к уменьшению концентрации ЛС в крови. В случае резкого обезвоживания организма новорожденного, в силу различных причин (диарей, шок), уменьшение объёма внеклеточной жидкости приводит к увеличению дозы водорастворимых препаратов в крови и риску развития НГР.

Таблица 4.20.

**Сравнительное содержание воды и жира в организме в зависимости от  
возраста**

Возрастная группа	Общее сод. воды (% от массы тела)	Внеклеточная жидкость (% от массы тела)	Внутриклеточная жидкость (% от массы тела)	Жир (% от массы тела)
Недоношенные	85	50	35	1
Рождённые в срок	70	40	30	15
Младенцы (6 мес.)	70	35	35	15
Дети	65	25	40	15
Молодой возраст	60	15	45	20
Старший возраст	45	10	35	10

При назначении ЛС новорожденным следует также помнить о низком уровне белков плазмы крови, влияющем на распределение препаратов, имеющих высокую степень связывания с белками, что может отразиться на его клиренсе (табл.4.21).



## Связывание ЛС с белками плазмы у новорожденных

ЛС	% связывания с белками	ЛС	% связывания с белками
Ампициллин	7-12	Изониазид	0
Атропин	21	Лидокаин	10-50
Буметанид	97	Метициллин	65
Кофеин	25	Морфин	31
Цефалотин	72	Пенициллин	65
Хлорамфеникол	46	Фенобарбитал	32-38
Диазепам	84-98	Фенитоин	74-90
Дигоксин	14-26	Пропранолол	55-70
Фуросемид	97	Кислота салициловая	91-97
Гентамицин	45	Сульфаксазол	65-80
Индометацин	98	Теофиллин	36

Наличие у новорожденного таких патологических состояний, как гипотрофия новорожденных, гипоальбуминемия, ацидоз, нефротоксический синдром с умеренной ещё более усугубляют этот дефицит. При этом уровень свободной (не связанной) фракции таких ЛС, как диазепам, ампициллин, фенобарбитал резко возрастает. Также параллельно возрастает риск усиления их специфической активности и даже токсичности.

Белки плазмы крови новорожденных обычно связаны с билирубином или свободными жирными кислотами, являющимися для них эндогенными лигандами. Такие препараты, как салицилаты, сульфаниламиды, фенитоин, вследствие высокого сродства к белкам плазмы, могут вытеснять эндогенные вещества (билирубин) из связи с белками и повышать их свободный уровень в крови. Токсический уровень билирубина может привести к желтухе, а проникновение его через гематоэнцефалический барьер в мозг развитию билирубиновой энцефалопатии.

Важным препятствием на пути ксенобиотиков является гематоэнцефалический барьер. Недостаточное развитие ГЭБ у новорожденных способствует высокой проницаемости ЛС. Это является одним из факторов повышенной чувствительности к нейротропным средствам (средства для наркоза, алкоголь, наркотические анальгетики, нейролептики, антигистаминные средства и др.).

**Биотрансформация.** Неонатальный период характерен также особенностями метаболических изменений ЛС, связанных в большей степени с функцией печени



и, частично, тех органов, где могут иметь место эти процессы (желудок, кишечник, почки, лёгкие, кожа, мозг). В целом интенсивность метаболических процессов у новорожденных ниже, по сравнению со взрослым организмом, что связано с недостаточностью мощности ферментов, отвечающих за окислительный метаболизм и конъюгацию (ферменты I и II фазы биотрансформации) (табл.4.22). Вследствие этого большинство ЛС из организма ребёнка выводятся в неизменённом виде.

Особенно низка активность ферментов первой фазы – цитохрома Р-450 и НАДФ-Н – цитохрома С-редуктазы (на 50%), что приводит к замедлению метаболизма, например, таких препаратов, как фенобарбитал, лидокаин, фенитоин, диазепам. По этой же причине у новорожденных ЛС медленнее элиминируются и имеют более длительный период полувыведения ( $T_{1/2}$ ). Так, например, время полувыведения толбутамида у взрослых составляет 8 часов, а у новорожденных – более 40 часов.

Таблица 4.22.

## Активность ферментов печени новорожденных детей и взрослых

Возраст	НАДФ-Н-цитохром С/редуктаза	Цитохром Р 450	Амидопириндиметилаза	Анилин-р-гидроксилаза
Новорожденный	71,8	0,095	1,88	0,033
20 лет	207,7	0,143	3,76	0,95
60 лет	58,4	0,138	0,98	0,22

Снижение скорости окислительного гидроксилирования диазепама приводит к удлинению его  $T_{1/2}$ :

- у недоношенных до 38-120 ч;
- у родившихся в срок до 22-46 ч;
- в возрасте 1-2 года до 15-21 ч.

Примерно такая же картина характерна и для ферментов II фазы биотрансформации, в частности, алкогольдегидрогеназы, глюкуронилтрансферазы, эстеразы, низкая активность которых способствует удлинению  $T_{1/2}$  соответствующих субстратов (препаратов) окисления. Если к тому присоединяется ещё и патология печени (хронический гепатит, гипербилирубинемия) или принимаются препараты с гепатотоксическим действием, то эти процессы идут ещё медленнее. К числу медленно метаболизирующих препаратов относятся индометацин, бутамид, канамицин, гентамицин, амикацин, оксазепам, фенобарбитал, дифенин, теофиллин, кофеин, и др. К примеру, в печени новорожденного не происходит конъюгация антибиотика левомицетина с глюкуроновой кислотой (недостаток активности глюкуронилтрансферазы), что приводит к накоплению препарата и проявлению токсического кардиоваскулярного эффекта, получившего название «синдром серых младенцев».



В неонатальный период в результате неспособности организма новорожденных конъюгировать билирубин, у них развивается гипербилирубинемия.

Недостаточное развитие ферментной системы у детей в отдельных случаях имеет и позитивное значение. Так, у детей до 12 лет в связи с недостаточностью развития системы цитохрома Р- 450 не образуется токсический продукт II – ацетил – к – бензохиолин. Поэтому у детей преобладает сульфатный путь биотрансформации парацетамола. При этом токсичные продукты не образуются.

При анализе биотрансформации ЛС у новорожденных следует иметь в виду возможность активации этих процессов при приеме отдельных препаратов, так называемой группы «индукторов микросомальных ферментов печени», представителями которых являются фенобарбитал, фенитоин. Прием ЛС на их фоне (также с молоком матери при кормлении) приводит к возрастанию скорости метаболизма препаратов, инактивирующихся при участии микросомальных ферментов и снижению их специфической активности.

В процессе фармакотерапии тяжёлых инфекционных заболеваний новорожденных, когда у ребёнка выявляются такие метаболические нарушения, как гипоксия, ацидоз, накопление продуктов метаболизма, врач педиатр должен помнить о возможности кумуляции отдельных ЛС (напр. антибиотиков) и усилении их токсичности.

**Выведение ЛС из организма.** Особенности экскреции ЛС с мочой у новорожденных связаны с существенными морфофункциональными отличиями их почек из-за их незрелости от почек взрослых. В результате отмечаются следующие изменения параметров почечной деятельности:

- низкая скорость клубочковой фильтрации (рассчитанная на площадь поверхности тела составляет 30-50% от показателя у взрослого);
- недостаточная канальцевая реабсорбция и секреция (17% от показателя взрослого);
- низкий уровень почечного кровотока (5-6% от минутного объёма у детей, 15-25% у взрослых);
- слабая чувствительность рецепторов почек у новорожденных к антидиуретическому гормону (рекомендуется воздержаться от введения электролитов, содержащих  $\text{Na}^+$  в первые три дня жизни, введение  $\text{K}^+$  допустимо при нормальном функционировании почек).

Эти факторы, приводящие к ослаблению канальцевой реабсорбции, секреции веществ (в т.ч. ксенобиотиков), приводят к значительному увеличению  $T_{1/2}$  ЛС, экскреция которых осуществляется через почки. Это обстоятельство обязательно должно учитываться при фармакотерапии у новорожденных и в период первого года их жизни. В частности, дозы таких препаратов, как пенициллины, цефалоспорины, аминогликозиды, дигоксин, фуросемид, маннитол, мочевины, хлорпромазин, нитрофураны, сульфаниламиды, фенитоин и др. следует подбирать особенно тщательно, особенно если у ребёнка дополнительно выявлена ещё и почечная патология. В противном случае, возможная передозировка или накопление ЛС



в организме новорожденного этих препаратов может осложниться усилением их токсичности или развитием НПР.

Необходимо помнить, что причина фармакокинетических особенностей ЛС в организме новорожденных, связанная с различием скорости обезвреживания ЛС по сравнению со взрослым, может быть обусловлена генетической предрасположенностью организма и вариациях индивидуальной чувствительности, которые были рассмотрены в предыдущем разделе.

Список препаратов с особенностями фармакокинетики ЛС у новорожденных на самом деле гораздо шире, чем представленные в табл. 4.23.

Таблица 4.23.

#### Фармакокинетика лекарственных средств у новорожденных\*

Фармакокинетические параметры	Направленность изменений	ЛС, у которых следует ожидать изменения фармакокинетики
Всасывание	↓↑	Пенициллины, сульфаниламиды
Объем распределения	↑	Гентамицин, дигоксин
Связывание с белком	↓	Клиндамицин, теофиллин
Метаболизм	↓	Левомецетин, теофиллин
Выведение	↓	Гентамицин, фуросемид
Площадь под кривой концентрация-время	↓	Пенициллины, сульфаниламиды
	↑	Гентамицин, фуросемид
Максимум концентрации	↓	Гентамицин, дигоксин
Свободная фракция	↑	Клиндамицин, теофиллин
Клиренс	↓	Левомецетин, теофиллин
T <sub>1/2</sub>	↑	Гентамицин, фуросемид

Примечание. \*По сравнению с ФК у взрослых. ↑ - повышение (увеличение); ↓ - понижение (уменьшение); ↓↑ - неоднозначные изменения (возможно уменьшение и возможно увеличение).

Мы не акцентируем внимание на фармакокинетике ЛС в более поздних возрастных группах детей, поскольку постнатальный онтогенез не имеет строгой временной градации и он весьма вариабилен. Тогда как физиологические процессы, лежащие в основе реакции организма на ксенобиотики у новорожденных и грудных детей, в плане прогностическом, более сложны и связаны с высоким риском НПР. Для практического врача учёт особенностей фармакотерапии в этой наиболее уязвимой группе детей имеет приоритетное значение.



Не следует также упускать из поля зрения такие дополнительные осложняющие моменты фармакотерапии новорожденных, как полипрагмазия и нерациональная терапия. Последние являются дополнительным отягчающим фактором развития НПР для детей в любом возрасте. Привычное назначение ребёнку сразу несколько ЛС даже при таких, на первый взгляд, банальных заболеваниях, как ОРВИ с целью достижения быстрого лечебного эффекта часто необоснованно и способствует росту риска развития НПР. Это чаще всего такие препараты, как антибиотики, анальгетики-антипиретики, ангигистаминные средства, иммуностимуляторы (причём нередко они назначаются парентерально). Согласно отдельным данным (А.П.Викторов и соавт., 2008) при лечении детей в стационарах в среднем назначаются 7-10 различных ЛС, а в отделениях интенсивной терапии число назначаемых препаратов доходит до 20. Врачи далеко не всегда компетентно решают вопросы рациональной фармакотерапии и возникающие при этом проблемы. Вызывают тревогу результаты проведенных исследований в таких странах, как США, Великобритания, где около 45 % препаратов, использованных у детей – это не получившие разрешения в регуляторных органах, от 25% до 73% случаев препараты применяются не по инструкции для их применения.

Вышеотмеченное ещё раз позволяет констатировать, что при применении ЛС у педиатрических больных необходима особая тактика ведения, заключающаяся в:

- проведении педиатрами (неонатологами) просветительной работы с родителями об особенностях фармакотерапии у новорожденных и свойствах ЛС;
- организации в лечебных учреждениях лабораторной службы по возможности определения концентрации уровня ЛС в крови или других биологических жидкостях пациента;
- проведении фармакотерапии педиатрами (неонатологами) должны учитываться индивидуальные особенности ребёнка, наличие сопутствующей патологии и проведение мониторинга концентрации ЛС на протяжении лечения;
- отказе от бытующей практики самостоятельно назначать родителями ребёнку различных ЛС с целью достижения быстрого эффекта;
- отказе от практики применения агрессивно рекламируемых «самых эффективных и безопасных» ЛС.

#### **4.5. НПР ЛС, связанные с фармакодинамическими особенностями у новорожденных**

Фармакодинамика ЛС у детей, особенно неонатального периода ещё малоизученная область фармакологии и клинической фармакологии, хотя многие позиции неразрывно связаны с особенностями фармакокинетики ЛС у новорожденных, о которых говорилось выше. На конкретных примерах выше были показаны физиологические особенности организма новорожденных (высокое содержание жидкости, проницаемость ГЭБ, дефицит белка крови и т.д.), приводящие к модификации фармакологического эффекта препаратов. Кроме того, осложнения фармакотерапии



связаны со специфическими особенностями у новорожденных: рецепторных механизмов (напр. адренорецепторов), ферментных систем, не совершенностью физиологических процессов, чувствительностью отдельных тканей, органов и систем.

Благодаря многочисленным исследованиям сегодня имеется возможность на основании твердо установленных научных данных сформулировать наиболее часто возникающие нарушения у новорожденных функций:

- желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (тошнота, рвота, понос, боли в животе);
- мочевыводящих путей (появление в моче белка, цилиндров, форменных элементов, нарушения диуреза);
- центральной нервной системы (ЦНС) (головная боль, нарушение сна, нарушения двигательной активности);
- сердечнососудистой системы (ССС) (нарушение ритма, сократимости миокарда, тахикардия, изменения АД);
- органов дыхания (угнетение дыхания).

Частоту развития ППР ЛС у новорожденных можно расположить в следующем порядке: антибиотики > глюкокортикостероиды > ненаркотические анальгетики > транквилизаторы > бета-адреноблокаторы > противосудорожные средства > сердечные гликозиды.

Лидирующая позиция антибиотиков среди потенциально опасных, в плане осложнений препаратов, естественна, т.к. связана с заболеваниями, при лечении которых эти препараты незаменимы. Применение антибиотиков (особенно широкого спектра действия), у новорожденных требует большой ответственности в плане выбора нужного препарата, его дозы и длительности применения. Обязательно помнить о необходимости при антибиотикотерапии тщательного мониторинга состояния ребенка, как со стороны врача, так и со стороны матери, заранее информированную врачом о возможных типичных осложнениях. Важно знать, что такие неспецифические осложнения антибиотикотерапии, как дисбактериоз, суперинфекции, подавление иммунной системы, гиповитаминозы у детей чрезвычайно опасны и требуют быстрой коррекции. Из числа корректирующих средств особенно эффективно и оправдано применение пробиотиков для восстановления нормальной микрофлоры кишечника (табл. 4.24).

Таблица 4.24.

#### Антибиотикаграмма бифидобактерий

Антибиотики	Чувствительность бифидобактерий	Антибиотики	Чувствительность бифидобактерий
Бензилпенициллин	Чувствительны	Оксандомицин	Чувствительны
Ампициллин	Чувствительны	Линкомицин	Чувствительны
Ампиокс	Чувствительны	Клиндамицин	Очень чувствительны



Оксациллин	Умеренно устойчивы	Канамицин	Устойчивы
Метициллин	Устойчивы	Мономицин	Устойчивы
Карбенициллин	Чувствительны	Неомицин	Устойчивы
Гентамицин	Умеренно устойчивы	Тобрамицин	Устойчивы
Цефалоридин	Чувствительны	Хлорамфеникол	Устойчивы
Цефазолин	Чувствительны	Нистагин	Устойчивы
Цефтазидим	Чувствительны	Фуразолидон	Устойчивы
Эритромицин	Чувствительны	Сульфаниламиды	Устойчивы

Следует помнить, о случаях когда пробиотики тоже могут быть противопоказаны: это период массивной антибиотикотерапии при развитии бактериолиза (реакция Яриша-Херксхаймера) т.к. дополнительный распад бифидобактерий может усилить токсические явления.

Следующие рекомендации могут быть весьма полезны врачам для успешного и безопасного лечения детей раннего возраста:

- знание семейного и личного лекарственного анамнеза больного ребёнка;
- информированность о ЛС, которые противопоказаны или требуют осторожного применения у детей;
- исключение длительного назначения ребёнку препаратов, особенно в высоких дозах;
- тщательное наблюдение за состоянием ребёнка, при регулярном мониторинге функций метаболизирующих органов и органов элиминации ЛС в начале и на всём протяжении фармакотерапии.

При лечении детей раннего детского возраста необходимо всегда помнить банальный факт, что ребёнок «не взрослый в миниатюре», а совершенно другой организм со своими характерными закономерностями развития и реакцией на воздействие эндогенных и экзогенных факторов. Поэтому мысль о наличии высокой степени риска НПР при фармакотерапии детей должна всегда быть в центре внимания педиатра и самих родителей.

#### 4.6. Особенности развития НПР в старческом возрасте

Старческий возраст с его морфофункциональными особенностями, слабыми физиологическими механизмами элиминации, связывания ЛС с белками, изменением биохимических систем эффекторных органов, в конечном итоге отражающиеся на фармакодинамике, принимаемых ЛС.

Актуальность фармакотерапии у этой категории пациентов характеризует следующая статистика:



- число пожилых людей и стариков на сегодняшний день превышает 1 млрд чел.;
- в развитых странах низкая рождаемость и низкая смертность;
- в среднем, в мире, доля пожилых лиц за последние 50 лет увеличилась на 250-300%:
- 30-50% ЛС потребляют лица старше 60 лет;
- риск возникновения НПР у гериатрических пациентов в 2-3 раза выше по сравнению с лицами молодого и среднего возраста;
- госпитализация по поводу НПР ЛС пожилых в 2-3 раза чаще;
- развитие НПР ЛС до 60 лет составляет 10,2%; 61 год - 70 лет - 15,4%; 71 год - 80 лет - 20,3%; > 80 лет - 24%;
- смертность от НПР ЛС у пожилых достигает 10%;
- наибольшему риску НПР подвержены пациенты старше 85 лет.

Анализ данных показал, что из фармакотерапевтических групп, потребляемых в старческом возрасте наиболее часто применяются:

- из рецептурных:*
- сердечно-сосудистые - 55%;
  - действующие на ЦНС - 11%;
  - НПВС - 9%;

- из безрецептурных:*
- анальгетики - 40%;
  - пищевые добавки и витамины - 33%;
  - средства, влияющие на ЖКТ - 22%.

Что же касается информации о ЛС, вызывающих развитие у данной категории пациентов НПР, то они довольно существенно отличаются у различных исследователей. По отдельным данным, побочные реакции чаще вызывали ЛС (в убывающем порядке):

Гипотензивные > противопаркинсонические > кортикостероиды > препараты наперстянки > диуретики > психотропные средства.

Согласно информации сотрудников Государственного Фармакологического центра МЗ Украины (Викторов и соавт., 2007) наиболее часто НПР возникают при применении НПВС (27%), антибиотиков (23%), ангиарегантов (22%), диуретиков (17%), антигипертензивных средств (9,4%).

Практическое значение может иметь разделение осложнений фармакотерапии у лиц пожилого и старческого возраста по патогенетическому принципу на группы:

I. ПР, связанные с фармакологическим действием, ожидаемые реакции.

II. Токсические осложнения вследствие абсолютной или относительной передозировки ЛС в результате:

- сознательного приема более высокой дозы с целью ускорения и усиления эффекта лечения;
- вследствие забывчивости (напр. вследствие атеросклероза мозговых сосудов).

Чаще всего происходит относительная передозировка ЛС в связи с фармакокинетическими изменениями в старческом организме, когда обычная терапевтическая доза оказывает токсическое действие.



III. ПР, непредсказуемые и зависящие от индивидуальных особенностей (головная боль, нарушение сна), т.к. они не связаны с фармакодинамикой ЛС.

IV. Аллергические реакции немедленного и замедленного типов, выявляются в результате сбора аллергологического анамнеза или внутрикожной пробы.

V. Синдром отмены развивается при внезапной отмене бета-блокаторов и некоторых других гипотензивных средств (клонидин). Проявляется быстрым развитием тахикардии, гипертонического криза и др.

VI. Нарушение почечной экскреции, вследствие снижения скорости выведения ЛС возрастает токсичность даже от терапевтических доз.

В одном мнении всех исследователей совпадает, что в развитии НПР ЛС у лиц пожилого возраста, помимо особенностей фармакокинетики и фармакодинамики, существенное значение придается дополнительным факторам риска. Это наличие множественных патологий, заболеваний (мультиморбидность) и вынужденное назначение врачом одновременно нескольких ЛС (полипрагмазия); хроническое течение заболеваний и необходимость применения ЛС длительными курсами. С проблемой мультиморбидности (или полиморбидности) - наличием у одного больного целого «букета» заболеваний и имеющих, как правило, затяжной характер обычная проблема врача при лечении гериатрических больных.

По статистике среди пациентов старше 60 лет у 40% как минимум 2-3 хронических заболевания, у 30% от 3 до 5 заболеваний, а у пациентов, в возрасте старше 75 лет, диагностируется до 6 заболеваний. В основе полиморбидности в старческом возрасте лежат поражения системного характера, проявляющиеся разнообразными патологическими формами, например, сердечно-сосудистые заболевания, обусловленные атеросклеротическими процессами, болезни органов пищеварения, болезни обмена веществ - сахарный диабет с его многочисленными осложнениями и т.д. Всё это серьёзно затрудняет тактику ведения больного и требует от врача, помимо правильной постановки диагноза ещё и глубоких знаний возрастных особенностей течения заболеваний с учётом инволютивных процессов естественного старения. Всё это вынуждает назначение сразу нескольких препаратов. Согласно статистике риск полипрагмазии у пожилых пациентов чрезвычайно высок - более 50% ежедневно - принимают от 4 до 9 ЛС. По отдельным данным полипрагмазию отмечают:

- у пациентов в возрасте < 65 лет в 56% случаев; > 65 лет в 73%.

При приеме определённого количества препаратов, да ещё в течение длительного времени складывается сложная ситуация несостоятельности в старческом возрасте морфо - функциональных систем организма, участвующих в кинетике ЛС, с неизбежно вытекающими последствиями очевидности развития НПР. При этом количество НПР растёт с ростом количества принимаемых препаратов. В связи с этим, врач сталкивается с нелёгкой задачей прогнозирования НПР с учётом индивидуальных особенностей пациента и принятия мер в плане изменения режима дозирования,



длительности лечения, коррекции возможных НПР. При этом врач обязательно информировать пациента о возможных побочных действиях ЛС (Приложение 6).

Помимо описанных объективных факторов, осложняющих фармакотерапию у лиц пожилого и старческого возраста, существуют и субъективные факторы риска развития НПР, связанные с особенностью психологии пациентов этой категории: низкая психическая активность, инертность, снижение уровня восприятия информации, недостаточно осознанное отношение к рекомендациям врача и т.д. Как следствие - высокая приверженность у пожилых людей к нарушениям режима приема препаратов. Привычка нарушения рекомендаций врача характерна для больных всех возрастных групп. Согласно статистике от 25 до 50% амбулаторных больных не соблюдают надлежащий режим приема ЛС. С возрастом такое отношение к приему препаратов увеличивается вдвое. Проявляется это несоблюдением рекомендованной дозы (около 80% обычно предпочитают сознательно принимать низкие дозы), кратности приема препаратов в течение дня, несоблюдением курса лечения, отсутствием согласовывать прием ЛС с приемом пищи.

Всё вышеотмеченное сводится к тому, что актуальность прогнозирования развития НПР в процессе фармакотерапии у лиц пожилого возраста чрезвычайно высока. С возрастом закономерные изменения всех физиологических процессов несомненно находят свое отражение в изменении фармакокинетических параметров.

#### 4.6.1. Изменение фармакокинетики ЛС в старческом возрасте

**Всасывание.** При приеме ЛС внутрь в пожилом и старческом возрасте важное значение приобретает всасывание препарата, от которого напрямую зависит биодоступность ЛС, и, следовательно, терапевтический эффект, а также возможность развития НПР. Даже такая, на первый взгляд, незначительная деталь, как отсутствие зубов является серьёзным препятствием для разжевывания таблеток, если такой прием показан. Такие препараты следует рекомендовать применять в измельченном виде.

Более серьёзные физиологические факторы, влияющие на эвакуаторную функцию желудка и пассажа пищи в кишечнике - гиперсекреция соляной кислоты, снижение тонуса, моторики желудка и кишечника, атрофия слизистых, снижение секреторной активности поджелудочной железы, ухудшение мезентериального кровоснабжения. Эти сдвиги могут влиять на процесс всасывания ЛС, модифицировать их биодоступность и терапевтический эффект. В тоже время длительный контакт ЛС со слизистой желудка может быть причиной осложнений, связанных с раздражающим действием отдельных препаратов (гастропатические явления). Вышеописанные явления более усугубляются при наличии у пациента воспалительных процессов в ЖКТ и сопутствующих заболеваний других органов, косвенно влияющих на процессы всасывания ЛС (патология печени, сердца, кишечная инфекция).

Следует также учитывать определённое замедление всасывания ЛС, происходящее



при подкожном или внутримышечном введении, в основном связанное с ухудшением кровообращения, в связи со слабой сердечной деятельностью и снижением тонуса сосудов в результате атеросклеротических процессов.

**Распределение.** Факторы, непосредственно влияющие на распределение ЛС – это состояние мышечной и жировой тканей, водной среды организма, белковых фракций сыворотки крови. Уменьшение мышечной массы, снижение сердечного выброса (к 65 годам снижается до 40%), атеросклеротические изменения в сосудах приводят к нарушению кровоснабжения органов. Естественным последствием может быть и изменение характера распределения ЛС по органам и тканям.

Важным фактором, определяющим эффективность ЛС, является его свободное содержание в крови. Оно, в свою очередь, зависит от степени связывания ЛС с белками плазмы крови. С возрастом наблюдается снижение содержания альбумина (в среднем на 10-20%), приводящее к увеличению свободной и уменьшению связанной фракции препарата в сыворотке. Следовательно, врач при назначении пожилым пациентам ЛС, преимущественно связывающихся с альбуминами (оральные гипогликемические средства, фенитоин, варфарин), должен уменьшить их дозы.

Увеличение в старческом организме массы жировой ткани (до 40%) может вызвать увеличение объёма распределения жирорастворимых ЛС. При этом отмечается удлинение периода полувыведения и терапевтического эффекта липофильных препаратов (бензодиазепины, лидокаин). Уменьшение общего количества жидкости в старческом организме (до 15%) приводит к снижению объёма распределения водорастворимых ЛС (литий, этанол, дигоксин) и увеличению их концентрации, что требует от врача осторожности в назначении таких препаратов. Также следует иметь в виду, что дефицит общего количества жидкости в старческом возрасте требует осторожности в определении дозы и длительности назначения диуретических средств, поскольку вероятность развития дегидратации в этом случае очень высока, а уменьшение объёма циркулирующей крови, изменение реологических показателей, выведение минеральных солей может привести к угрожающим для здоровья последствиям.

**Биотрансформация.** Снижение метаболизма ксенобиотиков в старческом организме, по меньшей мере, связано с такими процессами, как возрастные атрофические изменения паренхимы печени и снижение ее массы (до 45%), снижение печёночного кровотока (почти в два раза), репрессия активности ферментов I (в большей степени) и II фазы биотрансформации. К старости резко снижается восстановительная функция печени после различных инфекционных и токсических поражений. Снижение скорости метаболизма ксенобиотиков приводит к возрастанию биодоступности препаратов, подверженных «эффекту первого прохождения» в печени. Это требуется учитывать при определении их дозы, поскольку обычные дозы могут вызывать снижение клиренса и усилению токсических эффектов.



При назначении одновременно нескольких препаратов необходимо иметь в виду возможность отдельных препаратов вызывать индукцию микросомальных ферментов (МОС), что может привести к возрастанию активности метаболизма и снижению их эффективности. К индукторам МОС относятся барбитураты, некоторые антибиотики (эритромицин, олеандомицин), противосудорожные средства (карбамазепин, фенитоин), а также вредной привычки курение.

На метаболизм лекарственных средств в пожилом возрасте влияют и сопутствующие заболевания: хроническая сердечная недостаточность с выраженным застоем в большом и малом кругах кровообращения, цирроз печени, хроническая почечная недостаточность, генетические полиморфизмы (типы ацетилирования), условия жизни (питания).

**Выведение.** Изменение элиминации ЛС в старческом организме чаще всего связано с особенностями функционирования почек, печени и наличием у пациента сопутствующих заболеваний. Возрастные изменения, происходящие в основном органе, обеспечивающем выведение ЛС из организма – почке связаны с уменьшением её массы, числом функционирующих клубочков (к 65 годам на 40%), почечного кровотока (к 70 годам в два раза). Это приводит к снижению скорости клубочковой фильтрации, уменьшению количества функционирующих нефронов, снижению секреторной функции канальцев и нарушению почечной экскреции. Эти изменения отражаются на выведении большинства препаратов, у которых основной путь элиминации из организма – ренальный (антибиотики, сульфаниламиды, гипотензивные, пероральные противодиабетические средства и др.).

Снижение выделительной функции почек в старческом возрасте: клиренса креатинина, увеличение периода полувыведения в совокупности с изменениями всасываемости, распределения и метаболизма ЛС может привести к количественному, а, следовательно, и к дальнейшему качественному изменению применяемых ЛС у лиц пожилого и старческого возраста. Как следствие - увеличивается вероятность накопления ЛС в токсических концентрациях, передозировка и последующее развитие НПР. Эти факторы должны учитываться при проведении фармакотерапии больных пожилого возраста, дозировка большинства препаратов, особенно выделяющихся из организма в активной форме (в неизменённой виде, в виде активных метаболитов), уменьшается наполовину или на треть.

Выведение из организма ЛС через дыхательные пути в престарелом возрасте из-за сниженной вентиляции лёгких, легочного кровотока также уменьшено по сравнению с таковым в молодом или среднем возрасте. Это должно учитываться при проведении ингаляционного наркоза. В этом случае обезболивание предпочтительнее проводить средствами для неингаляционного наркоза.



#### 4.6.2. Изменения фармакодинамики ЛС в старческом возрасте

Факторы, влияющие на фармакодинамику ЛС у пожилых больных связаны с возрастными изменениями всех морфофункциональных систем, подпадающих под категорию «старение организма». Наиболее значимые факторы, влияющие на реализацию эффекта ЛС это:

- ухудшение кровоснабжения тканей;
- изменение плотности рецепторов;
- функциональной активности ионных каналов мембран клеток;
- активности ферментных систем;
  - ослабление механизмов гомеостаза;
  - гиподинамия;
  - характер питания, гиповитаминозы;
  - гипотония толстой кишки (склонность к запорам).

Следует учесть, что эти изменения весьма вариабельны и могут носить индивидуальный характер. Тем не менее достаточно достоверных данных об фармакодинамических особенностях для различных ЛС или фармакотерапевтических групп, формирующих НПР у гериотрических групп пациентов (приложение).

Наиболее чувствительны больные пожилого возраста к препаратам, влияющим на ЦНС. Около половины снотворных и транквилизаторов потребляются в старческом возрасте и в 40% случаев у них регистрируются НПР. Это связано с удлинением у престарелых периода полувыведения ( $T_{1/2}$ ), например бензодиазепинов и снотворных более чем в два раза, связанное с уменьшением почечной экскреции и их биотрансформации в печени: поэтому лицам старческого возраста рекомендуется уменьшать дозы препаратов этой группы вдвое.

В старческом возрасте организм более чувствителен к наркотическим анальгетикам, что может сопровождаться более сильным и длительным обезболивающим эффектом при одновременном более выраженном угнетении дыхания. Это требует коррекция дозы наркотических анальгетиков в сторону снижения.

Антипсихотические средства вызывают НПР почти у половины пациентов, принимающих препараты в форме экстрапирамидных нарушений (блокада дофаминовых рецепторов экстрапирамидной системы), нарушений моторики ЖКТ (запоры), тонуса мочевого пузыря (задержка мочи), паралича аккомодации вследствие м-холиноблокирующего действия. Снижение функции органов выделительной системы способствует удлинению  $T_{1/2}$ , что требует корректировку дозы в сторону ее уменьшения.

Одним из широко употребляемых групп ЛС лицами старческого возраста являются НПВС (до 20% лиц старше 65 лет принимают их систематически), большинство из которых являются безрецептурными и применяются как самолечение. Частота и характер осложнений при применении НПВС у лиц старческого возраста по данным отдела фармаконадзора Государственного фармакологического центра Министерства здравоохранения Украины коррелируют со сведениями из других источников (табл. 4.25), согласно которым процент больных с осложнениями со стороны ЖКТ при



приёме НПВС может достигать до 50%. У лиц пожилого возраста число госпитализаций по поводу гастроуденальных осложнений в 4 раза больше по сравнению с более молодым возрастом.

Серьёзным осложнением при приеме НПВС в старческом возрасте является острая почечная недостаточность, интерстициальный нефрит и нефротический синдром. Основная причина этой патологии – кумуляция препарата вследствие снижения фильтрационной и секреторной функции почек. Коррекция дозы НПВС у таких больных и систематический контроль функции почек способствует значительному уменьшению риска НПР.

Таблица 4.25.

**Качественные и количественные характеристики системных нарушений при применении НПВС**

Системные нарушения	Количество в %
Нарушения со стороны ЖКТ	34,0
Изменения со стороны кожи и её придатков	33,9
Аллергия	13,4
Ангионевротический отёк (отёк Квинке)	4,5
Сердечно-сосудистые нарушения	3,1
Нарушения со стороны центральной и периферической нервной системы	3,1
Изменения в месте введения	2,1
Анафилактические реакции, включая анафилактический шок	2,5
Нарушения со стороны органов дыхания	1,3
Нарушения со стороны мочевыводящей системы	0,7
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	0,3
Изменения тромбоцитов и системы свёртывания	0,3
Синдром Лайелла	0,2
Гематологические нарушения	0,1
Нарушения электролитного баланса	0,1
Сосудистые (экстракардиальные)	0,1
Нарушения опорно-двигательного аппарата	0,1
Синдром Стивенса – Джонсона	0,1
Лихорадка, гипертермический синдром	0,1
Всего	100



Патология сердечно-сосудистой системы в период старения организма имеет под собой объективные физиологические процессы, связанные со слабостью силы сердечных сокращений, снижением эластичности сосудов, снижением возбудимости миокарда и т.д. Всё это, в совокупности с возрастными нарушениями функции печени и почек, существенно отражается на характере специфического действия и токсичности таких ЛС, как кардиотоники, антигипертензивные средства, антиаритмики, коронаролитики, гиполипидемические средства и диуретики даже при использовании их в обычных терапевтических дозах. Резкое снижение АД отмечается при назначении антигипертензивных средств и нитратов, что может привести к нарушению кровоснабжения жизненно важных органов (головной мозг, сердце).

Эффект диуретиков в старческом возрасте обычно более выраженный, по сравнению с молодыми, может быть причиной развития гипонатриемии, гипомагниемии и гипокалиемии, что может спровоцировать аритмии.

Сердечные гликозиды в старческом возрасте, вследствие уменьшения клиренса и повышенной чувствительности к ним, могут быть причиной аритмогенного эффекта и развития интоксикации. Препаратом выбора среди сердечных гликозидов считают дигоксин, доза которого также должна корригироваться в сторону снижения.

При лечении нарушений сердечного ритма у гериатрических больных вследствие повышенной чувствительности миокарда к противоаритмическим средствам наблюдается удлинение периода полувыведения препаратов и снижение их терапевтического индекса. У таких больных, во избежание токсического действия антиаритмиков и развития НПР, рекомендуется тщательный мониторинг с последующим выбором подходящего препарата и его дозы.

У гериатрических больных требует осторожности назначение антикоагулянтов и антиагрегантов из-за существенной модификации их фармакокинетики и фармакодинамики. Убедительно показано, что антикоагуляционный эффект варфарина в старческом организме проявляется в 1,5-2 раза сильнее по сравнению с молодыми, что следует учитывать при определении назначаемой дозы препарата больным этой категории. Вследствие более медленной элиминации аспирина из организма престарелых, риск развития гастропатий у них более высок. Увеличение частоты и тяжести НПР заметно возрастает при назначении больным старческого возраста блокаторов  $H_2$ -рецепторов (ранитидин, фамотидин), химиотерапевтических препаратов (аминогликозиды,  $\beta$ -лактамные антибиотики, фторхинолоны) и некоторых других фармакотерапевтических групп (табл.4.26).



Таблица 4.26

## Ожидаемые НПР ЛС, обусловленные особенностями фармакодинамики

Фармакотерапевтическая группа ЛС	Ожидаемые НПР	Клинические проявления
НПВС	НПВС-ассоциированная гастропатия, нефротоксичность, задержка натрия и воды в организме, сердечно-сосудистые осложнения	Гастропатии с возможными кровотечениями, почечная недостаточность, снижение эффекта гипотензивных препаратов и других кардиологических препаратов, риск инсультов
Аминогликозиды	Нефротоксичность	Почечная недостаточность, токсические реакции
Антихолинергические средства (М-холиноблокаторы)	Сухость во рту, замедление моторики ЖКТ и снижение тонуса мочевого пузыря, расширение зрачка, гипотензия, седативное действие	Запоры, задержка мочи, психические нарушения, шаткость при ходьбе, нарушения зрения, обмороки, головокружение, обострение глаукомы
Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов	Нарушение сердечной сократимости, проводимости, снижение АД	AV- блокада, прогрессирование сердечной недостаточности, брадикардия, обмороки

Эти НПР, как правило, прогнозируемы и в случае правильного выбора препарата и оптимальной дозы позволяют максимально уменьшить их тяжесть. Особенно это важно при вынужденном применении препаратов тех фармакотерапевтических групп, длительное назначение которых в старческом возрасте с высокой степенью вероятности приводит к развитию НПР (табл.4.27).

Таблица 4.27.

## Фармакотерапевтические группы препаратов, длительное применение которых нежелательно у лиц в возрасте старше 60 лет

Группа препаратов	Нежелательный эффект
Антигистаминные средства (блокаторы $H_1$ -рецепторов): дифенгидрамин, хлоропирамин, клемастин, др.	НПР со стороны ЦНС возможны в виде сонливости, нарушений памяти, дезориентации; особенно вероятны у лиц с дисциркуляторной энцефалопатией.
Антиагреганты (дипиридамол)	Потенциально опасен при любой форме ИБС (возможно развитие синдрома обкрадывания). Исключение составляют лица после протезирования клапанов сердца.



Антигипертензивные средства центрального действия (метилдопа, клонидин) и (Кристенин, Бринердин, Адельфан)	Избыточный седативный эффект с ухудшением настроения, усиление или проявление депрессии, ортостатическая гипотензия.
Антиаритмические средства I класса (все)	Повышение летальности больных ИБС за счёт проаритмогенного действия, из антиаритмических средств предпочтение следует отдать блокаторам $\beta$ -адренорецепторов (II класс) и амиодарону.
Барбитураты, транквилизаторы (особенно группа бензодиазепинов)	Когнитивные и поведенческие нарушения у некоторых больных, повышение риска падений и переломов.
НПВС	Способность вызывать НПВС-ассоциированную гастропатию с возможным кровотечением. Кроме того, препараты этой группы способствуют задержке натрия и воды в организме, что снижает эффективность гипотензивных и прочих кардиологических препаратов.

Лечение больных гериатрического возраста требует от врача, наряду с соответствующей тактикой фармакотерапии одновременно учитывать такие важные компоненты образа жизни, как гиподинамия и неполноценный пищевой рацион. Недостаточное употребление витаминов в составе фруктов и овощей, мясо-молочных продуктов и ограничение физической активности, наряду с ухудшением качества жизни пациента, отягощает болезнь, снижает эффект лечения и повышает риск развития НПР ЛС.

Из вышесказанного следует, что морфологические, функциональные и метаболические особенности организма пациента пожилого и старческого возраста, являющиеся объективными признаками старения, неизбежно способствуют модификации фармакокинетики, фармакодинамики ЛС и способствуют развитию НПР. Нередко осложнения от применения препаратов у престарелых по клиническому течению и сложности их коррекции более проблематичны, чем само заболевание. Поэтому фармакотерапия больных старческого возраста требует от медицинских работников особого тактического подхода в плане учёта фармакологического анамнеза, максимального избежания полипрагмазии, настоятельного требования от больного или его близких соблюдения предписаний врача и внимательного наблюдения за ходом лечения. Существуют общие установки, соблюдение которых во многом предопределяет тактику фармакотерапии у лиц пожилого возраста (В.Г. Кукес, А.К. Стародубцев, 2009):



- следует учитывать повышенную чувствительность пожилого человека к ЛС (особенно к сердечным гликозидам, гипотензивным средствам, транквилизаторам, антидепрессантам), а также состояние психики и условия, в которых он живёт;

- строго индивидуализировать режим дозирования ЛС. В самом начале лечения ЛС назначают в дозах, уменьшенных примерно в два раза по сравнению с таковыми для больных среднего возраста. Постоянно повышая дозу, определяют индивидуальную переносимость ЛС. По достижении лечебного эффекта дозу уменьшают до поддерживающей, которая, как правило, также ниже дозы, назначаемой пациентам среднего возраста;

- способ приема ЛС должен быть по возможности простым и приемлемым для пациента. Лучше избегать назначения жидких лекарственных форм, так как из-за ослабленного зрения и дрожания рук пожилые больные испытывают затруднения при их дозировке. Кроме того, отсутствие контроля за герметичностью флакона может привести к изменению концентрации препарата, его загрязнению или порче;

- в стационаре медперсонал должен уделять особое внимание контролю за своевременным приемом назначенных ЛС, так как люди пожилого возраста нередко забывают принять ЛС вовремя или, наоборот, принимают его повторно, не дожидаясь назначенного часа;

- пожилой возраст является фактором риска опасных взаимодействий ЛС, поэтому комбинированный прием нескольких ЛС у таких больных требует особой осторожности и тщательности.

К вышесказанному хочется добавить, что проявленное должное внимание и терпение к пожилым пациентам предохранит врача от возможных ятрогенных ошибок, а больному обеспечит чувство уверенности в эффективности и безопасности проводимого лечения.



## ГЛАВА 5

### ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ КАК ВАЖНЫЙ ФАКТОР РИСКА НПР

*«Есть больные, которым нельзя помочь,  
но нет таких больных, которым нельзя навредить»  
Ламберт, немецкий философ*

Одновременное или последовательное применение нескольких препаратов с целью более успешного и быстрого излечения заболевания или облегчения состояния больного – наиболее распространённая тактика современной фармакотерапии. При этом возможные межлекарственные взаимодействия, сопровождающиеся количественными и качественными изменениями фармакодинамических и фармакокинетических параметров каждого из одновременно назначаемых препаратов могут быть не только желаемыми (усиление терапевтического эффекта, ослабление токсического действия или НПР) но и вредными. Последнее может проявляться либо чрезмерным усилением, либо ослаблением эффективности, усилением токсичности, возможным усилением известных побочных эффектов или появлением ранее не известных осложнений. Характер и диапазон проявлений лекарственного взаимодействия чрезвычайно различен и зависит от физиологического состояния, индивидуальных особенностей пациента, его возраста, наличия сопутствующих заболеваний, состояния органов, обуславливающих его фармакодинамику и фармакокинетику.

Одновременное или последовательное применение сразу нескольких препаратов следует воспринимать как объективную реальность и, более того, необходимость для достижения желаемого эффекта лечения больного (особенно в условиях стационара). Нередко и сам больной без консультации врача в порядке самолечения прибегает к приёму одновременно нескольких препаратов чаще всего безрецептурного отпуска (чаще всего НПВС, антациды, средства от простуды, диареи, запора и др.). Но в любом случае, при приёме одновременно нескольких ЛС всегда, как аксиому, должны помнить больной, а в особенности врач и фармацевт, что лекарственное взаимодействие всегда есть потенциальная причина развития весьма разнообразных и порой опасных для жизни пациента нежелательных последствий.

Особого внимания требует применение одновременно препаратов с узким диапазоном терапевтического действия, т.к даже незначительное возрастание их концентрации вследствие взаимодействия может явиться причиной возникновения токсического действия. К таким препаратам следует отнести сердечные гликозиды, антикоагулянты непрямого действия, пероральные противодиабетические средства, соли лития, теофиллин, трициклические антидепрессанты, фенитоин, циклоспорин А.

Серьёзной причиной развития НПР вследствие взаимодействия ЛС представляет полипрагмазия. Полипрагмазия воспринимается сегодня как обыденное явление



при фармакотерапии большинства заболеваний, особенно при оказании интенсивной помощи тяжёлому больному, когда нередко необоснованно назначается 10 и более препаратов. По имеющимся данным, до 40% пациентов принимают одновременно более 6 лекарственных средств. Наблюдениями более чем у 10000 больных установлено, что назначение до 3 препаратов приводит к развитию нежелательных эффектов у 8,22%, до 5 препаратов – 23,5% пациентов. При одновременном применении более 5 медикаментов осложнения возрастают у 48,8% больных. Существуют данные, согласно которым при комбинированном применении ЛС около 50% побочных реакций является результатом их взаимодействия, из них до 30% может заканчиваться гибелью пациентов. Прием двух препаратов приводит к побочным действиям вследствие лекарственного взаимодействия у 6% пациентов, у пяти – увеличивается частота НПР до 50%, при сочетании назначения десяти препаратов вероятность нежелательных лекарственных взаимодействий может достигнуть 100%.

Риск нежелательного взаимодействия лекарств увеличивается, если больной посещает нескольких врачей, когда каждый последующий врач не будучи информированным обо всех средствах, принимаемых пациентом, назначает дополнительно свои препараты.

Как уже было отмечено ранее, риск НПР от нежелательных взаимодействий ЛС чаще прослеживается в престарелом возрасте, когда изменения функций различных органов существенно сказываются на фармакокинетических параметрах ЛС. То же самое можно сказать и в отношении новорожденных, когда недостаточное развитие органов, вовлечённых в фармакокинетику ЛС существенно страдает при экспозиции одновременно нескольких фармакологических агентов.

Возможность развития НПР при взаимодействии ЛС возрастает при наличии сопутствующих заболеваний. Преимущественно эти риски высоки при патологии жизненно важных органов или органов, активно участвующих в обеспечении фармакокинетики ЛС (печень, почки, сердце, кровь и т.д.).

При вынужденном назначении одновременно нескольких препаратов необходимо придерживаться принципов рационального комбинирования ЛС, заключающегося в выборе сочетания необходимого количества препаратов в необходимой дозировке с учётом физиологического состояния пациента и его индивидуальных особенностей (персонализированная терапия).

Принцип рационального комбинирования препаратов заключается в достижении высокой эффективности и безопасности фармакотерапии при наличии у препаратов разного, но однонаправленного механизма действия (напр. антигипертензивного, бронходилатирующего), для дополнения спектра действия (антибактериальные) или воздействия на отдельные функциональные системы, создающие оптимальные условия для развития основного эффекта препарата или уменьшения НПР. При этом желательно учесть все аспекты лекарственного взаимодействия (табл.5.1).



Таблица 5.1.

## Рациональная комбинация ЛС

ЛС	Результат взаимодействия
Ампициллин + оксациллин; Пенициллин + аминогликозиды; Омепразол + антибиотики Ампициллин + клавулановая кислота	Расширение широты антибактериального действия Усиление эффективности
Ингибитор АПФ + тиазидный диуретик	Повышение эффективности гипотензивной терапии
$\beta$ -адреноблокатор + дигидропиридиновый блокатор кальциевых каналов	Повышение эффективности антигипертензивной и антиангинальной активности
$\beta_2$ -адреномиметики + холинблокаторы	Усиление бронходилатирующего эффекта

Существуют комбинации ЛС, при которых фармакодинамические свойства одних препаратов способствуют устранению нежелательных свойств других, тем самым повышая безопасность фармакотерапии (табл.5.2).

Таблица 5.2.

## Комбинации лекарственных средств, повышающие безопасность фармакотерапии

Лекарственное средство	Результаты взаимодействия
Тиазидный диуретик + калийсберегающий диуретик	Предупреждение развития гипокалиемии
НПВС + синтетический аналог простагландина E	Уменьшение риска ulcerогенного действия НПВС
Леводопа + ингибитор ДОФА-декарбоксилазы	Уменьшение частоты и выраженности ПД, связанных с образованием дофамина в периферических тканях
Цитостатик + противорвотное средство	Уменьшение тошноты и рвоты

При комбинировании 2 лекарственных средств и более в одной лекарственной форме фармакологический эффект часто усиливается (синергизм, потенцирование). Это позволяет снижать дозы отдельных компонентов. Рациональной может быть комбинация лекарственных веществ с различными механизмами воздействия на одну и ту же мишень. Например, котримоксазол (бисептол, септрим), применяемый в качестве антибактериального средства, при этом оба его



компонента – сульфаметоксазол и триметоприм обладают бактериостатической активностью. Сульфаметоксазол влияет на превращение парааминобензойной кислоты в дегидрофолиевую, а триметоприм действует на превращение фолиевой кислоты в тетрафолиевую, что приводит к ингибированию биосинтеза ДНК и РНК, необходимых для жизнедеятельности бактериальной клетки. Таким образом, происходит потенцирование антибактериального эффекта и препарат приобретает бактерицидный эффект.

В одной лекарственной форме сочетают противотуберкулезные препараты с разным механизмом действия на микобактерии туберкулеза. При этом в случае рекомендации длительного применения таких комбинаций чрезвычайно важна оценка токсичности.

В рекомендациях экспертов ВОЗ по диагностике и лечению пациентов с повышенным уровнем АД одним из основных направлений в лечении артериальной гипертензии является применение комбинации антигипертензивных препаратов (АГП). При использовании рациональных комбинаций АГП происходит потенцирование их действия, обусловленное тем, что гемодинамические, нейрогуморальные, метаболические механизмы гипотензивного действия двух типов лекарственных препаратов помогают достигнуть синергизма реакций, дополнив действия друг друга. Еще одним достоинством комбинированной антигипертензивной терапии является уменьшение частоты побочных эффектов и улучшение переносимости лечения. Лекарственное средство в низких дозах значительно реже вызывает нежелательные побочные реакции, чем в максимальных.

Вариантом рационального, грамотного подбора препаратов для совместного применения является принцип, когда одно из лекарств в комбинации «противостоит» побочным эффектам другого. Например, неблагоприятные метаболические эффекты тиазидных диуретиков нивелируются при совместном применении с ИАПФ. Например, антагонисты рецепторов к ангиотензину II (АРА) могут вызывать повышение уровня калия в плазме крови, а тиазидные диуретики – его снижение. Поэтому сочетание АРА плюс тиазидный диуретик является одним из самых оптимальных в терапии артериальной гипертензии.

Длительный опыт лечения артериальной гипертензии показал, что потенцирование антигипертензивного эффекта и уменьшение числа побочных эффектов присущи лишь так называемым «рациональным» комбинациям антигипертензивных препаратов, к которым относятся следующие сочетания:

- ингибиторы АПФ (или антагонисты рецепторов ангиотензина II) и диуретики,
- диуретики и  $\beta$ -блокаторы,
- антагонисты кальция и ингибиторы АПФ,
- $\beta$ -блокаторы и антагонисты кальция,
- $\alpha$ -блокаторы и  $\beta$ -блокаторы.

В то же время, следует помнить о нерациональных комбинациях, при использовании которых не происходит потенцирования антигипертензивного эффекта препаратов или усиливаются нежелательные эффекты. Это сочетания:



- разных лекарственных средств, относящихся к одному классу АП;
- $\beta$  - адреноблокаторов и антагонистов кальция недигидропиридинового ряда;
- $\beta$  - адреноблокаторов и препаратов центрального действия;
- антагонистов кальция и  $\alpha$  - блокаторов;
- ИАПФ и калийсберегающих диуретиков.

Взаимодействие ЛС с разными механизмами действия может привести также и к снижению эффекта лечения. Так известно, что НПВС, в основе действия которых лежат механизмы ингибирования выработки прогнатовоспалительных простагландинов, одновременно угнетают образование вазодилатирующих простагландинов сосудистой стенки. Применение аминазина с адреномиметиками приводит к ослаблению их сосудосуживающего эффекта (антагонизм в отношении влияния на адренорецепторы), применение препаратов железа, тетрациклина и некоторых других препаратов перорально одновременно с антацидами приводит к связыванию их (с образованием нерастворимых комплексов) и нарушению всасывания. Это значительно ослабляет их эффекты. Примеров нерациональных (нежелательных) комбинаций множество и мы сочли целесообразным их привести в приложении.

Наиболее серьёзной клинической проблемой являются потенциально опасные комбинации ЛС, представляющие угрозу для жизни пациента. По данным различных авторов до 25% назначаемых комбинаций лекарственных средств могут быть потенциально опасными, из которых около 10% вызывают НПР. По данным органов здравоохранения США у трети умерших в результате НПР причиной были назначенные потенциально опасные комбинации ЛС (приложение 4).

Таким образом, важность значения вопросов взаимодействия ЛС в получении ожидаемого фармакологического эффекта при максимальной безопасности при одновременном или последовательном применении нескольких ЛС очевидна. Эти вопросы достаточно хорошо освещены во всех учебниках и пособиях по фармакологии с подробным указанием типов, разновидностей и особенностей. Не останавливаясь на деталях этой хорошо освещённой области фармакологии, мы всё же сочли полезным акцентировать внимание на тех её направлениях (разделах), которые в первую очередь связаны с рисками развития НПР ЛС при комбинированном их применении.

По классификации Американской фармацевтической ассоциации, взаимодействия лекарств предусматривают две формы:

1. Взаимодействие лекарств *in vitro*: химическое взаимодействие, физическое взаимодействие.

2. Взаимодействие лекарств *in vivo*: реакции взаимодействия лекарств, обусловленные нарушением их:

- всасывания (увеличение или уменьшение скорости всасывания, увеличение или уменьшение общего количества всосавшегося лекарства);
- метаболизма (ферментативная индукция, угнетение метаболизма лекарств);
- выделения (нарушение транспорта из канальцев почек, изменение pH мочи);



– распределения в организме (связывание с белками плазмы, тканями, изменение объема распределения);

– фармакодинамики в точках взаимодействия лекарств (конкурентные взаимоотношения и реакции, блокада рецепторов, влияние на различные биологические системы).

По классификации, которой придерживаются наши специалисты (это большинство учёных стран СНГ), взаимодействие ЛС подразделяется на фармацевтическое и фармакологическое. Последнее характеризуется изменением фармакокинетики или фармакодинамики ЛС в процессе лечения, а также следствием химического и физико-химического взаимодействия ЛС в средах организма. Важное практическое значение имеют вопросы взаимодействия ЛС с пищей, которые также будут рассмотрены в данной главе.

### 5.1. Фармацевтическая несовместимость ЛС

Несовместимости лекарственных средств, под которыми подразумевается ослабление, потеря, извращение лечебного действия, либо усиление побочного или токсического эффекта подразделяется на фармацевтическую и фармакологическую.

Фармацевтическая несовместимость ЛС возникает в тех случаях, когда два или несколько лекарственных веществ, взаимодействуя друг с другом в процессе приготовления комбинированных лекарственных форм, теряют присущие им фармакологические свойства и приобретают качества, неблагоприятно сказывающиеся на организме. Она обусловлена физическими, физико-химическими или химическими свойствами лекарственных веществ, например, недостаточной растворимостью или полной нерастворимостью в растворителе, коагуляцией, отсыреванием и расплавлением порошкообразных веществ, повышением их гигроскопичности. При этом возможно образование осадка, изменение цвета, запаха, вкуса или консистенции лекарственной формы. При контакте лекарственных веществ между ними могут возникать химические реакции (Табл.5.3) (гидролиз, нейтрализация, изменение окраски, появление осадков), физические и физико-химические взаимодействия (могут образоваться гели, меняются цвет, запах, вкус).

В итоге эти изменения могут стать причиной непригодности ЛС для практического использования вследствие снижения или потери терапевтической действенности, а в некоторых случаях, появления новой, иногда неблагоприятной (токсической) активности.



## Физическое и химическое взаимодействие лекарственных средств

Препараты	Несовместимые вещества	Результат несовместимости
Алкалоиды	Дубильные или белковые вещества, соли тяжелых металлов, марганец, соединения йода и азота	Осадки, разложение
Белковые вещества	Алкалоиды, танин, кислоты, спирт, соли тяжелых металлов	Те же
Дубильные вещества	Алкалоиды, препараты наперстянки, соли тяжелых металлов	Осадки
Кислоты	Щелочи, карбонаты, сердечные гликозиды, органические кислоты	Осадки
Эфирные масла	Йод, хлор, бром, азотная кислота	Разложение
Щелочи	Кислоты	Нейтрализация
Настои и отвары	Соли тяжелых металлов	Осадки
Препараты йода	Аммиак, эфирные масла, ртути амидохлорид	Взрывоопасно
Салициловая кислота и ее соли	Алкалоиды, соли тяжелых металлов	Осадки, разложение
Препараты сердечных гликозидов	Соли тяжелых металлов, дубильные вещества, органические кислоты	Те же
Соли железа	Щелочи, дубильные вещества, органические кислоты	Осадки
Соли ртути	Бромиды, йодиды, алкалоиды, белковые вещества	Осадки
Соли серебра	Хлориды, бромиды, йодиды, щелочи, дубильные вещества, алкалоиды, цианиды	Осадки
Антипирии	Нитраты, йод, хлоралгидраты, уротропин, резорцин, тимол, танин, соли тяжелых металлов	Осадки, разложение
Апоморфин	Дубильные вещества, щелочи, йод, соли тяжелых металлов	Те же
Камфора	Фенол, хлоралгидрат, ментол, тимол, резорцин	Разложение (разжижение-умякнение)
Калия перманганат	Кислоты, нитраты, спирт, сахар, алкалоиды, сера, активированный уголь	Осадки, разложение
Хлоралгидрат	Щелочи, аммиак, окислители, ментол, камфора	Осадки, разложение



Фармацевтическая несовместимость может также наблюдаться при смешивании нескольких препаратов в одном шприце или системе для парентерального введения, а также при несоответствии свойств растворителя и растворяемого в нем препарата. Так, растворы глюкозы, в которые для их стабилизации прибавляют 0,1 н. раствор соляной кислоты и натрия хлорид (рН растворов — 3,0—4,0), нельзя использовать для разведения лекарственных препаратов со свойствами слабых кислот (например, барбитуратов, сульфаниламидов, метициллина), т.к. они выпадают в осадок в кислой среде (табл.5.4).

Таблица 5.4.

## Примеры фармацевтической несовместимости

Взаимодействующие препараты	ЛС	Механизмы несовместимости
Эпинефрин, фенилэфрин, эфедрин	β-лактамы антибиотики (пенициллины и цефалоспорины)	Инактивация антибиотиков
Аминофилин	Бензилпенициллин, стрептомицин, гентамицин, тетрациклин	Инактивация антибиотиков в щелочной среде, создаваемая эуфиллином
Цианокобаламин	Тиамин, рибофлавин, пиридоксин, кислота никотиновая (фолиевая, аскорбиновая)	Инактивация витаминов кобальтом, входящим в состав цианокобаламина
Гепарин	Гидрокортизон, стрептомицин, канамицин, гентамицин	Образование осадка в растворе для инъекций
Антибиотики группы пенициллина	Канамицин, гентамицин, линкомицин	Образование осадка в растворе для инъекций
Ментол	Камфора	Образование гигроскопической смеси

Данные по нежелательному взаимодействию лекарственных препаратов в одном шприце (в одной инфузионной системе) важны в повседневной работе для каждого врача и фармацевта, а наличие соответствующей информации в манипуляционных кабинетах клиник и поликлиник повысит бдительность среднего медперсонала и поможет избежать ПР в период проведения манипуляции (Приложение 3).

В случае отсутствия уверенности или четких сведений о возможных нежелательных взаимодействиях или совместимости ЛС следует воздержаться от лекарственных коктейлей и вводить каждый компонент в отдельности.



## 5.2. НПР при фармакологическом взаимодействии ЛС

Под фармакологической несовместимостью подразумевают нежелательные изменения действия двух и более лекарственных препаратов при совместном или последовательном их введении в организм. При этом проявления несовместимости могут быть обусловлены изменениями фармакокинетики или фармакодинамики лекарственных средств.

При одновременном применении двух и более ЛС общий эффект может отличаться от эффекта каждого из них в отдельности, вследствие фармакокинетического взаимодействия между ЛС на уровне всасывания, транспорта, биотрансформации и выведения их из организма. Эти изменения не всегда предсказуемы но могут влиять на фармакологический эффект препарата или способствовать развитию побочных реакций, не характерных для составляющих компонентов при монотерапии.

### 5.2.1. НПР при взаимодействии ЛС на этапе всасывания

Взаимодействие ЛС на этапе всасывания возможно вследствие:

- физико-химического воздействия;
- изменения желудочного pH;
- изменения желудочно-кишечной перистальтики;
- воздействия на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта;
- воздействия на желудочно-кишечную флору;
- изменения пресистемного метаболизма.

Практическое значение такого взаимодействия может иметь место при применении ЛС одновременно или же с интервалом между ними не более 1,5-2 часа. При этом возможно изменение скорости и полноты (степени) резорбции ЛС как в сторону усиления, так и ослабления. Это может влиять на уровень плазменной концентрации и, как следствие, отразится на эффективности лечения (напр. при применении антибиотиков). Это особенно важно для препаратов с коротким периодом полувыведения или тех препаратов, терапевтический эффект которых требует развития максимального эффекта за короткий промежуток времени, т.е. при острых состояниях (нитраты, нифединии). При лечении хронических процессов эти аспекты взаимодействия ЛС менее значимы.

Важным фактором, обеспечивающим заданную ЛС фармакокинетику и биодоступность является взаимодействие ЛС с пищей. Установлено, что наличие пищи в желудке или кишечнике значительно замедляет его резорбцию, тогда как приём на пустой желудок значительно ускоряет этот процесс. В инструкциях по применению препаратов, кинетика которых заметно зависит от приёма пищи эти условия должны быть указаны (табл 5.5). Взаимодействие ЛС с пищей может существенно повлиять на их терапевтический эффект, ослабляя, извращая, или даже усиливая его. В ряде случаев прием пищи может быть причиной развития НПР (Табл.5.6). Изменение абсорбции ЛС при их взаимодействии возможно во всех отделах ЖКТ, начиная от ротовой полости вплоть до конечных отделов толстой кишки.



Таблица 5.5.

## Изменение всасывания лекарственных веществ при приеме с пищей

Всасывание лекарств			
Повышено	Снижено	Замедлено	Отсутствие изменений
Пропранолол	Ампициллин	Дигоксин	Метронидазол
Гидралазин	Ацетилсалициловая кислота	Изосорбида динитрат	Нитразепам
Гидрохлортиазид	Бензилпенициллин	Парацетамол	Оксазепам
Карбамазепин	Доксициклин	Сульфазин	Преднизолон
Метопролол	Изониазид	Фенобарбитал	Теofilлин
Нитрофурантоин	Каптоприл Леводопа	Фенацетил	Феноксиметил-пенициллин
Рибофлавин	Метациклин	Фуросемид	Хлорпропамид
Спиронолактон	Напроксен	Эритромицин	
Хлорохин	Рифампицин		
	Тетрациклин		
	Цефалексин		

Таблица 5.6.

Взаимодействие лекарственных средств с пищей  
(влияние пищи на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС)

Лекарственное средство	Пищевые продукты (составные части пищи)	Эффект взаимодействия
Сердечные гликозиды, сульфаниламиды, антикоагулянты, кофеин, циметидин, фенитоин	Пищевые продукты, богатые белком (яйца, сыр, молоко, мясо, горох, фасоль и др.)	ЛС образуют комплексы с белком в ЖКТ, всасывание задерживается и уменьшается, ослабляется действие ЛС
Сульфаниламиды	Яйца, сыр	Серосодержащие аминокислоты пищи образуют в крови сульфгемоглобин
Препараты, содержащие теofilлин, тетрациклин	Богатая белком пища	Увеличивается связанная с белком фракция препарата, уменьшается всасывание тетрациклина и теofilлина. Снижается терапевтический эффект ЛС.



Препараты, содержащие теофиллин, тетрациклин	Бедная белком пища	Эффект, противоположный приведенному выше
Препараты, содержащие этилморфин, стрихнин	Бедная белком пища	Снижается активность ферментов печени, ответственных за метаболизм ЛС, действие препаратов увеличивается
Гризофульвин, фурадонин, фенитоин, карбамазепин, пропранолол, препараты лития, антикоагулянты, соли брома, метронидазол, диазепам, жирорастворимые витамины А, D, E, K	Жирная пища	Повышает всасывание жирорастворимых ЛС, усиливается их действие
НПВС	Насыщенные мясные бульоны, аминокислоты	Стимулируют выработку соляной кислоты и повышают всасывание НПВС (препараты со свойствами слабых кислот), усиливают их действие
Тетрациклины, изониазид, кальция хлорид, амидопирин и др.	Углеводы	Замедляют моторику желудка, увеличивают время пребывания в нем препаратов, повышают их всасывание и терапевтическое действие
Слабительные средства, М-холиномиметики (пилокарпин и др.), антихолинэстеразные средства (неостигмина метилсульфат и др.)	Углеводы, белки и жиры	Уменьшается всасывание нутриентов
Антибиотики широкого спектра действия	Витамины B, B <sub>12</sub> , K, кальций, магний	Замедляют всасывание антибиотиков, подавляют синтез белковых проказ, угнетают микрофлору толстого кишечника
Изониазид	Витамины B <sub>6</sub> , содержащийся в злаках, мясе, рыбе, дрожжах	Замедляет всасывание витамина



Продолжение таблицы 5.6

Антикоагулянты непрямого действия	Пища, богатая витамином К, (зеленолиственные овощи, корнеплоды, цветная капуста)	Снижают действие антикоагулянтов
Средства, влияющие на функцию щитовидной железы, гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон)	Капуста, салат, редька (содержат прогватрин, обладающий антитиреоидным действием)	Усиливают действие антитиреоидных средств и ослабляют действие препаратов, содержащих гормоны поджелудочной железы
Тиазидовые и петлевые диуретики, сердечные гликозиды	Апельсины, абрикосы, чернослив, картофель, кабачки, бананы	Предупреждают или компенсируют гипокалиемию, повышают переносимость сердечных гликозидов и диуретиков
Антигипертензивные средства	Свекла, земляника, калина, черноплодная рябина	Усиливают антигипертензивное действие
Антидепрессанты из группы ингибиторов МАО	Сыр, брынза, печень, маринованная сельдь, пиво, фасоль, арахис (содержат тиамин и фенилэтиламин)	Ингибирование МАО ведет к накоплению тирамина и фенилэтиламина и повышению давления вплоть до гипертонического криза

Существенное значение имеет изменение pH содержимого желудка и кишечника. Согласно липидной теории клеточной депрессии, вещества, химически инертные в полярном растворителе – воде, могут оказывать угнетающее действие на клетки, богатые липидами (особенно на клетки центральной нервной системы).

Если вещество – органическая кислота или основание, то абсорбция протекает в тех частях ЖКТ, где преобладают неионизированные формы: кислоты – при низких pH ( $pH < pK_a$ ), основания – при высоких pH ( $pH > pK_a$ ). При этом ЛС, со свойствами слабых кислот, хорошо всасываются в желудке, так как в кислой среде желудка они меньше диссоциируют и легче проходят клеточный барьер. Препараты, со свойствами слабых оснований, лучше всасываются в щелочной среде кишечника. К примеру, совместное применение натрия бикарбоната и тетрациклина приводит к снижению абсорбции антибиотика. Таким же образом, изменение pH желудочного сока может влиять на всасывание ЛС при одновременном применении блокаторов  $H_2$  – гистаминовых рецепторов, ингибиторов протонного насоса,  $M_1$  – холинблокатора пирензепина. Противогрибковое средство кетоконазол при одновременном применении с



вышеуказанными ингибиторами желудочной секреции практически не всасывается. Этот фактор также следует учесть при назначении больным кишечнорастворимых таблеток: из-за высокой рН желудочного сока препарат не достигает тонкой кишки вследствие растворения оболочки таблеток уже в желудке. Антациды (альмагель) подавляют всасывания непрямы антикоагулянтов, салицилатов, некоторых сульфаниламидов, фторхинолонов (ципрофлоксацин, левофлоксацин) и др. снижая их активность. В то же время всасывание перорального противодиабетического препарата буформина при одновременном применении антацидов повышается на 25%, так как препарат является слабым основанием (соблюдать бдительность: возможна гипогликемия!).

В наибольшей степени всасывание ЛС нарушается при физико-химическом взаимодействии, приводящем к изменению сорбции, снижению растворимости, образованию комплексов и хелатных соединений. Более всего, вероятность образования таких соединений возможна при одновременном применении с препаратами, содержащими двух- и трех-валентные ионы металлов (Ca, Mg, Fe, Co, Cu, Zn, Bi, Al и др.). При этом органические препараты, содержащие донорные атомы, образуют прочные эндогенные комплексы, которые плохо всасываются или практически не всасываются из ЖКТ. Например, тетрациклины образуют комплексы (хелатные соединения) с некоторыми двух- и трехвалентными ионами Ca, Mg, Al, Fe, которые практически не всасываются. Некоторые из перечисленных элементов сами являются взаимно антагонистами. Применение при лечении гиперлипидемии ионообменных смол (холестирамин, колестипол), переводят в нерастворимые комплексы, одновременно применяющиеся тиазиды, сердечные гликозиды (дигоксин), антикоагулянты, некоторые гормональные и витаминные препараты. Во избежание последнего, при приеме препаратов следует рекомендовать интервал по меньшей мере в 3-4 часа.

Лекарственные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта могут характеризоваться также потерей вкуса, изжогой, отрыжкой, вздутием живота, атоническим запором. Длительное применение ЛС, провоцирующих атонический запор, может привести к развитию непроходимости кишечника, инфаркту кишечника, кровоизлиянию в его стенки, образованию эрозий и язв в ЖКТ.

НПВС и стероидассоциированные гастропатии наблюдаются при длительном совместном применении препаратов и могут осложниться геморрагическим синдромом. Установлено, что в 59% случаев осложненные кровотечениями стероидные или НПВС индуцированные язвы развиваются на фоне уже имеющейся патологии (цирроз печени, атеросклероз, заболевания крови).

Активированный уголь и крахмал связывают очень многие ЛС и значительно замедляют их поступление в системный кровоток. Алмагель, обволакивая слизистую желудка, затрудняет всасывание отдельных препаратов.



Большую роль не только в усвоении пищевых ингредиентов, но и как необходимый фактор, способствующий всасыванию ксенобиотиков, играет микрофлора кишечника.

Доказана связь изменения всасывания ЛС с изменениями количественного и качественного состава кишечной микрофлоры при применении высокоактивных антибиотиков и других противомикробных средств. Установлено, что применение на фоне антибиотиков широкого спектра действия, пероральных антикоагулянтов сопровождается усилением их всасывания, тогда как всасывание такого компонента пероральных контрацептивов, как этинилэстрадиол (эстрогенный препарат) может замедляться и сопровождаться ослаблением терапевтического эффекта. Это связано с тем, что ферменты микрофлоры кишечника гидролизуют этинилэстрадиол из его конъюгированной формы и способствуют их всасыванию. При подавлении нормальной микрофлоры кишечника антибиотиками существенно возрастает риск интоксикации сердечного гликозида дигоксина, так как до 10% дозы последнего метаболизируется с образованием неактивных компонентов при участии представителя сапрофитной флоры кишечника - *Eubacterium lentum*. При подавлении этих бактерий доза дигоксина в крови возрастает. При применении неомидина отмечено угнетение всасывания в кишечнике сульфасалазина, феноксиметил-пенициллина, фолиевой кислоты, витамина В<sub>12</sub>.

По отдельным сведениям при суперинфекции, развившейся на фоне антибиотиков и дисбактериозов, ещё более возрастает вероятность извращения абсорбции применяемых ЛС.

Скорость всасывания ЛС зависит также от состояния моторики и пассажа содержимого кишечника через отделы ЖКТ. Назначение холиномиметиков (группа атропина) и прокинетики (метоклопромид, домперидон, цизаприд), ускоряют эвакуаторную активность желудка и перистальтику ЖКТ (слабительные средства) и увеличивают скорость и полноту всасывания в кишечнике таких препаратов, как циклоsporин (на 30%), diaзепам, парацетамол, этанол, тетрациклины, пропранолол, солей лития, ускоряя при этом достижение терапевтического эффекта. В тоже время, для препаратов с медленным всасыванием, ускорение пассажа по кишечнику способствует снижению биодоступности и, следовательно, эффективности (дигоксин, тиметидин и некоторые антибиотики). Антихолинергические средства, опиоидные анальгетики, блокаторы Н<sub>1</sub> – рецепторов, замедляя моторику ЖКТ, способствуют увеличению всасывания и биодоступности ЛС, повышая риск развития НПР.

Всасывание ЛС существенно модифицируется при патологических процессах органов пищеварения (табл.5.7).



## Влияние заболеваний ЖКТ на всасывание лекарственных средств

Патология ЖКТ	Всасывание лекарств	
	Увеличивается	Уменьшается
Состояние после удаления желудка	Цефалексин, этанол, леводопа, ПАСК, феноксиметилпенициллин	Фолиевая кислота
Целиакия	Ацетилсалициловая кислота, цефалексин, клиндамицин, котримоксазол, эритромицин, метилдофа, пропранолол, изопреналин, ПАСК, фузидовая кислота	Амоксициллин, парацетамол, феноксиметилпенициллин, рифампицин
Панкреатит		Цианокобаламин, феноксиметилпенициллин
Синдром мальабсорбции		Дигоксин, цианокобаламин, фолиевая кислота, феноксиметилпенициллин
Диарея		Ухудшается всасывание многих ЛС, в первую очередь медленно всасывающихся
Повреждение целостности слизистой кишечника		Тормозится всасывание цитостатиков (циклофосфамид, винк-ристин), дигоксина, препаратов железа, цианокобаламина, фолиевой кислоты

Имеется достаточно богатый материал о значении изменения нормального физиологического состояния различных отделов ЖКТ и влиянии этих сдвигов на всасывание других, совместно применяемых лекарственных средств.

В последние годы выявлен ещё один важный дополнительный фактор в функции кишечника, направленный на защиту организма от поступления инородных веществ. Это связано с открытием на мембране энтероцитов гликопротеина Р – уникального АТФ-зависимого белка-переносчика, обеспечивающего выброс отдельных ксенобиотиков из клеток в полость кишки (аналогичный белок также обнаружен на мембране гепатоцитов, в структурах гематоэнцефалического барьера, плаценте).



Фармакологически активные вещества, такие как верапамил, хинидин, ритонавир, индинавир обладают свойством угнетать активность гликопротеина Р. На фоне фармакотерапии этими препаратами одновременное применение ЛС, с которыми взаимодействует гликопротеин Р, может способствовать вероятности накопления токсических концентраций или развития НПР этих ЛС (Табл.5.8).

Таблица 5.8

### Субстраты и ингибиторы гликопротеина

Субстраты гликопротеина		
Винбластин, Винкристин, Гидрокартизон, Дексаметазон, Дигоксин, Доксорубин, Доксорубин,	Домперидон, Ингибиторы ВИЧ-протеиназы, Колхицин, Ловастатин, Лоперамид, Ондансетрон	Рифампицин, Хинидин, Циклоспорин, Эритромицин, Этопозид
Ингибиторы гликопротеина Р		
Верапамил Ингибиторы ВИЧ-протеазы	Мидазолам Томоксифен	Хинидин Циклоспорин

#### 5.2.2. НПР при взаимодействии ЛС на этапе их распределения

Взаимодействие ЛС возможно на каждом из этапов распределения ЛС и зависит от интенсивности кровообращения, способности ЛС преодолевать биологические барьеры, депонироваться в органах и тканях.

Прием препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему (добутамин, сердечные гликозиды, обладающие положительным инотропным действием), вследствие изменения интенсивности кровообращения безусловно, может отразиться на распределении, принимающихся одновременно с ними ЛС (напр. фуросемида, этакриновой кислоты).

Что же касается влияния взаимодействия ЛС на характер прохождения их через биологические барьеры (стенки капилляров, клеточные (плазматические) мембраны, гематоэнцефалический, плацентарный), то практическое значение их не столь велико. Оно может быть связано с гидрофильностью, липофильностью ЛС, специфически активными транспортными системами для эндобиотиков и ксенобиотиков, а также состоянием биологических мембран. Многочисленные «антилекарственные» белки, или Р-гликопротеины, значение которых было отмечено выше, выводят лекарственные вещества из клеток в кровь, и, напротив, препятствуют проникновению ксенобиотиков из крови в клетки. При применении ЛС, являющихся субстратами гликопротеина Р, например, дигоксин, одновременно с его ингибиторами (хинидин), концентрация последних в крови возрастает. Это, возможно, приводит к токсичности препарата (дигиталисная интоксикация) или развитию НПР (табл.5.9).



## Субстраты и ингибиторы гликопротеина Р

Субстраты гликопротеина Р	Ингибиторы гликопротеина Р
Винбластин, винкристин, гидрокортизон, дексаметазон, дигоксин, доксорубин, домперидон, колхицин, ловастатин, лоперамид, ондансетрон, рифампицин, хинидин, циклоспорин, эритромицин, эпозид	Верапамил, ингибиторы ВИЧ – протеазы, мидазолам, тамоксифен, хинидин, циклоспорин

Р-гликопротеиновые транспортёры имеются также и в плаценте, на мембране гепатоцитов, структурах гематоэнцефалического барьера, где выполняют аналогичную функцию.

ЛС, оказывающие воздействие на барьерные функции мембран, влияют на концентрацию ЛС в месте действия. Например, кофеин и эуфиллин увеличивают проникновение в ликвор пенициллинов при менингококковом менингите.

Известно, что фармакологические вещества, попадая в кровоток, в различной степени образуют обратимые связи с белками плазмы. В то же время специфическая активность препарата, а следовательно, терапевтический эффект, связан с наличием его в крови в свободной фракции. Поэтому степень связывания ЛС с белками плазмы крови является реальным показателем объёма распределения ЛС. Отдельные плазменные белки прочно связываясь с ЛС существенно лимитируют их активность. Например такой плазменный белок, как альбумин связывает множество химических соединений разных классов, являющихся слабыми кислотами, а плазменные белки типа  $\alpha_1$ -кислые гликопротеинов связывают ЛС, химически представляющие собой слабые основания. Связывающая функция присуща и другим белкам плазмы, например, трансферрину, церулоплазмину, липопротеинам и глобулинам.

Из-за высокой относительной молекулярной массы, комплексы, образованные из белков плазмы и лекарственного вещества, не способны проникнуть через клеточные мембраны и, в частности, стенку капилляров. Вследствии этого связанная форма вещества не может транспортироваться во внесосудистое пространство. Динамическое равновесие, в котором находятся свободная и связанная части ЛС могут нарушаться при одновременном применении ЛС, имеющих сродство к идентичным белкам, путём вытеснения одного лекарственного вещества из комплекса с белком плазмы другим препаратом (табл.5.10).



Таблица 5.10.

**Лекарственное взаимодействие, обусловленное вытеснением  
из связи с белками плазмы**

Вытесняемый препарат	Вытесняющий препарат
Кумариновые антикоагулянты	Хлоралгидрат, Клофибрат, Диазоксид, Этакриновая кислота, Мефенамовая кислота, Налидиксовая кислота, Фенилбутазон, Фенитонн, Салицилаты
Диазепам	Гепарин, Вальпроевая кислота,
Фенитонн	Фенилбутазон, Салицилаты, Толбутамид, Вальпроевая кислота
Толбутамид	Фенилбутазон, Салицилаты
Вальпроевая кислота	Салицилаты

При этом снижение концентрации свободной фракции ЛС в крови приводит к изменению фармакологической эффективности и способствует накоплению препарата в токсической дозе.

Уменьшение степени связывания ЛС с белками с 98 до 96% ведет к двукратному увеличению концентрации в крови свободной фракции препарата, а следовательно усилению токсичности и риска развития НПР.

Практическое значение имеет это в отношении ЛС, имеющих высокую степень связывания с белками (Табл.5.11) и небольшим объемом распределения (менее 35 л).

Таблица 5.11.

**ЛС, связывающиеся с белками на 85% и более**

Лекарственное средство		
Пропранолол	Дигитоксин	Тиоридазин
Амикацин	Фенитонн	Толбутамид
Хлорпромазин	Импипрамин	Трициклические антидепрессанты
Амитриптилин	Индометацин	Фенилбутазон
Амоксициллин	Мегадон	Фенитонн
Фенилбутазон	Мидазолам	Фуросемид
Вальпроевая кислота	Нифедипин	Флуоксетин
Варфарин	Нортриптилин	Хинидин
Верапамил	Пироксикам	Хлордиазепоксид
Галоперидол	Празозин	Хлорпропамид
Диазоксид	Рифампицин	Хлорпротиксен
	Сульфадиметоксин	Циклоспорин



По мере диффузии несвязанных с белком молекул лекарственного вещества происходит распад белковых ассоциатов до тех пор, пока концентрация свободной фракции ЛС не достигнет равновесных значений во внутри- и внесосудистом пространстве. Дальнейшая диффузия препарата в более удаленной от капилляров области распределения во внесосудистом пространстве приводит к дальнейшему усилению диссоциации ассоциатов белок-лекарственное вещество.

Способность вещества вытеснять другие препараты из комплексов с белком увеличивается по мере возрастания его концентрации в крови и сродства к альбуминам. Например, салицилаты, бугадион, клофибрат, индометацин обладают большим сродством к белкам крови, чем непрямые антикоагулянты (варфарин, синкумар, фенилин), поэтому, при сочетанном применении, они вытесняют последние из белковых комплексов. В итоге, наряду с повышением их фармакологической активности возрастает и риск проявления побочных эффектов (внутренние кровотечения). Аналогичная ситуация прослеживается при применении сульфаниламидов, дикумарола и салицилатов, усиливающих действие толбутамида и метотрексата. В табл.5.12 приведены некоторые примеры, имеющие важное клиническое значение для лечащего врача при прогнозировании эффективности и безопасности при одновременном применении назначаемых ЛС, которым свойственна фармакокинетическая несовместимость вследствие конкуренции за связь с белками плазмы.

Другого рода феномен имеет место при применении гепарина, который характеризуется опосредованным действием через влияние на ферментативную активность липопротеинлипазы. Активирование фермента гепарином способствует увеличению образования свободных жирных кислот из триглицеридов. Свободные жирные кислоты способны повышать свободные фракции лидокаина, пропранолола, хинидина, фениитоина, верапамила, дигоксина, вытесняя их из комплексов с белками.

Таблица 5.12.

**ЛС, вызывающие фармакокинетическую несовместимость вследствие конкуренции за связь с белками плазмы крови**

ЛС, для которых взаимодействие на уровне связи с белками не имеет клинического значения	ЛС, для которых взаимодействие на уровне связи с белками имеет клинического значения
Амигтриптилин, Бупренорфин, Бугорфанол, Верапамил, Галоперидол, Длтиазем, Доксорубин, Итраконазол, Лидокаин, Метилпреднизалон, Мидозалам, Милринон, Никардина, Натрия аурогимолат, Пропранолол, Фентанил, Хлорпромазин, Эритромицин	Диазепам, Вальпроевая кислота, Варфарин, Карбамазепин, Кетопрофен, Метотрексат, Толбутаид, Фенитоин, Хлорпропамид, Цефтриаксон

При этом усиление их терапевтического эффекта одновременно может усилить риски развития НПР («опосредованный эффект»).



Взаимодействие возможно и на уровне органов-мишеней. Хинидин, имея большее сродство к белкам-рецепторам миокарда, может вытеснять дигоксин, в результате чего в крови происходит накопление дигоксина в токсической дозе.

Некоторые ЛС, вследствие их захватывания лизосомами, могут накапливаться в отдельных клетках. При взаимодействии таких препаратов возможен конкурентный антагонизм и, как следствие, ингибирование этого процесса. В результате возможно увеличение концентрации вытесненного лекарственного средства в плазме крови.

### 5.2.3. НПР при взаимодействии ЛС на этапе биотрансформации

Ранее, подробно был рассмотрен комплекс вопросов, связанный с метаболизмом ЛС, а также факторов, от которых зависит этот важный для организма процесс, направленный на снижение биологической активности ксенобиотика или уменьшение его токсичности. Эти вопросы мы ещё раз рассмотрим уже с позиции взаимодействия ЛС.

В основе метаболических изменений ЛС, как было уже рассмотрено выше (см. гл.3) лежит процесс индукции (абсолютное повышение содержания и/или активности ферментов вследствие применения ксенобиотика (ЛС) (табл.5.13) или ингибирования (угнетение активности ферментов метаболизма при взаимодействии с ксенобиотиками (ЛС)).

Таблица 5.13.

#### Препараты, индуцирующие метаболизм других лекарственных средств

Метаболизируемые препараты	Препараты, индуцирующие метаболизм
Парацетамол Карбамазепин Хлорамфеникол	Оральные контрацептивы
	Фенитоин
	Фенобарбитал
	Рифампицин
Хлорпромазин Циметидин Клофибраг Клоназепам Клозапин Циклоспорин Дапсон Диазепам	Фенобарбитал
	Фенобарбитал
	Оральные контрацептивы
	Фенитоин
	Фенитоин
	Антиконвульсанты, Рифампицин
	Рифампицин
	Фенитоин, Рифампицин
Оральные контрацептивы	
Дифлунисал	Оральные контрацептивы
Дигоксин	Рифампицин



Дигитоксин	Фенобарбитал,	
	Фенитоин	
	Рифампин	
Дизопирамид Доксициклин Флуконазол Флудрокортизон Глюкокортикоиды Гризеофульвин Галоперидол Ловастатин Мепробамат	Антиконвульсанты	
	Фенитоин	
	Рифампицин	
	Фенитоин	
	Фенитоин	
	Рифампицин	
	Фенобарбитал	
	Антиконвульсанты,	
	Рифампицин	
	Пропролол	
	Длительный прием алкоголя (преимущественно за счет поражения печени)	
	Метадон Метопролол Мексилетин Морфин Оральные антикоагулянты	Фенитоин
		Рифампицин
Оральные контрацептивы		
Карбамазепин		
Длительный прием алкоголя		
Глютетимид		
Гризеофульвин		
Фенобарбитал		
Фенитоин		
Рифампицин		
Оральные контрацептивы Панкуроний Пефлоксацин Пенгобарбитал Фенилбутазон Фенитоин	Антиконвульсанты, рифампицин	
	Фенитоин	
	Рифампицин	
	Длительный прием алкоголя	
	Фенобарбитал	
	Карбамазепин	
	Длительный прием алкоголя	
	Фенобарбитал	
	Рифампицин	
Вигабатрин		



Продолжение таблицы 5.13

Правастатин Хинидин	Пропранолол
	Фенитоин
	Рифампицин
Салицилаты Темазепам Теофиллин	Оральные контрацептивы
	Оральные контрацептивы
	Курение сигарет
	Морцизин
	Фенобарбитал
	Фенитоин
	Рифампицин
Толбутамид	Длительный прием алкоголя
	Рифампицин
Вальпроевая кислота Верапамил	Антиконвульсанты
	Фенобарбитал

Индукции и ингибированию подвержены ферменты обеих фаз метаболизма. Но наиболее изучено индуцирующее влияние ЛС на ферменты I фазы метаболизма. Сегодня количество ЛС различных фармакотерапевтических групп, оказывающих реальное влияние на метаболизм различных препаратов при их совместном применении, перевалило за несколько сотен. Этим объясняется важность учёта процессов модификации метаболизма ЛС при комбинированном применении препаратов с целью предупреждения возможных НПР. Как было уже отмечено ранее, под влиянием различных ЛС (субстраты) индуцируются различные изоформы микросомальных ферментов. Индукторами ферментов печени являются некоторые снотворные средства (барбитураты, хлоралгидрат), анксиолитики (диазепам, хлордиазепоксид, мепробамат), нейролептики (хлорпромазин, трифлуоперазин), противоэпилептические средства (фенитоин), отдельные антибиотики (рифампицин), диуретики (спиронолактон) и др. В результате индукции ферментов уменьшается  $T_{1/2}$  препарата. Стимуляция метаболизма вследствие индукции ферментов обратима. После отмены индуктора  $T_{1/2}$  возрастает и уровень ЛС в крови возвращается к исходному или даже превышает его. При совместном назначении двух ЛС, одно из которых метаболизируется в печени, а второе является индуктором печеночных ферментов, дозу первого необходимо увеличить, а при отмене индуктора - снизить. Так, фенобарбитал снижает антикоагулянтное действие варфарина, что заставляет увеличивать дозу последнего. После отмены фенобарбитала метаболизм варфарина возвращается к исходному уровню, при этом, если больной продолжает принимать этот препарат в прежней дозе, может возникнуть кровотечение.

Как видно из таблицы (табл. 5.14), широко применяющийся препарат рифампицин и барбитураты одновременно вызывают индукцию ряда изоформ ферментов печени. Одновременное применение их с варфарином, синкумаром, фенилином



(антикоагулянты непрямого действия), циклоспорином, глюкокортикостероидами, кетоконазолом, теофиллином, хинидином, дигоксином, верапамилом снижает фармакологическую активность, что требует коррекцию доз.

В то же время резкая их отмена повышает концентрацию этих ЛС в плазме, а вместе с ним и риск токсического действия. Индукторы цитохрома Р-450 при одновременном применении с препаратами различных фармакотерапевтических групп существенно модифицируют их фармакологические свойства и фармакокинетические параметры (табл. 5.15-5.17).

Таблица 5.14.

Индукторы и ингибиторы изоферментов цитохрома Р-450

Изофермент	Индукторы	Ингибиторы	
CYP1A2	Инсулин Никотин Омепразол Полициклические ароматические углеводороды Рифампицин Фенитоин Фенобарбитал	Дилтиазем Кларитромицин Мекенлетин Мибефрадил Ритонавир	Тиклопидин Флувоксамин Фторхинолоны Циметидин Эритромицин
CYP2A6	Фенобарбитал	Ритонавир	
CYP2B6	Фенобарбитал Фенитоин	Орфенадин	
CYP2C9	Рифампицин	Амлодарон Диклофенак Дисульфирам Зафирлукаст Кетопрофен Ко-тримоксазол Метронидазол	Ритонавир Сульфаниламиды Фенилбутазон Флувастатин Флувоксамин Флуконазол Циметидин
CYP2C19	Барбитураты Рифампицин	Омепразол Ритонавир Толбутамид Флувоксамин Флуоксетин	



Продолжение таблицы 5.14

CYP2D6	-	Амиодарон Галоперидол Дезипрамин Кломипрамин Мибефрадил Пропафенон	Ритонавир Сертралин Флувоксамин Флуоксетин Хинидин Циметидин
CYP2E1	Изониазид Кетопные тела Этанол	Дисульфирам Ритонавир	
CYP3A4	Глюкокортикостероиды Декаметазон Карбамазепин Рифампицин Сульфиниразон Фенилбутазон Фенитоин Фенобарбитал	Азитромицин Дипиридам Зафирлукаст Индинавир Нитраконазол Кетоконазол Кларитромицин Клотримазол Метронидазол Мибефрадил Миконазол Омепразол Ранитидин	Ритонавир Саквинавир Сок грейпфрута Тролеандомицин Флувоксамин Флуконазол Флуоксетин Хинидин Циметидин Ципрофлоксацин Эритромицин

Таблица 5.15.

**Изменение фармакологической активности некоторых ЛС при действии препаратов – индукторов системы цитохрома P-450 печени**

Фармгруппы, препараты	Индукторы системы цитохрома P-450 печени	Результат взаимодействия
Варфарин	Барбитураты, фенитоин, карбамазепин, рифампицин, этанол (хронически)	Снижение антикоагулянтной активности
Хинидин	Барбитураты, фенитоин, карбамазепин	Снижение эффективности антиаритмического действия
Теофиллин	Фенитоин, карбамазепин, рифампицин, курение	Ослабление бронхолитического действия



Глюкокортикоиды	Барбитураты, фенитоин, рифампицин	Уменьшение эффективности терапии
Гормональные контрацептивы	Барбитураты, фенитоин, рифампицин	Неэффективность контрацепции

Таблица 5.16.

**Лекарственные средства, влияющие на метаболизирующие ферментные системы печени**

Стимулирующие ЛС	Угнетающие ЛС
Фенитоин, карбамазепин	Противогрибковые средства из группы производных азола (кетоконазол)
Фенобарбитал	
Гексамидин	Амиодарон
Рифампицин	Макролиды (эритромицин, кларитромицин, олеандомицин)
Дифенгидрамин	Хлорамфеникол
Хлоропирамин	Аллопуринол
Этанол (в небольших дозах или при хроническом потреблении)	Метронидазол
	Пиритинол
Изониазид	Оксониевая кислота
	Блокаторы H <sub>2</sub> - гистаминовых рецепторов (циметидин>ранитидин> фамотидин)
	Спиронолактон, этинилэстрадиол



Таблица 5.17.

**Лекарственные средства, биотрансформация которых усиливается под влиянием некоторых индукторов ферментов печени**

Индукторы ферментов печени	ЛС с усиленной биотрансформацией
Фенобарбитал	Амипазин, Антипирип, Варфарин, Гидрокортизон, Гризеофульвин, Диазепам, Дигитоксин, Дикумарин, Нитроглицерин, Пероральные контрацептивы, Рифампицин, Тестостерон, Фенитоин, Фенобарбитал, Хинин
Рифампицин	Варфарин, Гептобарбитал, Гидрокортизон, Гликоцидин, Дигитоксин, Норэтилестерон, Рифампицин, Толбутамид
Фенитоин	Гидрокортизон, Дексаметазон, Дигитоксин, Дикумарин, Гирокин, Фенитоин

Этот фактический материал должен учитываться медиками в процессе совместного назначения пациентам этих комбинаций препаратов как потенциальной угроза возможных НПР.

Учитывая возросший интерес населения к фитотерапии, уместно остановиться на результатах изучения взаимодействия ЛС с лекарственными растениями, влияющими на ферменты метаболизма. Широко используется в настоящее время в качестве психоседативного средства в различных лекарственных формах и комбинациях зверобой продырявленный. Показано, что индуцирующая активность зверобоя в отношении изофермента цитохрома P-450- CYP3A4 сопоставима с таковой у рифампицина. На фоне применения препаратов зверобой отмечено отчетливое снижение эффективности пероральных контрацептивных средств, в результате приводящее к нарушению менструального цикла, маточным кровотечениям, повышению риска нежелательной беременности. Одновременный прием препаратов зверобой вызывает снижение эффективности иммунодепрессанта циклоспорина, статинов, теофиллина, дигоксина, веронамила, амоксициллина, метотрексата, диширидамола.

Усиленная в последнее время реклама БАД и повальное увлечение ими различных слоев населения ставит перед врачами и, особенно, фармацевтами, важную задачу правильного информирования населения о возможных рисках фитотерапии и потребления растительных БАД при одновременном применении ЛС.

Что же касается ингибирующего действия отдельных препаратов на ферменты метаболизма ЛС, то необходимо отметить, что оно имеет не менее важное клиническое значение, так как способствует более длительному сохранению активного препарата в крови и может быть причиной развития НПР. По времени ингибирование ферментов



метаболизма происходит более интенсивно и быстрее, чем индукция ферментов. Известны несколько механизмов ингибирования ферментов ЛС:

- конкурентное метаболическое взаимодействие, в основе которого лежит степень сродства (аффинитет) отдельных ЛС к ферментам. Препараты, с высокой степенью сродства к определённым ферментам (верапамил, нифедипин, исрадипин, хинидин), конкурентно вытесняют препараты с более низким аффинитетом из связи с ферментом;
- способность отдельных препаратов (омепразол, циметидин, флуоксетин) связываться с геном, регулирующим синтез определённых изоформ цитохрома P-450;
- способность непосредственно инактивировать изоферменты цитохрома P-450 (гастроден);
- угнетение взаимодействия цитохрома P-450 с НАДФ-Н-цитохром P-450 редуктазой (например флавоноиды).

При ингибировании ферментов период полувыведения препарата ( $T_{1/2}$ ) увеличивается, а с ним и риск НПР. Классическим примером связи снижения активности ферментов метаболизма ЛС с увеличением концентрации в крови их субстратов и, следовательно, токсичности этих субстратов, является нарушение метаболизма этанола при одновременном применении ингибитора альдегиддегидрогеназы тетурама при лечении алкоголизма. Или же повышение токсичности противоопухолевого средства меркаптопурина при одновременном применении ингибитора ксантинооксидазы аллопуринола (противоподагрический препарат).

Циметидин угнетает активность ферментов печени и замедляет метаболизм антикоагулянтов непрямого действия, что приводит к повышению вероятности кровотечений. Аналогичное действие циметидина отмечено при одновременном применении с  $\beta$ -адреноблокаторами, при этом отмечается усиление артериальной гипотензии и развитие выраженной брадикардии.

Совместное назначение варфарина, имеющего узкий терапевтический интервал, и ингибитора CYP2C9 амиодарона приводит к усилению антикоагулянтного эффекта. При длительной терапии варфарином это обстоятельство может быть причиной такого НПР как кровотечение.

Известны случаи смерти при одновременном применении большими дозами аллопуринола с азатиоприном или 6-меркаптопурином: аллопуринол подавляет активность ксантинооксидазы, способствует накоплению токсических доз азатиоприна и 6-меркаптопурина, метаболизирующихся в организме при участии этого фермента.

Совместное применение эритромицина с блокаторами  $H_1$ -гистаминовых рецепторов (терфенадин) может привести к кардиотоксичности (в 10% случаев) в форме угрожающей жизни аритмии.

Фторхинолоны ингибируют изофермент цитохрома P-450 - 1A2, участвующий в метаболизме теофиллина, в результате, при одновременном применении препаратов, концентрация теофиллина в плазме крови, а следовательно и токсичность, повышается в 4-5 раз.

Ингибирование ферментов характерно и для сока грейпфрута. Флавоноиды,



содержащиеся в его соке ингибируют изофермент цитохрома P-450 - 3A4, субстратом которого является нифедипин. При употреблении сока одновременно с препаратом может развиться резкое снижение артериального давления и тахикардия, связанная с возрастанием активности препарата.

Что же касается ферментов II фазы метаболизма, то изменение их активности в процессе взаимодействия ЛС изучено ещё недостаточно и клинически менее значимо.

Так известно, что отдельные препараты, влияющие на функцию нервной системы (анксиолитики, антидепрессанты, антипсихотические средства, карбамазепин, вальпроевая кислота) метаболизируются с участием уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы: установлено снижение активности карбамазепина при одновременном применении с вальпроевой кислотой вследствие воздействия последней на активность уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы.

Активность другого фермента II фазы метаболизма N-ацетилтрансферазы, участвующей в биотрансформации сульфаниламидов, прокаина, прогивотуберкулёзных препаратов (ПАСК, изонназид) может усиливаться под влиянием глюкокортикоидов и замедляться барбитуратами. Это должно быть учтено при фармакотерапии вышеотмеченными препаратами.

Метаболическая функция печени напрямую зависит от печёночного кровотока. В этой связи применение препаратов, уменьшающих кровоток в органе одновременно с ЛС, метаболизирующимися в печени может существенно повлиять на скорость их обезвреживания и повысить их токсичность. Такие препараты должны применяться в относительно меньших дозах. Корректировка доз препаратов, метаболизирующихся в печени, требуется и при назначении их больным с печёночной патологией.

#### 5.2.4. НПР при взаимодействии ЛС на этапе выведения

Изменение фармакокинетических параметров при взаимодействии ЛС (или продуктов их биотрансформации) может происходить и в процессе их экскреции, например, с мочой, потом, выдыхаемым воздухом или другими путями. Наибольшее практическое значение для ЛС имеют два пути выведения – через почки и кишечник (в т.ч. желчью).

При выведении ЛС почками следует иметь в виду возможное изменение их экскреторной функции, включающей процессы клубочковой фильтрации, канальцевой секреции, канальцевой реабсорбции.

Изменение клубочковой фильтрации при медикаментозной терапии в определённой степени зависит от объёма циркулирующей крови и уровня артериального давления в почечных артериях. При угнетении этих процессов, под влиянием мочегонных средств (фуросемид и др.), возможно повышение концентрации в крови, а значит и риска развития НПР препаратов, выделяющихся с мочой путём пассивной фильтрации (левомецетин, антибиотики группы аминогликозидов - повышается их нефротоксический эффект). В то же время, при сердечной недостаточности при



одновременном назначении фуросемида и дигоксина, последний, улучшая сердечную деятельность и кровообращение, способствует повышению скорости клубочковой фильтрации, тем самым улучшает и эффективность диуретика фуросемида.

Канальцевая секреция, осуществляющаяся путём активного транспорта, является важным путём экскреции многих препаратов. Одновременное применение ЛС, вступающих в конкурентное взаимоотношение за активный транспорт, приводит к изменению выведения одного из препаратов с вытекающими отсюда различными клинически значимыми последствиями (табл. 5.18).

Таблица 5.18.

**Взаимодействие ЛС в связи с конкуренцией  
за канальцевый транспорт**

Лекарственное средство	Конкурирующее ЛС	Результат взаимодействия
Пенициллин	Пробенцид	Повышение концентрации пенициллина в плазме крови
Метотрексат	Салицилаты	Замедление роста костей
	Сульфаниламиды	То же
$\beta$ -лактамы антибиотики	Фуросемид	Увеличение концентрации $\beta$ -лактамовых антибиотиков, периода их полувыведения
Салицилаты	Пробенцид	Интоксикация салициловой кислотой
Индометацин	Пробенцид	Индометациновая интоксикация
Соли лития	Тиазидные диуретики	Интоксикация литием
Хлорпропамид	Фенилбутазон	Гипогликемия
Дигоксин	Спиронолактон	Повышение концентрации дигоксина в плазме

Это видно на примере совместного применения дигоксина и хинидина, когда концентрация дигоксина возрастает вследствие угнетения хинидином его канальцевой секреции, что может привести к дигиталисной интоксикации. Пробеницид значительно снижает выведение пенициллина, амоксициллина, мезлоциллина, цефалоспоринов. Выведение пенициллина также снижают индометацин, фенилбутазон, ацетилсалициловая кислота. Выведение дигоксина понижают также спиронолактон, кордарон, верапамил, нифедипин. Результатом угнетения фуросемидом канальцевой секреции пенициллинов, цефалоспоринов является повышение их концентрации в крови и удлинение  $T_{1/2}$ , подавление реабсорбции ЛС, которая, в основном, происходит



в дистальной части канальцев и собирательной трубке.

Принцип конкуренции за механизм активного транспорта ЛС при взаимодействии лекарств при их комбинированном применении лежит в основе нарушения ренальной функции при одновременном применении ЛС, являющихся слабыми кислотами и слабыми основаниями (табл.5.19).

Таблица 5.19.

### Органические кислоты и щёлочи, активно выделяемые почками

Органические кислоты, выделяемые почками	Органические щёлочи, выделяемые почками
Ацетазоламид, <i>p</i> -Аминогиппурат, Каптоприл, Цефалоспорины, Дапсон, Дифиллин, Гепарин, Петлевые диуретики, Метотрексат, НПВС, Пенициллины, Пробенецид, Салицилаты, Сульфаниламиды, Сульфонилмочевина, Тиазидовые диуретики	Ацетанид ( <i>N</i> -ацетилпрокаионамид), Амантадин, Амилорид, Циметидин, Этамбутол, Флекаинид, Мекамилламин, Хинакрин, Метформин, <i>N</i> -Метилникотинамид, Прокаионамид, Псевдоэфедрин, Ранитидин, Тетраэтиламмоний, Триамтерен, Триметоприм

Реабсорбция в почечных канальцах слабокислых и слабощелочных соединений зависит от значений pH первичной мочи. Изменением этого показателя препаратами можно существенно повысить или понизить степень ионизации вещества. Чем она меньше, тем выше липофильность вещества и тем интенсивнее протекает его реабсорбция в почечных канальцах. Более ионизированные вещества плохо реабсорбируются и, в большей степени, выделяются с мочой. Закисление мочи (напр. аскорбиновой кислотой) угнетает реабсорбцию слабых оснований, а ощелачивание — слабых кислот (табл.5.20).

Таблица 5.20.

### ЛС, канальцевая реабсорбция которых угнетается при изменении pH мочи

Снижение pH	Повышение pH
Амфетамин, Имипрамин, Кодеин, Морфин, Прокаин, Хинин, Хлорохин, Цефалоридин	Аминокислоты, Барбитураты, Налидиксовая кислота, Нитрофурантонн, Салицилаты, Сульфаниламиды, Фенилбутазон

В кислой среде угнетается реабсорбция имипрамина, кодеина, морфина, новокаина, хинина, хлорохина. Сульфаниламиды при кислой среде мочи вызывают такое крайне опасное НПР, как выпадение их в осадок в виде кристаллов. Для профилактики необходимо ощелачивание мочи путём назначения щелочного питья (минеральные воды).



Тиазидные диуретики, усиливая канальцевую реабсорбцию препаратов лития, повышают риск развития литиевой токсичности. При щелочной среде угнетается реабсорбция аминокислот, барбитуратов, налидиксовой кислоты, нитрофурантоина, фенилбутазона и салицилатов.

Что же касается элиминации ЛС (полное выведение ЛС из организма, включающее биотрансформацию и экскрецию), то чем больше скорость элиминации лекарственного средства и его метаболитов из организма, тем ниже его содержание в органе-мишени и меньше токсичность. Например, при накоплении лекарственного вещества в жировой ткани его элиминация снижена из-за низкого содержания в плазме, что препятствует быстрой почечной экскреции или выведению препарата другими способами.

Значительные количества ЛС и продукты его превращений в печени поступают с желчью в кишечник. Выведение препаратов с желчью может измениться под влиянием ингибиторов или индукторов микросомального окисления или под воздействием веществ, уменьшающих кровоток в печени (например, циметидин).

Подавляющее большинство ЛС выделяются из организма через кишечник. Уровень экскреции ЛС фекалиями в основном определяется интенсивностью перистальтики, состоянием микрофлоры (кишечных бактерий) и наличием патологии толстой кишки. При взаимодействии ЛС, компоненты которых влияют на эти параметры могут модифицировать процессы экскреции путём:

- изменения пассажа содержимого кишечника (и ЛС) как в сторону усиления (холиномиметики, слабительные и др.), так и замедления (холиноблокаторы, лоперамид, антидепрессанты);
- подавление нормальной флоры кишечника может влиять на процессы всасывания отдельных препаратов или на её моторику (антибиотики);
- воспалительные процессы, изъязвления, новообразования и другие сопутствующие заболевания могут быть дополнительными факторами изменения функции кишечника и, естественно, экскреции ЛС.

Рассмотренные нами изменения отдельных фармакокинетических параметров при взаимодействии ЛС в реальных условиях проведения лечения выявляются довольно редко. Чаще всего взаимодействие ЛС может отражаться сразу на нескольких этапах фармакокинетики одновременно. Однако, фактических данных на каждый случай представить практически не возможно. В этом случае, задача врача намного осложняется и принятие решения по коррекции фармакотерапии должно осуществляться с учётом каждого конкретного случая индивидуально, не забывая, что вероятность рисков развития НПР при одновременном применении любых ЛС очень высока.

Данные о НПР при комбинированном применении ЛС, базирующиеся в основном на результатах фармакокинетических исследований не дают полной оценки их безопасности, так как не касаются таких дополнительных показателей как токсичность, мутагенность, иммунотоксичность, канцерогенность. Эти важнейшие показатели могут быть выявлены при анализе фармакологического взаимодействия ЛС.



### 5.3. НПР при фармакодинамическом взаимодействии ЛС

Несмотря на то, что типы фармакологического взаимодействия ЛС известны врачам и фармацевтам ещё с курса общей фармакологии, не представляем возможным обойти эти важнейшие закономерности их фармакодинамики, во многом решающие на практике безопасность фармакотерапии.

Фармакодинамический тип взаимодействия, как известно, возможен на различных уровнях организации: органном, тканевом, рецепторном, ферментативном, на уровне ионных каналов и различных других молекулах-мишенях, где реализуется действие ЛС (табл.5.21).

Наиболее клинически значимые взаимодействия ЛС при комбинированной фармакотерапии, вследствие особенностей их фармакодинамики, связаны с усилением действия — синергизмом или уменьшением или полным устранением эффекта — антагонизмом.

При синергическом взаимодействии, если оба соединения действуют на один и тот же субстрат, то такой синергизм называется прямым. Если оба соединения действуют на различные субстраты, то такой синергизм называется косвенным.

Виды синергизма:

а) аддиция (лат. Additio - прибавление) — вид синергизма, при котором эффект совместно применяемых ЛС меньше их суммы, но больше, чем таковой каждого из них:  $A < AB < A + B > AB > B$ ;

б) суммирование — вид синергизма, при котором конечный эффект совместного применения препаратов, равен сумме эффектов каждого из них в отдельности:  $AB = A + B$ , обычно, по принципу суммирования действуют препараты, имеющие сходный механизм действия, единую точку приложения.

Таблица 5.21.

#### Примеры фармакодинамического взаимодействия ЛС

Группа комбинируемых препаратов		Результат взаимодействия препаратов I и II групп	
I	II	эффект	механизм
Курареподобные средства деполаризирующего типа действия (дипилин)	Антихолинэстеразные средства	Значительное усиление и пролонгирование действия деполаризирующих курареподобных средств	Антихолинэстеразные средства препятствуют гидролизу медиатора ацетилхолина, который является синергистом дипилина (оба соединения вызывают деполаризацию субсинаптической мембраны)
$\alpha$ -Адреноблокаторы (фентоламин и др.)	Адреналин	Уменьшение вазопрессорного действия адреналина или его «извращения» (возникает гипотензивный эффект)	$\alpha$ -Адреноблокаторы являются антагонистами адреналина в отношении $\alpha$ -адренорецепторов. На фоне блокады $\alpha$ -адренорецепторов проявляется возбуждающее действие адреналина на $\beta$ -адренорецепторы сосудов.
Симпатолитики (резерпин и др.)	Симпатомиметики (эфедрин и др.)	Ослабление действия симпатомиметиков	Симпатолитики являются антагонистами симпатомиметиков по влиянию на высвобождение норадреналина из адренергических окончаний



Симпатолитик и (резерпин и др.)	Симпатомиметик (эфедрин и др.)	Ослабление действия симпатомиметиков	Симпатолитики являются антагонистами симпатомиметиков по влиянию на высвобождение норадреналина из адренергических окончаний
Фторотан	Адреналин	Нарушение ритма сердечных сокращений	Фторотан повышает чувствительность миокарда к действию адреналина
Кислота ацетилсалициловая	Антикоагулянты (неоднокумарин, варфарин, фенилин и др.)	Кровотечения	Кислота ацетилсалициловая вызывает изъязвление слизистой оболочки желудка, уменьшает содержание в крови протромбина и снижает агрегацию тромбоцитов. На этом фоне антикоагулянты способствуют кровотечению
Антипсихотические средства (аминазин, галоперидол), анксиолитики (диазепам)	Спирт этиловый	Значительное усиление угнетающего эффекта спирта этилового на ЦНС	Антипсихотические средства и анксиолитики потенцируют действие спирта этилового на ЦНС
Пенициллин	Тетрациклины, левомецетин	Ослабление противомикробного действия пенициллина	Пенициллин влияет только на делящиеся клетки. Вместе с тем тетрациклин и левомецетин подавляют деление микроорганизмов
Антибиотики группы аминогликозидов (стрептомицин, неомидин, канамицин)	Кураре-подобные средства	Усиление миопаралитического действия курареподобных средств	Аминогликозиды и курареподобные средства по угнетающему влиянию на нервно-мышечную передачу являются синергистами
Антибиотики группы аминогликозидов	Антибиотики группы аминогликозидов	Усиление ототоксичности и курареподобного действия	Синергизм (суммирование эффектов) антибиотиков одной группы
Сульфаниламидные препараты	Новокаин	Ослабление противомикробного действия сульфаниламидных препаратов	При гидролизе новокаина образуется парааминобензойная кислота, которая является конкурентным антагонистом сульфаниламидных препаратов

с) сенсibiliзирующее воздействие – усиление фармакологического действия препарата под влиянием другого, не обладающего аналогичным действием;

д) потенцирование – вид синергизма, при котором общий эффект препаратов превышает сумму их эффектов при раздельном применении:  $AB > A+B$ , таким образом действуют обычно препараты, вызывающие один и тот же эффект разными механизмами.

Синергоантагонизм – такое взаимодействие, при котором одни эффекты



комбинированных веществ усиливаются, а другие ослабляются. Например, на фоне адrenoблокаторов (фентоламин, тропофен), при ослаблении стимулирующего действия адреналина на  $\alpha$ -адренорецепторы, одновременно наблюдается более выраженное его действие на  $\beta$ -адренорецепторы.

Примеры синергического взаимодействия, мы приводили в предыдущих разделах при анализе различных причинных факторов развития НПР. Примером является применение блокатора медленных кальциевых каналов верапамила совместно с  $\beta$ -адреноблокатором пропранололом. Оба препарата снижают сократимость миокарда (отрицательный инотропный эффект), уменьшают частоту сердечных сокращений (отрицательный хронотропный эффект), угнетают атриовентрикулярную проводимость, поэтому их необоснованное сочетанное применение обуславливает риск кардиогенных осложнений.

Антибиотики широкого спектра, подавляя нормальную микрофлору кишечника, синтезирующую витамин К, при совместном применении с антикоагулянтами непрямого действия (антагонисты витамина К) способствуют значительному повышению риска геморрагических осложнений.

Что же касается антагонизма ЛС, то различные их виды (физико-химический, физиологический и др.) широко используется для предупреждения или исключения побочных эффектов лекарства или при отравлениях.

Физико-химический антагонизм – взаимодействие лекарств на уровне физического или химического взаимодействия зависит от агрегатного состояния вещества, размера частиц дисперсной фазы, природы химических связей, структуры молекул вещества, способности к образованию координационных связей с биополимерами, относительной молекулярной массы, летучести, растворимости в липидах и воде, pH среды, и ряда других факторов. Данный вид антагонизма в ряде случаев считают полезным. Это видно на примере адсорбции крупномолекулярных токсинов, попавших в желудок, на поверхности пористого активированного угля, вместе с которым они выводятся из организма, на примере энтеросорбентов: способность связываться с молекулами токсичных соединений (соли тяжёлых металлов) в желудке или полости кишечника препятствует их всасыванию. Примером желательного химического взаимодействия является также реакция нейтрализации (в том числе и в крови) кислот или щелочей при отравлениях теми или другими, а также предотвращение токсического эффекта одного вещества вследствие химического взаимодействия лекарств при антидотной терапии.

Физиологический антагонизм, как результат противоположного воздействия препаратов на определенные функции организма характерен для препаратов, влияющих на функции ЦНС (аналептики и препараты гипно-седативного действия) и других органов и систем.

Клиническое значение антагонизма чаще бывает нежелательным из-за снижения эффективности или риска развития НПР. В качестве примера можно отметить, что антипсихотические препараты, блокируя дофаминовые рецепторы в подкорковых



образованиях снижают эффективность противопаркинсонического средства леводопы и, наоборот, леводопа может снижать антипсихотическое действие нейролептиков; местные анестетики- прокаиин, дикаин (эфиры парааминобензойной кислоты), вследствие конкурентного антагонизма с ПАБК, снижают антибактериальную активность сульфаниламидов.

Антагонистическое взаимодействие ЛС (как и синергическое) по механизму взаимодействия с определёнными биосубстратами может быть прямым или косвенным.

Прямое взаимодействие – одновременно применяющиеся ЛС действуют на один и тот же субстрат. Это могут быть специфические молекулы-мишени (рецепторы, ферменты, ионные каналы), система вторичных мессенжеров (посредников), (цАМФ, цГМФ), транспортные медиаторные системы. Примером прямого рецепторного взаимодействия может быть применение  $\beta_1$ -адреномиметика добутамина при передозировке  $\beta$ -блокаторов, или при лечении глаукомы пилокарпином одновременное назначение атропина при блокадах сердечной проводимости (синусно-предсердная), или брадиаритмиях способствует повышению внутриглазного давления. Последнее связано с тем, что препараты с антагонистическим действием имеют неодинаковое сродство к однотипным рецепторам.

Примером взаимодействия с вторичными посредниками может быть выраженная бронходилатация, при совместном применении теофиллина (тормозит активность фосфодиэстеразы и повышает содержание в гладкомышечных органах цАМФ) с солбутамолом ( $\beta_2$  – адреномиметик повышает активность аденилатциклазы и также повышает содержание цАМФ).

Взаимодействие на уровне медиаторных систем при совместном применении антидепрессанта моклобемида (ингибитор МАО-А) с эфедрином (симпатомиметик) характеризуется резким повышением уровня АД.

Косвенное взаимодействие - одновременно применяющиеся ЛС воздействуют на различные биосубстраты на уровне эффекторных клеток, органов и функциональных систем. Так, происходит ослабление антибактериальной активности бактерицидных антибиотиков ( $\beta$ -лактамов, активных в стадии роста и деления микробов) при комбинировании с бактериостатическими антибиотиками (например, тетрациклином, угнетающим рост и размножение бактерий).

Фармакологическое взаимодействие ЛС различных фармакотерапевтических групп на уровне эффекторных органов может привести к усилению их токсического влияния. (табл.5.22).



Таблица 5.22.

## Органотоксичность ЛС при совместном применении

Органотоксичность	Лекарственные средства		
Гепатотоксичность	Алкоголь	Гризеофульвин	Фенитоин
	Хлорамфеникол	Метотрексат	Меркаптопурин
	Рифампицин	Тетрациклины	Фенацетин
	Ингибиторы МАО	Парацетамол	Хлоралгидрат
	Фенотиазины	Изониазид	Оксациллин
	Итраконазол	Флуконазол	
Нефротоксичность	Аминогликозиды	Фенилбутазон	Гризеофульвин
	Цефалоспорины	Сульфаниламиды	Фенацетин
	Фурасемид		
Ототоксичность	Аминогликозиды	Фуросемид	Этакриновая кислота
Гематотоксичность	Производные пиразолона	Тиамазол	Хлорамфеникол
	Тиклопидин	Фенотиазины	Цитостатики
Ульцерогенное действие	Глюкокортикоиды	НПВС	Резерпин

Исходя из вышесказанного, следует особо акцентировать внимание на несовместимости ЛС, в результате чего резко изменяются свойства каждого препарата.

Достаточно сложным типом взаимодействия является свойство ЛС модулировать чувствительность рецепторных структур к действию агонистов и блокаторов и, тем самым, снижать/повышать интенсивность фармакологических и токсических эффектов, или изменять локальный транспорт, биотрансформацию и связывание с неактивными участками ткани других ЛС. Такой тип взаимодействия нельзя трактовать как чисто фармакодинамический, поскольку он в равной степени относится и к фармакокинетическому, так как в конечном итоге изменяет кинетику одного из препаратов. Например, при совместном использовании местных анестетиков и сосудосуживающих средств, обезболивающий эффект анестетиков не только усиливается, но и пролонгируется. Или же трициклические антидепрессанты, ингибирующие инактивацию норадреналина значительно усиливают его прессорный эффект.



При совместном назначении блокаторов кальциевых каналов и ингибиторов АПФ, благодаря влиянию на разные механизмы регуляции, усиливается их гипотензивный эффект (синергизм). Калийсберегающие диуретики - спиронолактон и триамтерен могут увеличивать концентрацию дигоксина в плазме крови и период его полувыведения, из-за чего возрастает риск развития побочных эффектов, включая аритмию. Применение дигиталиса, в сочетании с тиазидными диуретиками, выводящими ионы калия, обычно приводит к увеличению частоты аритмий, иногда даже с летальным исходом. Ацетилсалициловая кислота вызывает образование язв в желудке, подавляет агрегацию тромбоцитов и создает условия для гиперэффекта непрямых антикоагулянтов с опасностью тяжелых кровотечений. Таких примеров можно привести ещё достаточно много

Лидерами среди ЛС наиболее часто вызывающих НПР являются НПВС, так как большинство из них относится к группе ОТС и применяются широко населением бесконтрольно (табл.5.23).

Препаратами, вызывающими высокую тревогу по частоте НПР, являются также и антибиотики. Современные антибиотики высокоактивны, обладают широким спектром действия и, при рациональной комбинации, усиливают терапевтический эффект при инфекциях. Сочетания пенициллина с сульфаниламидами, полимиксином, стрептомицином, канамицином довольно популярны и считаются вполне обоснованными. В то же время нерациональные сочетания представляют определённый риск развития НПР.

Общезвестна несовместимость пенициллинов с антибиотиками бактериостатического механизма действия. При этом, снижение эффективности антибиотиков может сопровождаться усилением токсичности или развития тяжёлых НПР. В прошлом веке в Англии были случаи многочисленных летальных исходов новорожденных при назначении одновременно пенициллина, стрептомицина и хлорамфеникола. Известны парадоксальные статистические факты в детской практике, на которых мы уже частично останавливались в предыдущей главе книги: без антибактериального лечения, летальный исход регистрировался у детей в 19% случаев, при сочетании пенициллина с хлорамфениколом - в 60%, а при добавлении ещё и стрептомицина - в 68%.

Таблица 5.23.

#### Взаимодействие НПВС с некоторыми ЛС

Взаимодействие	Результат взаимодействия
<b>Индометацин</b>	
Антикоагулянты: Аценокумарол, Диккумарол	Усиление антикоагуляционного действия
Ацетилсалициловая кислота Натрия салицилат Салициламид	Повышение риска ulcerогенного действия, ослабление эффективности индометацина



Продолжение таблицы 5.23

Литий карбонат	Повышение концентрации лития в крови- усиление токсичности
Галоперидол	Сонливость и повышенная утомляемость
Гидрохлоротиазид Фуросемид	Сниженное диуретическое и гипотензивное действие
Блокаторы $\beta$ -адренорецепторов: Оксепренолол, Пропранолол	Снижение гипотензивного действия
Пробеницид	Торможение выделения индометацина
Стероидные средства	Усиление опасности возникновения язвенных поражений ЖКТ
<b>Ибупрофен, Мефенамовая кислота</b>	
Антидиабетические средства Инсулин	Усиленное гипогликемизирующее действие
Лития карбонат	Усиливает действие лития
Аценокумарол Диккумарол	Усиленное антикоагуляционное действие
Ацетилсалициловая кислота Натрия салицилат Салициламид	Повышенный риск ulcerогенного действия
<b>Пироксикам</b>	
Антикоагулянты: Аценокумарол	Усиленное антикоагуляционное действие
Пропранолол	Снижение гипотензивного действия
Лития карбонат	Повышение уровня лития в сыворотке крови
<b>Напроксен</b>	
Лития карбонат	Повышение уровня лития в сыворотке крови
Салицилаты	Снижение концентрации напроксена в сыворотке крови
Пробенецид	Повышение концентрации в сыворотке крови

Такие явления с тяжёлыми летальными осложнениями при нерациональной комбинации антибиотиков достаточно подробно описаны в литературе и получили названия «серые синдромы», «серые коллапсы» (см. также гл.3).



Также высока вероятность назначения антибиотиков в комбинации с другими фармакотерапевтическими группами препаратов, что вызывает необходимость прогнозирования осложнений (табл.5.24).

Таблица 5.24.

## Результаты взаимодействия между антибиотиками и некоторыми ЛС

ЛС или группа ЛС, вступающих во взаимодействие	Результаты взаимодействия
<b>Пенициллины</b>	
Антикоагулянты (прямые и непрямые), тромболитические средства НПВС, салицилаты	Повышение риска кровотечения (особенно с высокими дозами карбенициллина, уреидопенициллинов)
Ингибиторы АПФ, калийсберегающие диуретики, препараты калия и калийсодержащие препараты	Гиперкалиемия (при введении бензилпенициллина калиевой соли)
Аминогликозиды	Взаимная инактивация при смешивании
Эстрогенсодержащие пероральные контрацептивы	Снижение эффективности контрацепции (особенно с амоксициллином, ампициллином, феноксиметилпенициллином)
Антигиперлипидемические средства (холестирамин, колестипол)	Уменьшение всасывания пенициллинов
Метотрексат	Усиление токсического действия метотрексата
Сульфаниламиды, хлорамфеникол	Ослабление бактерицидного эффекта пенициллинов
Неомицин	Уменьшение всасывания феноксиметилпенициллина
<b>Цефалоспорины</b>	
Спиртсодержащие препараты, алкоголь	Развитие дисульфирамоподобной реакции (цефоперазон)
Антикоагулянты (прямого и непрямого действия) тромболитические средства, НПВП, салицилаты	Повышение риска кровотечения (цефоперазон)



Продолжение таблицы 5.24

Аминогликозиды, гликопептиды, петлевые диуретики и другие препараты оказывающие нефротоксическое действие	Повышение риска нефротоксического действия
<b>Аминогликозиды</b>	
Аминогликозиды, при одновременном или последовательном применении двух препаратов и более	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
Неомицин, Ристомицин, Ванкомицин, Канамицин, Этакриновая кислота	Повышение риска ототоксичности
Гликопептиды	Повышение риска ототоксичности и нефротоксичности
Капреомицин	Повышение риска ототоксичности, нефротоксичности, нервно-мышечной блокады
Полимиксин В	Повышение риска нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
Петлевые диуретики, цисплатин	Повышение риска ототоксичности
Средства для наркоза, наркотические анальгетики, недеполяризующие миорелаксанты	Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания
Антимиастенические средства	Ослабление действия антимиастенических средств
<b>Хинолоны/Фторхинолоны</b>	
Непрямые антикоагулянты	Усиление антикоагулянтного эффекта (особенно с нафтидиксовой кислотой)
Алюминий-, кальций- и магнийсодержащие антациды, магнийсодержащие слабительные, препараты цинка висмута и железа	Ослабление эффекта фторхинолонов при приеме внутрь
Ксантины (теофиллин, аминофиллин, кофеин)	Повышение риска токсичности ксантинов (особенно с ципрофлоксацином)
Диданозин	Уменьшение всасывания фторхинолонов
Циклоспорин	Повышение концентрации циклоспорина в сыворотке крови
Пероральные противодиабетические средства, инсулин	Гипогликемия или гипергликемия



НПВП	Повышение риска возбуждения ЦНС и развития судорог
Фенитоин	Уменьшение концентрации фенитоина в сыворотке крови
<b>Макролиды</b>	
Бензодиазепины (мидазолам, триазолам), сердечные гликозиды (дигоксин), антиаритмические средства (дизопирамид)	Усиление действия данных препаратов
<b>Циклосерин</b>	
Аминалон, Пирацетам	Нарушение психики
<b>Хлорамфеникол</b>	
Циклосерин	Хлорамфеникол проникает через ГЭБ и усиливает токсическое действие циклосерина, вызывая явление энцефалита
Сульфаниламиды, Тетрациклин, Ристомин, Бутадион, Аналгин, Цитостатики	Угнетает деление кроветворных клеток, вызывает лейкопению, агранулоцитозы.
<b>Тетрациклин</b>	
Сульфаниламиды, Хлорамфеникол, Ристомин, Бутадион, Анальгин, Цитостатики	Угнетает деление кроветворных клеток, вызывает лейкопению, агранулоцитозы.
<b>Хлорид аммония</b>	
Стрептомицин, неомин	Закисление мочи уменьшает противомикробную активность в 50 раз

При инфекциях достаточно широко назначаются антибиотики из группы макролидов. При этом нужно помнить о том, что комбинации макролидов с антибиотиками, бактерицидного действия (напр. пенициллины), нерациональны, по причине, изложенной выше. В основе же возможных осложнений при комбинированном применении макролидов с ЛС других фармакотерапевтических групп лежат как фармакодинамические, так и фармакокинетические взаимодействия (табл. 5.25).



Таблица 5.25.

## Клинически значимые взаимодействия антибиотиков группы макролидов

ЛС	Антибиотик-макролид	Результат взаимодействия
Алкалоиды спорыньи	Эритромицин	Увеличение концентрации алкалоидов спорыньи в крови, выраженный спазм периферических сосудов с развитием ишемии конечностей и возможностью развития гангрены
	Джозамицин Кларитромицин	Выраженный вазоконстрикторный эффект
Антациды	Азитромицин (Эритромицин)	Уменьшение всасывания и биодоступности макролидов
Астемизол	Эритромицин Кларитромицин	Хининоподобный эффект, повышение риска развития желудочковых аритмий
Бензодиазепины	Эритромицин	Нарушение метаболизма бензодиазепинов в печени
	Эритромицин Рокситромицин	Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови, усиление их седативного эффекта
Бромокриптин	Эритромицин	Увеличение площади под фармакокинетической кривой бромокриптина за счет незначительного увеличения максимальной концентрации и $T_{1/2}$ препарата
Вальпроевая кислота	Эритромицин	Увеличение концентрации вальпроевой кислоты в крови, появление сонливости
Варфарин	Эритромицин (кларитромицин)	Усиление гипопротромбинемии
	Мидекамицин	Снижение скорости выведения варфарина
Виагра	Эритромицин	Повышение концентрации препаратов в крови, увеличение их $T_{1/2}$ , вероятности развития токсических эффектов. Существенное повышение риска развития ПР виагры. Данное сочетание считается клинически небезопасным, т.к. виагра приводит к накоплению оксида азота, который также метаболизируется цитохромом P-450
Дигоксин	Эритромицин Джозамицин	Увеличение концентрации дигоксина в крови, повышение риска токсичности препарата



Дизопрамид	Эритромицин	Увеличение концентрации дизопрамида в крови, ингибирование метаболизма препарата в печени
Заместительная гормонотерапия	Эритромицин	Снижение клиренса эритроцита и гормонов, повышение концентрации гормонов в крови
Карбамазепин	Эритромицин Кларитромицин	Повышение концентрации карбамазепина в крови в 2-4 раза, повышение токсичности препарата, нарушение метаболизма препарата в печени
	Мидекамицин	Увеличение $T_{1/2}$ карбамазепина
Линкомицин	Эритромицин Джозамицин	Снижение терапевтического эффекта макролида
Ловастатин	Эритромицин	Отмечены случаи развития тяжелых миопатий
Лосартан	Эритромицин	Незначительное повышение концентрации лосартана в крови
Метилпреднизолон	Эритромицин	Увеличение площади под фармакокинетической кривой метилпреднизолона, увеличение $T_{1/2}$ препарата и пролонгирование его действия, нарушение метаболизма препарата в печени
Пимозид	Эритромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации пимозида в крови за счет ингибирования метаболизма препарата в печени
Сульфаниламиды	Эритромицин	Резкое увеличение вероятности возникновения токсических эффектов при совместной терапии
Теофиллин	Эритромицин Рокситромицин Кларитромицин	Увеличение концентрации теофиллина в крови на 20%, усиление токсического действия препарата на ЦНС и ЖКТ
	Джозамицин	Замедление выведения теофиллина и незначительно джозамицина
Терфенадин	Эритромицин Кларитромицин Джозамицин	Увеличение концентрации терфенадина в крови, повышение риска развития желудочковых аритмий
Зидовудин	Кларитромицин	Уменьшение скорости адсорбции зидовудина
Цизаприд	Эритромицин Кларитромицин	Риск развития серьезных нарушений сердечного ритма, желудочковых аритмий
Циклоспорины	Эритромицин	Нарушение метаболизма циклоспоринов в печени, снижение клиренса препаратов на 50% и более



Продолжение таблицы 5.25

Циклоспорины	Эритромицин Кларитромицин Джозамицин	Увеличение концентрации циклоспоринов в крови, повышение нефротоксичности препаратов
Эстрадиол	Эритромицин	Снижение на 10% клиренса основного метаболита препарата, этилэстрадиола

Более подробные сведения о неблагоприятных фармакодинамических взаимодействиях ЛС приводятся в приложении 9.

Нежелательные лекарственные взаимодействия с развитием НПР возможны также при применении даже таких, на первый взгляд безвредных витаминных препаратов с ЛС других фармакотерапевтических групп (табл.5.26). При этом могут возникать все те виды межлекарственных взаимоотношений, которые были описаны выше (антагонизм, синергизм, развитие НПР). Применение тиамин хлорида совместно с деполяризующими миорелаксантами (дитилин, суксаметоний хлорид), вследствие влияния витамина на процессы поляризации в области нервно-мышечного синапса, может способствовать снижению их миопаралитического эффекта. Холина хлорид, метионин снижают жировую инфильтрацию печени, особенно при длительном применении витамина РР. При применении препаратов в комбинации с тиамином (В<sub>1</sub>) и никотиномидом (РР) последние снижают липотропный эффект холина хлорида и метионина, тем самым способствуют жировой инфильтрации печени.

Таблица 5.26.

### Неблагоприятные фармакодинамические взаимодействия витаминов с другими ЛС

Витаминные препараты при однократном введении		
Тиамин, кислота никотиновая	Средства для наркоза, барбитураты, опиоидные анальгетики	Уменьшение глубины и продолжительности эффектов
Витамин В <sub>1</sub>	Фенамин, сиднокарб, сиднофен Алкоголь, изониазид, диуретики Симпатолитики Магния сульфат Пенициллин, стрептомицин Антибиотики широкого спектра действия	Ослабление возбуждающего эффекта Ослабление действия витамина Снижение гипотензивного эффекта Ослабление седативного действия Снижение активности антибиотиков Ослабление действия витаминов
Рибофлавин (В <sub>2</sub> )	Антибиотики широкого спектра действия	Взаимное ослабление терапевтического эффекта обеих групп



Пиридоксин (В <sub>6</sub> )	Неостигмина метилсульфонат Пенициллин Тиамин, циклосерин	Снижение активности витамина Снижение активности витамина Взаимное ослабление терапевтического эффекта обеих групп
Цианокобаламин (В <sub>12</sub> )	Хлорпромазин Неостигмина метилсульфонат	Уменьшаются гипотермический и седативный эффекты хлорпромазина В больших дозах В <sub>12</sub> ослабляет действие неостигмина
Кислота аскорбиновая (С)	Витамин А (в больших дозах) Антикоагулянты (прямые, непрямые) Салицилаты	Развитие симптомов С-гиповитаминоза Ослабление действия антикоагулянтов Усиление геморрагического действия аскорбиновой кислоты (повышение кровоточивости)
Кислота никотиновая (РР)	Наркозные средства Магния сульфат Питуитрин, окситоцин	Уменьшение продолжительности и глубины наркоза Ослабление седативного действия Ослабление действия питуитрина, окситоцина
Витамин К (викасол)	Салицилаты, сульфаниламиды, ПАСК	Извращение действия на свёртываемость крови витамина К
<b>Витаминные препараты при длительном применении в больших дозах</b>		
Тиамин	Изониазид Пенициллин Симпатолитики	Снижение эффективности витамина Снижение антибактериальной активности пенициллина Снижение гипотензивного эффекта симпатолитиков
Кокарбоксилаза	Пенициллин	Уменьшение активности кокарбоксилазы
Витамин К	ПАСК, сульфаниламиды и их натриевые соли	Ослабление действия витамина К
Пиридоксин (В <sub>6</sub> )	Пенициллин Циклосерин	Снижение действия витамина Взаимное ослабление действия



Продолжение таблицы 5.26

Витамин А	Тиреоидин, трийодтиронин	Уменьшение действия веществ обеих групп, угнетение функции передней доли гипофиза
Витамины группы В	Фенамин	Уменьшение возбуждающего действия фенамина

Тиамин, никотиновая кислота снижают эффекты снотворных средств и морфина. Неблагоприятные лекарственные взаимодействия с различными фармакодинамическими изменениями возможны и при применении одновременно нескольких витаминных препаратов (табл.5.27).

Таблица 5.27.

**Неблагоприятные фармакодинамические взаимодействия между витаминами (при длительном применении в больших дозах)**

Витамины	Витамины	Результат взаимодействия
Ретинол	Кислота аскорбиновая, эргокальциферол, токоферол, витамин К	Нарушение обмена витаминов С, D, К, Е
Тиамин	Пиридоксин, Цианокобаламин, кислота аскорбиновая, кислота никотиновая	Нарушение обмена витаминов В <sub>1</sub> , В <sub>6</sub> , С, РР
Рибофлавин	Кислота никотиновая	Нарушение обмена витамина РР
Цианокобаламин	Тиамин, рибофлавин, кислота фолиевая	Нарушение обмена витаминов В <sub>1</sub> , В <sub>2</sub> , фолиевой кислоты
Кислота аскорбиновая	Кислота никотиновая	Нарушение обмена витамина РР
Эргокальциферол	Ретинол	Нарушение обмена витамина А
Кислота никотиновая	Тиамин, кислота пантотеновая	Нарушение обмена витамина В <sub>1</sub> , пантотеновой кислоты

В силу существующих соображений о безвредности витаминов, даже при их применении в больших дозах, и любом сочетании, приведенные в таблице сведения, достаточно актуальны не только для потребителя витаминных препаратов, но и для производителей витаминных комплексов. Их отношение к производимым поливитаминным препаратам должно в корне поменяться и основываться только



на проверенных, достоверных научных фактах, доказывающих эффективность и безвредность предлагаемых сочетаний.

Несовместимость может быть и биологическая, например, при применении глазной ртутной мази одновременно с препаратами йода: последний, выделяясь слизистой конъюнктивой, образует токсическое соединение – двуйодистую ртуть, которая нарушает прозрачность роговой оболочки глаза.

#### 5.4. Взаимодействие лекарственных средств с пищей

Пищу и ее компоненты можно расценивать как биологически активные вещества, способные вступать во взаимодействие с ксенобиотиками. Для отдельных препаратов энтерального применения это имеет первостепенное значение как фактор, определяющий оптимальную фармакодинамику и кинетику препаратов и возможность развития осложнений (НПВС). В отношении большинства ЛС (антибактериальные, мочегонные, нестероидные противовоспалительные, сердечно-сосудистые средства) возможное влияние приёма пищи на фармакокинетические параметры а, следовательно, на их эффективность и безопасность, достаточно изучены и они непременно учитываются (или должны учитываться) в инструкции по их применению. В отношении других препаратов, биодоступность которых не зависит от приема пищи, эти сведения в инструкциях не приводятся. Отсутствие этих сведений, прежде всего, следует расценивать как недостаточную изученность вопроса.

Чаще всего прием пищи сказывается на всасывании ЛС. Препарат при приеме натощак уже через 10-15 минут в составе желудочного сока (реакция pH в пределах 1,5-2) попадает в кишечник, где интенсивно происходит его всасывание. Этот же процесс при полном содержимом желудка (pH возрастает более чем в 2-3 раза), естественно, задерживается с пищей в течении нескольких часов. А если при этом учесть возможность химического, физико-химического взаимодействия с компонентами пищи (образование нерастворимых комплексов), то его биодоступность существенно замедляется. На этих данных основаны практические рекомендации по рациональному приёму ЛС в зависимости от приёма пищи (табл. 5.28).

Таблица 5.28.

#### Правильный приём ЛС: до или после еды

Натощак (через 4 ч после еды или за 1 ч до еды)	Гексаметилентетрамин, дибазол, дивенад, диклосациллина натриевая соль, дипиридамо́л, диуретин, калия оротат, курантил, линкомицин, олететрин, оксациллин, папаверин и его комбинированные препараты, папазол, пеллоидин, рифампицин, сигмамицин, танальбицин, теминал, темисал, теозерин, теодибаверин, теодинал, эритромицин, эрициклин, тетрациклин
До еды (за 1 ч 40 мин)	Альмагель, билигнин, бисакодил, глицирам, кальмагин, ликвиритон, магнезия окись, осарсол, феноксиметилпенициллин, фепранон



До еды (за 30-20 мин)	Алюэ таблетки и сок, бензодиксин, подорожника препараты, бефунгин, венгер, глутаминовая кислота, желчегонный сбор, карловарская соль, корданум, милдронат, пропанолол (аналприлин, обзидан), окспренолол (тразикор), плантаглюцид, разонол, сульфаниламидные препараты, фламинл
До еды (за 15-5 мин)	Аминалон, агропин, беллалгин, беспасал, бесалол, бензогексоний, брома соли, валокордин, галоперидол, генофер, диметопрамид, корвалол, кордиамин, метоклопрамид, магурлит, нитронг, ноотропил, оксипидин, орап, пантогам, пастинацин, пептамин, пимозид, пирацетам, пуфемид, реглан, рибоксин, сиднокарб, сиднофен, силибор, солутан, сустак, теофедрин, фенибут, фубромеган, хлорпрогиксен, хлотазол, церукал, уродан, эскузан, эфедрин
Перед едой (за 5-10 мин)	Берберина сульфат, вигератин, желудочный сбор №3, кальция глюконат, конвафлавин, кафиол, крушины препараты, кукурузные рыльца, левомицетин, мезим, мукалтин, никодин, оксафенамид, олиметин, панкреатин, пинабин, полифепан, ревеня препараты, сенны препараты, трифермент, флакумин, фламин, хлорпропамид, циквалон
Во время еды	Абомин, адебит, вальпроевая кислота и ее соли, гемостимулин, глибутид, дезопимон, карбамазепин, леводопа, модопар, мазиндол, морфолеп, наком, 5 НОК, силубин, стазепин, тегретол, финлепсин, хлорхинальдол, этоксуксимид
Во время еды или сразу после еды (0-5 мин)	Ацидин-пепсин (разводить водой), бринальдиск, бромкриптин, бутаднон, вольтарен, гипотназид, гливенол, дигестал, дексаметазон, диклофенак, дифенин, дихлотиазид, добезилат, клопамид, лазикс (фуросемид), лиобил, мексаза, метилурацил, нигексин, никоверин, никошпан, ораза, пентоксил, пепсидил, преднизолон, преднизон, пирабутол, преосоцил, реопирин, сензит, солезим, стугерон, супрастин, тавегил, триамцинолон, трибенозид, триметин, троксевазин, урегит, фестал, холагол, циклодол, циклометазид, циннаризин, цистенал



После еды (через 10-20 мин)	Адельфан, ависан, аллопуринол, аллохол, аминазин, амиодарон, амизол, аммония хлорид, амитриптилин, анавенол, апрессин, арпенал, бактрим, барбитал-натрий, барбамил, бекарбон, белалгин, белластезин, беллатаминал, бенстазон, бензонал, бикарфен, бисептол, бромкамфора, бруфен, верапамил, викаир, викалин, висмута соли, гексамидин, глуданган, глущин, грамурин, гуанетидин, диазолин, димидин, динезин, дипразин железа соли, ибупрофен, изафен, изобарин, индометацин, интенкордин, имизин, калия соли, кальция соли, карбидин, карбокромен, карловарская соль, клиннум, ксангинола никотинат, компламин, корватон, ламинарид, левомепромазин, лидофлазин, лития соли, мерказолил, метиндион, мифенамовая кислота, миданган, модитен, молсидомин, нналамид, нуредаль, олеандомицин, панангин, панзинорм, пармидин, перфеназин, полиспонин, пипольфен, пентоксифиллин, пирилен, празозин, продектин, прапазин, раунагин, резерпин, салазометоксин, салазосульфопрепараты, септрин, сульпирид, сульфат натрия, сульфатен, танацехол, темехин, теофедрин, теофиллин, тизерцин, триамшур, триоксазин, трирезид, триседил, трифтазин, тропацин, фенкарол, фенобарбитал (запивать горячей водой), фенитоин, финоптин, фитоллизин, фторазинин, фурадонин, фуразолидон, хелепин, хиноксидин, хлоракон, холензим, циметидин, энтеросеитол, этаперазин, эуфиллин
После еды (через 20-30 мин)	Пиридитол, цетамифен, энцефабол, этимизол
Независимо от приема пищи	Ампициллин, дизопирамид, димебон, клозапин, лепонекс, лоразепам, мебикар, мезапам, нозепам, пакамилон, ритмилен, рудотель, седуксен, сибазон, тазепам, тусупрекс, феназепам, феникаберан, хлосепид, цепорекс, цефалексин, элениум

Для таких ЛС, как аскорбиновая кислота, дигитоксин, дигоксин, железа закисного сульфат, аминокислотные комплексы характерно всасывание путём активного транспорта. При одновременном их приёме с пищей, компоненты которой также усваиваются аналогично, возможна конкуренция за один и тот же транспортный механизм. Такие препараты предпочтительно принимать до или через несколько часов после приёма пищи. Из данных таблицы также следует, что для отдельных препаратов наличие пищи и, тем самым, более длительное пребывание их в желудочно-кишечном тракте, способствует более полному всасыванию.

Для отдельных ЛС имеет значение и качество пищи. Приём компоненты пищи могут влиять как на фармакокинетические, так и на фармакодинамические



параметры. В частности, отмечено, что богатая перцем чили «мексиканская диета» снижает абсорбцию ацетилсалициловой кислоты в желудке. Связано это с тем, что капсаицин, присутствующий в перце, стимулирует желудочную секрецию, что, в свою очередь, приводит к увеличению объема жидкости в желудке и повышению скорости высвобождения его содержимого.

Японская кухня также существенно отличается от традиционной европейской. В ней преобладают углеводы, меньше белков и совсем мало жиров. Более чем у 50% японцев старше 50 лет снижена кислотность желудочного сока. Это неизбежно сказывается на биодоступности ЛС, всасывание которых зависит от pH в желудке, например, метронидазола. Ингибирование отдельных изоформ CYP450 некоторыми природными соединениями, присутствующими в пище, приводит к изменению метаболических путей ряда ЛС. Установлено, что один из компонентов сока грейпфрутов — фуранокумарин бергамотин необратимо связывает CYP3A4. В результате биодоступность таких препаратов как фелодипин (антагонист Ca<sup>2+</sup>-каналов), диазепам, мидазолам, карбамазепин (анксиолитики), ловастатин, симвастатин (ингибиторы HMG-CoA) и некоторых других повышается на 50% за счет снижения их досистемного метаболизма. Это обуславливает созданию в плазме крови и тканях высоких (токсических) концентрации ЛС с возможным развитием различных НПР.

Другим примером является оптимальное всасывание жирорастворимых витаминов, кетоконозола, фенитоина, карбамазепина при наличии в пище жиров; для амитриптилина, пропранолола, гризеофульвина — наличие сахаров, аминокислот. В то же время эти компоненты пищи задерживают всасывание барбитуратов, пенициллинов, салицилатов, сердечных гликозидов.

Классическим примером непосредственного фармакодинамического взаимодействия ЛС с компонентами пищи является взаимодействие антидепрессантов — неизбирательных ингибиторов MAO (ниаламид, трансамин) с симпатомиметиком пищевого происхождения тирамином (содержится в сыре, копченостях, квашеной капусте, бананах и др), именуемое «эффектом сыра» («cheese effect»). На фоне действия этих антидепрессантов тирамин способствует ещё большему выбросу из адренергических окончаний норадреналина и развитию гипертонического криза. Антикоагулянты непрямого действия являются антагонистами витамина К, которым богаты различные овощи. Следовательно обилие в пище овощей, богатых витамином К ослабляет их действие.

Фармакодинамическое взаимодействие ЛС с пищевыми продуктами может быть и опосредованным: при употреблении продуктов, богатых калием, назначение калийсберегающего диуретика спиронолактона способствует развитию гиперкалиемии, активность антигипертензивных средств может снижаться при употреблении с пищей большого количества поваренной соли. В настоящее время уделяется достаточно серьёзное внимание лекарственному взаимодействию с пищей с анализом возможных её активных ингредиентов, способных модифицировать эффекты различных ЛС (табл.5.29).



Содержание некоторых биогенных аминов в пищевых продуктах,  
мг/100 г

Пищевой продукт	Тирамин	Дофамин	Норадреналин	Серотонин
Твердые сыры				
Камамбер	2-200			
Бри	0-20			
Чеддер	12-150			
Эмментальский	2,5-100			
Рокфор	2,7-52			
Пармезин	0,4-29			
Стилтон голубой	До 217			
Рыба соленая сухая	0-27			
Сельдь маринованная	В среднем 300			
Мясной экстракт	9,5-30			
Говяжья печень	9,0-30			
Томаты	0,4		Следы	1,2
Бананы				
пульпа	0,7	0,8	0,2	2,8
кожура	6,5	70,0	1,2	5-10
Ананасы				2
Сок ананасовый	0,04			2,5-3,3
Сливы (красные)	0,6			
Апельсины	10			
Пиво	0,2-1,1			
Виноградное вино	0-2,5			
Шампанское	0,05			
Экстракт дрожжей	0-250			

Прогнозируемость изменения отдельных физиологических констант, например, наглядно прослеживается при характеристике рН мочи при употреблении преимущественно мясной или растительной пищи. Диета, богатая белками животного происхождения (мясо, яйца, сыр и др.), смещает рН среды мочи в кислую сторону, тем самым усиливает эффекты кислых ЛС и ослабляет действия основных. В то же время употребление овощей, фруктов способствуют противоположному действию.



Аналогичные исследования указывают на возможность воздействия противоположных компонентов пищи как на процессы связывания с белками плазмы крови, так и на уровне биотрансформации в печени. Огромный опыт, накопленный диетологами различных стран, даёт богатые возможности коррекции эффективности и предупреждения НПР в период лечения больных путём назначения (табл.5.30) или же ограничения отдельных продуктов питания (табл.5.31).

При фармакотерапии в детском возрасте возможные взаимодействия пищи с применяющимися медикаментами имеют свои особенности в период грудного вскармливания и более поздний период.

Таблица 5.30.

### Применение диеты для профилактики побочных реакций ЛС

Лекарственное средство	Диета
Дихлортиазид, дезоксикортикостерона триметилацетат, сердечные гликозиды, этакриновая кислота	Высокое содержание калия (картофель, абрикосовый и морковный соки, орехи, яблоки, изюм, персики, инжир, курага и другие сухофрукты)
Никотиновая кислота	Высокое содержание метионина (творог) или одновременный прием липотропных препаратов
Метиландростендиол и другие анаболические препараты	Высокое содержание в пище белков, кальция (молочные продукты)
Парацетамол	Высокое содержание белков
Аминофеназон, гексобарбитал	Высокое содержание витаминов
Препараты лития	Высокое содержание солей натрия
Кортикотропин	Высокое содержание овощей, фруктов (калий), белков
Пропермил	Содержащая творог, рыбу, овсяную кашу, фасоль, свежие овощи и фрукты
Дисульформин	Низкое содержание белков
Полимиксин М сульфат	Низкое содержание балластных веществ
Магурлит	Низкое содержание пуриновых оснований (ограничивать колбасные изделия, грибы, бобовые). Обильное питье
Динатриевая соль этилендиаминагексауксусной кислоты	Сниженное содержание кальция
Фенилбутазон	Ограничение хлорида натрия



В период грудного вскармливания следует учесть, что молоко удлиняет время всасывания противогрибковых средств, антибиотиков (ампициллина, цефалексина, пенициллина, эритромицина), снижает активность тетрациклина (на 90%). Наиболее удобными для детей являются жидкие формы ЛС (растворы, микстуры и т.д.) с использованием корригентов, улучшающих вкус, запах. Твёрдые формы детям дают после измельчения и размешивания в жидкости (но не с пищевыми напитками). Учитывая возможность взаимодействия пищевых компонентов с ЛС, детям необходимо рационально назначать их за 20-30 минут до еды.

Исключение составляют средства, улучшающие пищеварение (желудочный сок, ацидин-пепсин, разведённая хлористоводородная кислота) – они назначаются во время еды.

Таблица 5.31.

## Примеры влияния пищевых продуктов на активность ряда ЛС

Лекарственные средства	Пищевые продукты	Результат взаимодействия
Тетрациклин, тетрациклина гидрохлорид, окситетрациклина дигидрат, окситетрациклина гидрохлорид, метациклина гидрохлорид, доксициклина гидрохлорид (антибиотики группы тетрациклина)	Пища, содержащая калий (молоко и молочные продукты)	Нарушение всасывания тетрациклинов вследствие образования нерастворимых комплексов
Ниаламид (ингибитор МАО)	Продукты, содержащие амины (сыр, масло, кофе, копченая сельдь, бобы, бананы, шоколад)	Повышение АД, опасность спазма (резкого сужения просвета) сосудов, гипертонического криза (резкого повышения АД), кровоизлияния в мозг
Препараты йода, применяемые для лечения заболеваний щитовидной железы	Капуста (содержит прогватрин)	Снижение активности препаратов йода
Неодикумарин, фепромарон, синкумар, фенилин (антикоагулянты непрямого действия)	Листовые овощи, содержащие филлохиноны	Снижение эффекта антикоагулянтов



Гипотиазид, циклометазид, оксидолин (тиазидные диуретики), особенно в сочетании с препаратами наперстянки	Пища с высоким содержанием калия (абрикосовый и морковный соки, персики, чернослив, бананы)	Предотвращение гипокалиемии (понижение содержания калия в крови), уменьшение токсичности сердечных гликозидов (рекомендуется сочетание ЛС с высоким содержанием калия)
Антибиотики, сульфаниламидные препараты, антигельминтные средства	Алкогольные напитки различной крепости (водка, вино, пиво), суррогаты алкоголя	Усиление токсичности ЛС, снижение активности ЛС
Барбитураты, резерпин, морфин, аминазин, мепробамат, седуксен		Усиление токсичности ЛС
Амитриптилин		Усиление токсичности (повреждающего воздействия на организм) ЛС, возможен смертельный исход
Инсулин		Резкое снижение уровня глюкозы в крови (тяжелая гипогликемия)
Нитроглицерин		Резкое снижение АД

Отдельные препараты, обладающие раздражающим действием на слизистую желудка (НПВС, фенитонн, стероидные гормоны, аминофиллин, резерпин) назначают после еды.

Данные со своими особенностями питания должны быть учтены при фармакотерапии в различных этнических группах людей, в пределах одной национальной общности или в условиях смешанной популяции. Кроме того, с пищей связаны также такие особенности состояния организма, как возраст и беременность.

Для больных пожилого и старческого возраста очень характерна полиморбидность (сочетанные заболевания ЖКТ, болезни обмена веществ (сахарный диабет), нарушение гормонального баланса, дефицит витаминов, макро- и микроэлементов), напрямую требующая соблюдения особого режима питания и качественного состава пищи. В совокупности с полипрагмазией это находит своё отражение в особенностях фармакокинетики, фармакодинамики ЛС при взаимодействии с пищей, с высоким риском развития НПР. В таких условиях от врача требуется большая ответственность и особое внимание при назначении для пожилых пациентов наиболее удобных и приемлемых лекарственных форм, рационального режима приема ЛС с учётом физиологического состояния и сопутствующих заболеваний.



Алкогольные напитки, являясь особой категорией пищевых веществ, обладающих отчётливой фармакологической активностью, способны при взаимодействии с ЛС существенно модифицировать их фармакокинетику и фармакодинамику и способствовать развитию НПР. С практической точки зрения вероятность таких взаимодействий особенно высока у лиц, систематически злоупотребляющих алкоголем (например, при бытовом пьянстве), особенно в больших дозах и высокой крепости. Воздействие алкоголя на кинетику ЛС возможно уже на стадии всасывания, т.к. алкоголь, вызывая спазм пилорического отдела желудка, задерживает прохождение пищи из желудка в кишечник. Вследствие этого всасывание ЛС (пенициллины, аминогликозиды, витамины), как правило, снижается. В то же время раздражающее действие алкоголя на слизистую желудка способствует усиленной выработке соляной кислоты и усиливает риск изъязвления при применении НПВС. Хронический приём алкоголя непосредственно снижает всасывательную функцию тонкой кишки, в т.ч. в отношении важных для организма витаминов, минералов и микроэлементов.

Поскольку биотрансформация алкоголя в организме достаточно хорошо изучена, определён перечень ЛС, при взаимодействии с которыми происходит индукция или ингибирование ферментов его метаболизма. Примером может быть ингибирование ацетальдегиддегидрогеназы тетурамом, с образованием токсичного продукта ацетальдегида, и выработки у пациентов отрицательного условного рефлекса к алкогольным напиткам при лечении хронического алкоголизма. Аналогичное действие характерно и для метронидазола, фуразолидона и антибиотиков цефалоспоринового ряда. При их приёме совместно с алкогольными напитками развивается тот же синдром, только различной интенсивности (чувство тревоги, страха, тошнота, покраснение лица, чувство жара, затруднённое дыхание, боли в сердце, тахикардия).

Для лиц, длительно употребляющих алкоголь, характерна индукция микросомальных ферментов метаболизма (цитохрома Р-450). При применении препаратов, метаболизирующихся в печени при участии этих энзимов (барбитуратов, дифенина, карбамазепина, антикоагулянтов непрямого действия, пероральных антидиабетических средств, доксциклина, рифампицина, фенитоина, анаболических стероидов, андрогенов и т.д.) их эффекты ослабляются, что требует корректировки доз. Однако, индукция этих ферментов под влиянием систематического употребления алкоголя может наблюдаться только при отсутствии нарушений антитоксической функции печени. При развитии алкогольного гепатита или цирроза печени индукция ферментов сменяется снижением их активности. При этом эффекты препаратов, метаболизирующихся микросомальными ферментами печени, напротив, могут усиливаться.

С другой стороны, некоторые лекарственные препараты (тетрациклины, анаболические стероиды, пероральные противозачаточные средства, изониазид и др.) усиливают способность алкоголя вызывать фиброзные изменения в печени. В отдельных случаях алкоголь способствует образованию из лекарственных препаратов токсичных метаболитов. По этой причине, например, повышается гепато- и нефротоксичность парацетамола для лиц, систематически принимающих алкоголь.



в процессе терапии данным препаратом. У хронических алкоголиков применение парацетамола способствует образованию гепатотоксического метаболита N - ацетилбензохинонимина.

Фармакодинамическое взаимодействие алкоголя с ЛС весьма разнообразно и может проявляться в усилении:

- депрессорного действия на ЦНС опиоидных анальгетиков, антидепрессантов (трициклических), снотворных средств, анксиолитиков, нейролептиков; может способствовать развитию политоксикоманий;
- действия диуретиков, антиангинальных средств (нитратов), гипотензивных средств;
- действия антикоагулянтов непрямого и прямого действия;
- риска развития угрожающих кровотечений и кровоизлияний;
- задержки экскреции мочевой кислоты, снижению эффективности урикозурических средств (ангуран, этамид, пробенецид, уродан, цинхофен).

При одновременном применении с инсулином возможна опасная для жизни гипогликемия.

Потребление алкоголя как массового явления, несомненно должно учитываться при фармакотерапии и выявляться при сборе анамнеза и должно всегда расцениваться врачом как высокий фактор риска развития НПР.

В последнее время достаточно интенсивно изучается изменение физиологического состояния человека при применении больших доз кофеина при злоупотреблении различными напитками, типа кофе, крепкого чая и различных «энергизаторов». Существует медицинское определение этого состояния - «кофейный психоз», характеризующийся как тревожный невроз с комплексом таких симптомов, как раздражительность, нервозность, бессонница, тремор, сердцебиение, приливы крови, вегетативные расстройства. Возможны различные нарушения внутренних органов (В.С.Косарев с соавт., 2014). При этом рекомендуется отмена продуктов, содержащих кофеин и назначение седативных средств, транквилизаторов. Особую тревогу в этой связи вызывают широкое употребление различных тонизирующих напитков, доза кофеина в которых (в объёме для однократного приёма) приравнивается к лечебным дозам препарата. При употреблении их в достаточно больших количествах, эти симптомы вызывают ещё большее опасение развития НПР, особенно у лиц с сердечно-сосудистой патологией, а также совместном применении ЛС с гипертензивным действием, стимулирующих функцию ЦНС (адреномиметические, симпатомиметические средства, отдельные антидепрессанты, психостимуляторы и т.д.).

Уровень информированности врача о современных представлениях механизмов взаимодействия ЛС является важным фактором для возможности достижения полезных взаимодействий при фармакотерапии и избегания опасных сочетаний ЛС, как потенциальных факторов развития НПР. Уместно напомнить, что врачи совместно с фармацевтами могут предотвратить развитие у пациента серьёзных осложнений фармакотерапии, предоставляя исчерпывающую информацию о потенциальных взаимодействиях принимаемых им медикаментов.



## ГЛАВА 6

# ФАКТОРЫ РИСКА: СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК

*Неправильное знание хуже, чем незнание.*  
*А. Дистерверг*

Успех лекарственной терапии во многом зависит от информированности врача о состоянии органов, являющихся ведущими в формировании фармакологических свойств ЛС. Это в первую очередь печень и почки, от уровня функционирования которых во многом зависят фармакодинамические и фармакокинетические характеристики ЛС. Лица, с сопутствующей патологией этих органов, должны расцениваться как группа высокого риска НПР в процессе фармакотерапии любого заболевания.

### 6.1. НПР и патология печени

Печень с ее разносторонней функцией является центральным органом обеспечения «лекарственного гомеостаза»: синтетическая функция направлена на образование большой группы жизненно необходимых белков (альбуминов), фибриногена, протромбина и др.; Детоксикационная функция способствует обезвреживанию и выведению из организма чужеродных соединений, в т.ч. лекарственных препаратов и их метаболитов. В ходе метаболизма ЛС, наряду с инактивированными продуктами могут образовываться и реактивные промежуточные продукты метаболизма, обладающие фармакологической активностью и даже токсическим действием – повреждать печёночную паренхиму. Нарушение любого звена указанных функций печени может модифицировать свойства ЛС и способствовать развитию НПР.

В главе 3 были рассмотрены вопросы зависимости фармакологической активности большинства ЛС только от свободной ее фракции в плазме и способности распределяться в различных тканях. Показатель степени распределения ЛС в организме даёт представление о количественной характеристике фракции вещества не связанного с белками плазмы крови. Нарушение белоксинтетической функции печени ведёт к нарушению баланса между образованием комплексов белков плазмы с ЛС и его свободной фракции. Чаще всего эти нарушения отмечаются при гепатите и, особенно, циррозе, когда имеет место уменьшение уровня сывороточного альбумина, появление дефектных белков плазмы, накопление эндо- и экзогенных соединений, которые могут вытеснять препараты из их связей с белками. Это отражается и на распределении, активности и токсичности препаратов, в значительной степени связывающихся с белками (блокаторы медленных кальциевых каналов фенитоин, фуросемид и др.), на характере их распределения, прохождения через биологические мембраны и депонировании в организме. Высокие концентрации сывороточного билирубина, вследствие сильного сродства к участкам связывания сывороточного альбумина, могут конкурентно вытеснять препараты из связи с протеинами. Это также может быть причиной изменения распределения, фармакодинамики и выведения лекарственного препарата из организма. У больных с гипопротеинемией при применении таких препаратов разовую дозу и кратность приёма рекомендовано уменьшить.



Печень, наряду с почками, обеспечивает элиминацию ЛС (удаление ЛС из организма экскрецией или в результате биотрансформации). Изменение степени связывания ЛС с белками сказывается и на процессах элиминации: уровень свободной фракции ЛС в крови повышает его доступность для энзиматического расщепления, увеличения общего клиренса ЛС и далее сокращения периода полувыведения препарата.

Активное участие печени в элиминации обеспечивается детоксицирующей функцией (биотрансформацией ЛС) и последующей экскрецией.

Важным параметром, характеризующим обеспечение этой важной печёночной функции, является клиренс (скорость удаления ЛС из плазмы), который зависит от захвата ЛС гепатоцитами, его ферментативной трансформации и секреции ЛС в желчные пути и печёночный кровоток.

Биотрансформация, как известно, зависит от активности ферментов метаболизма ЛС (I, II фазы метаболизма). Нарушение активности микросомальных ферментов (системы цитохрома Р-450) и ферментов, обеспечивающих конъюгацию (глюкуронилтрансфераза, метилтрансфераза, глутотионил-S-трансфераза и др.) приводит к снижению детоксицирующей функции печени. В совокупности с уменьшением элиминации (печёночного клиренса и секреции препарата в желчные пути) ведёт к высокой вероятности развития НПР.

Препараты, подвергающиеся печёночной экскреции вследствие метаболизма, скорость которого зависит от ёмкости ферментных систем, в настоящее время получили название фермент-зависимых. Печёночный клиренс таких препаратов в большей степени зависит от внутренней активности ферментов печени, чем от изменения печёночного кровотока. Примером фермент-зависимых препаратов являются такие антибактериальные средства, как доксициклин, клиндамицин, метронидазол, пefлоксацин, рифамицин, цефоперазон, хлорамфеникол, эритромицин, сульфаниламиды, что должно учитываться при антибактериальной терапии у больных с печёночной патологией.

Препараты, печёночная экскреция которых (печёночный клиренс) связана с метаболизмом, и его скоростью зависящей от кровообращения в печени получили название кровоток (поток)-зависимых.

Однако не следует эти критерии понимать в абсолютном значении, ибо соотношение зависимости экскреции ЛС от уровня печёночного кровотока или ёмкости ферментных систем печени носят преимущественный характер. Тем более уже известно, что клиренс отдельных ЛС зависит в равной степени и от изменений кровотока и уровня активности ферментов печени. Это, так называемые, кровоток- и энзимозависимые препараты.

При таких заболеваниях печени, как гепатиты и, особенно, цирроз, происходит изменение экскреции как фермент-зависимых, так и кровоток-зависимых ЛС, приводящее к значительному снижению скорости метаболизма ЛС (примерно наполовину),



что ведёт к удлинению периода полувыведения (полуэлиминации- $T_{1/2}$ ). Снижение кровотока в печёночной ткани при циррозе ослабляет эффект первого прохождения через печень препаратов, наиболее чувствительных к изменению кровотока в печени, и приводит к увеличению их биодоступности. К примеру, биодоступность таких препаратов, как пропранолол, верапамил, лабеталол и нифедипин у больных с циррозом, увеличивается в 1,5 – 2 раза, а морфина более чем в 2 раза. Последний, вследствие увеличения биодоступности, у больных с циррозом, в обычной дозе, вызывает такое лекарственное осложнение, как печёночная энцефалопатия. По этой же причине повышение рисков развития НПР характерно и для антипсихотических средств (бензодиазепинов), НПВС.

У больных с циррозом печени нередко отмечается достаточно сильное развитие порто-кавальных анастомозов, способствующих обходной циркуляции крови, минуя печень. По отдельным данным у больных, с тяжёлыми циррозами, более 50% принятых ЛС могут попадать непосредственно в системный кровоток по такому шунту. Для таких больных с целью предупреждения НПР, требуется индивидуальный подход в плане корректировки дозировки препарата, интервалов между введениями, с учётом способа введения и продолжительности лечения. Предметом дополнительного внимания врача должна быть высокая вероятность наличия у больных с печёночной патологией и других сопутствующих заболеваний с одновременным приёмом множества препаратов с различными фармакодинамическими и кинетическими свойствами.

В плане диагностики состояния печёночной функции используются традиционные функциональные печёночные тесты - маркерные ферменты в сыворотке крови – аланинаминотрансфераза (АЛТ) и аспаргатаминотрансфераза (АСТ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), для характеристики состояния гепатоцитов (некроза). Сывороточный альбумин, протромбиновое время, щелочная фосфатаза (ЩФ) – для определения степени холестаза,  $\gamma$  – глутамилтрансфераза, характеризующая состояние метаболизма или степень повреждения клеточных мембран. Концентрация конъюгированного билирубина – для определения состояния паренхимы печени и степени желтухи. Величина печёночного клиренса - для получения представления о фармакокинетики принимаемого больным препарата.

Важно помнить, что указанные тесты отражая наличие повреждения в печени, не отражают в должной степени глубины (степени) патологии. В отдельных случаях прибегают к анализу биопсийного материала. Для определения активности цитохрома Р-450 используют антипириновую пробу (клиренс антипирина). К сожалению, ни один из этих показателей не даёт исчерпывающего представления о нарушенных функциях печени и печёночного клиренса.

Для характеристики состояния метаболизма печени можно использовать шкалу Чайлд-Пью (табл.6.1).



Таблица 6.1.

**Шкала Чайлд-Пью для оценки функционального класса при печёночной недостаточности**

Показатель	Класс		
	А	В	С
Билирубин, мкмоль/л	<34	34-51	>51
Альбумин, г/л	>35	30-35	<30
Асцит	нет	умеренный	тяжёлый
Энцефалопатия	нет	умеренная	тяжёлая
Истощение	нет	умеренное	Тяжёлое

На основе информации таблицы Чайлд-Пью могут быть выработаны рекомендации по снижению дозы препаратов с печёночным метаболизмом. При циррозе, класса В, дозу препарата уменьшают на 25%, класса С- на 50-75%. У больных класса С с высоким печёночным клиренсом дозу можно снизить на 50%, с низким клиренсом – на 25%.

Следует отметить, что эти методы не отличаются высокой степенью точности, что создает необходимость поиска более совершенных методов оценки функционального состояния печени. В последнее время в клинико-лабораторную практику внедряются такие более совершенные тесты, такие как фармакогенетическое тестирование (генотипирование и фенотипирование ферментов (см. гл. 3), а также метод расчёта начальной дозы препарата. Последний рассчитывается по формуле:

$$СД = НД \times БП / 100$$

где СД – сниженная доза;

НД – нормальная доза (для больного без печёночной патологии);

БП – биодоступность препарата у здорового человека в %.

Разработаны рекомендации для коррекции доз ЛС при назначении их больным с патологией печени (табл.6.2).



## Коррекция дозы препаратов при печёночной недостаточности

Препараты, дозу которых при нетяжёлой печёночной недостаточности можно не корректировать	Препараты, дозу которых необходимо снижать при печёночной недостаточности.
<p>Дигоксин, β-адреноблокаторы (атенолол и др.), прокаинамид, изосор-бида мононитрат, - динитрат, ингибиторы АПФ (каптоприл, лизиноприл и др.), блокаторы рецепторов ангиотензина II (вальсартан, кандесартан), клонидин, нитропруссид натрия, кето-профен, фенилбутазон</p>	<p>Антиаритмики класса IA (дизопирамид, хинидин), IB (мексилетин, токаинид, фенитоин,) и IC (пропафенон, флекаинид, морацизин, этацизин), β-адреноблокаторы, амиодарон, нитроглицерин, блокаторы медленных кальциевых каналов, доксазозин, празозин, гуанфацин, гидролазин, индапамид, лабеталол, миноксидил, карведилол, добутамин, допамин, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, индометацин, напроксен, парацетамол, пироксикам, сулиндак, глюкокортикоиды, антикоагулянты (прямые, непрямые), тромболитики, теофиллин, ранитидин, низатидин, омепразол, мизопростол, сукральфат, домперидон, азатиоприн, лефлуномид, циклоспорин.</p>

Объективное суждение о возможной связи гепатотоксичности препарата с его фармакокинетическими параметрами возможно в результате терапевтического мониторинга (табл.6.3).

## Препараты, экскретируемые преимущественно печенью, для которых рекомендован терапевтический лекарственный мониторинг

Препараты	Степень связывания с белками плазмы крови, %	Гепатотоксичность
<b>Препараты, используемые в кардиологии</b>		
Амиодарон	95	Возможна
Дигитоксин	90-97	-
<b>Противотуберкулёзные препараты</b>		
Изониазид	-	Возможна
Пиразинамид	-	Возможна
Рифампицин	89	Возможна



Продолжение таблицы 6.3

Этамбутол	-	Возможна
Этионамид	-	Возможна
<b>Антидепрессанты</b>		
Амитриптилин*	92-96	Возможна
Венлафаксин*	-	Возможна
Дезипрамин (активный метаболит имипрамина)	72-92	Возможна
Имипрамин	60-96	Возможна
Кломипрамин*	97,6	Возможна
Мапротилин	88-90	Возможна
Миансерин*	96	Возможна
Миргазалин	85	Возможна
Моклобемид*	50	-
Пароксетин	95	Возможна
Сертралин	98	-
Тразодон	89-95	-
Флувоксамин	77	-
Флуоксетин	95	-
Циталопрам	<80	-
Эсциталопрам	<80	-
<b>Антипсихотические препараты</b>		
Галоперидол	92	Возможна
Кветиапин	83	-
Клозапин	95	-
Оланзапин*	93	-
Рisperидон	88	-
Тиоридазин	90	Возможна
<b>Противоэпилептические препараты</b>		
Алпразолам	79-83	
Вальпроевая кислота	90-95	
Диазепам	94-99	
Карбамазепин	70-80	
Клоназепам	>80	



Мидазолам	95	
Фенитоин	90	
Фенобарбитал	-	
Этосуксимид	-	
<b>Антинеопластические препараты</b>		
Аспарагиназа	-	Есть
Бикалутамид	96	Есть
Кармустин	-	Есть
Ломустин	-	Есть
Меркаптопурин	-	Есть
Метотрексат	50	Возможна
Флутамид	94-96	Есть
Цитарабин	-	Есть
<b>Иммунодепрессанты</b>		
Азатиоприн	-	Возможна
Лефлуномид	-	Возможна
Микофенолата мофетил	97	Возможна
Сиролимус	92	Возможна
Такролимус	98,8	Возможна
Циклоспорин	91-95	Возможна
Эверолимус	74	Возможна

\* Выраженный эффект первого прохождения через печень.

Эти исследования дают необходимый материал лечащему врачу для прогнозирования токсического действия различных фармакотерапевтических групп ЛС на печень или возможности развития при их назначении НПР.

При наличии доказательных материалов об изменении фармакокинетики ЛС или развитии НПР у больных с печёночной недостаточностью фирма-производитель обязана вносить соответствующие дополнительные рекомендации в инструкции по применению ЛС. Своевременное внесение такой информации в инструкции зависит в немалой степени от деятельности регуляторных органов.

Достаточно исследований, посвящённых определению гепатотоксичности ЛС из различных фармакотерапевтических групп, которые должны служить ориентиром для врача при назначении препаратов больным с печёночной патологией (табл.6.4).



Таблица 6.4.

**Использование препаратов с осторожностью или их исключению при заболеваниях печени**

I группа: препараты, способные вызывать поражение печени	II группа: препараты, способные ухудшить функцию печени	III группа: препараты, способные усугубить осложнения заболеваний печени
Ацетаминофен, ацетилсалициловая кислота, хлорпромазин, эритромицин эстолат, метотрексат, метилдофа	Анаболические и контрацептивные стероиды, преднизолон (при остром вирусном гепатите), тетрациклины	Ингибиторы циклооксигеназы (индометацин), диуретики, мепиридин и другие депрессанты ЦНС, морфин, пентазолин, фенилбутазон

Тяжёлые нарушения печёночной функции приводят к различным нарушениям ренальной функции, что может стать причиной нарушения фармакокинетических параметров ЛС, экскретируемых почками. При циррозе причиной этих изменений могут быть нарушения гемодинамики в почках, изменения скорости клубочковой фильтрации (при асците), обмена электролитов (особенно натрия), вплоть до развития почечной недостаточности. Поэтому коррекция фармакотерапии таких больных должна проводиться комплексно, с учётом нарушенных фармакокинетических параметров в обоих органах.

Фармакотерапия больных с патологией печени для лечащего врача задача очень ответственная, в плане не нанесения больному дополнительного страдания от назначаемого препарата. Успех лечения зависит от того, насколько врач информирован об особенностях фармакотерапии у такой категории больных. На сегодняшний день в различных источниках имеются рекомендации по тактике применения у них ЛС различных фармакотерапевтических групп печёночных больных.

### 6.1.2. НПР и лекарственные поражения печени

Лекарственные поражения печени (ЛПП) составляют около 10 % всех побочных реакций, связанных с применением фармакологических препаратов (Комитет безопасности лекарственных препаратов Великобритании).

Лекарственные поражения по форме и течению различны: в США и Европейских странах от 2,5 до 4 %, в виде остро развившейся медикаментозной желтухи, из них в 25% случаев - фульминантной (молниеносной) печёночной недостаточности. Причём один и тот же препарат может вызвать различные клинико-анатомические типы печеночной реакции - от дисфункции паренхимы, холестаза до образования печёночных гранулём. Описаны случаи развития при применении Допамина фульминантного гепатита и хронического активного гепатита.



В отличие от легких и почек, одинаково страдающих от токсического действия препаратов, вводимых внутривенно и перорально, ЛПП чаще возникают при энтеральном применении, что связано с особенностями кровоснабжения печени и метаболизма в ней лекарственных веществ. Сегодня лекарственные поражения печени — одна из очень серьезных проблем гепатологии. Будучи центральным органом метаболизма веществ, поступающих в организм, печень является главной мишенью воздействия ЛС. В начале главы мы рассмотрели, насколько важным является функциональное состояние печени для обеспечения биотрансформации ЛС с образованием стабильных метаболитов с последующей экскрецией. Однако, при метаболизме ЛС могут возникать и потенциально токсические метаболиты. В отличие от легких и почек, одинаково страдающих от токсического действия препаратов, вводимых внутривенно и перорально, печёночная ткань становится главным объектом, на пути «массированного удара» ксенобиотиков при энтеральном применении, что связано с особенностями кровоснабжения печени и метаболизма в ней лекарственных веществ.

С каждым годом расширяется спектр лекарств, вызывающих поражение печени: в 1991 г. имелись сведения о 748 таких средствах, в 1992г.- 808, к началу 2000-х гг. - ~1000, и этот список постоянно пополняется. Это, в основном, такие группы препаратов, как:

- *Антибиотики*: хлорамфеникол, рифампицин, тетрациклин, нитрофураны, сульфониламидные препараты и др.
- *Фунгициды*: гризеофульвин, амфотерицин, 5-флюороцитозин и др.
- *Протозооциды*: эметин, метронидазол и др.
- *Противотуберкулёзные средства*: циклосерин, изониазид, рифампицин, р-аминосаллициловая кислота.
- *Противовирусные средства*: циторабин, видарабин.
- *Препараты, влияющие на эндокринную систему*: антигипертензивные средства, стероидные препараты.
- *Анестетики*: галотан, метоксифлюран, эфиры, хлороформ, циклопропан.
- *Психотропные препараты*: фенотиазины, тioxсантены, бутирофеноны, бензодиазепины, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты.
- *Антиконвульсанты*: фенитоин, фенобарбитал, метацион.
- *Анальгетики и нестероидные противовоспалительные средства*: ацетаминофен, салицилаты, индометацин, фенилбутазон, ибупрофен, фенилбутазон.
- *Сердечно-сосудистые средства*: антикоагулянты, хинидин, прокаинамид, верапамил, нифедипин, метилдофа, каптоприл, диуретики, антиангинальные средства и др.
- *Противоопухолевые препараты*.
- *Разные*: колхицин, аллопуринол, циметидин, дисульфирам, витамин А, БАЛ, пеницилламин и др.

Подробно классификация медикаментозных поражений печени представлена в табл.6.5.



Таблица 6.5.

## Классификация хронических лекарственных поражений печени

Клинико-анатомические формы поражения печени*,**	Препараты
Митохондриальные цитопатии	Вальпроаты, тетрациклины, невирапин, ламивудин
Дилатация синусоидов и нелиоз	Азатиоприн, аданазол, половые гормоны
Веноокклюзионная болезнь	Цитотоксические препараты (особенно азатиоприн, циклофосфамид)
Реакция гиперчувствительности	Сульфаниламиды, нестероидные противовоспалительные средства, хинин, хинидин, аллопуринол
Склерозирующий холангит	Цитотоксические препараты (5-фосфоурдин)
Застой (сладж-синдром) в желчном пузыре	Цефтриаксон
Острый гепатит	Аминосалицилат (Na <sup>+</sup> или K <sup>+</sup> ), амоксициллин/клавуланат, амфотерицин В, ацикловир, бутадиион, галотан, гипотензивные препараты (атенолол, верапамил, метилдопа, эналаприл), диданозин, допамин, изониазид, индометацин, итраконазол, карбамазепин, кетоконазол, кислота ацетилсалициловая, кислота вальпроевая, метотрексат, нитрофураны, парацетамол, пентамидин, пиразинамид, рифампицин, стибионоконат натрия, тетрациклины, фенитоин, флутамид (флуцином), флуконазол, хинин, циклофосфан, этионамид
Хронический активный гепатит	Метилдопа, аминазин, брунесомицин, галоперидол, галотан, дакарбазин, изониазид, ипрониазид, кислота ацетилсалициловая, миноциклин, нитрофураны, оксифенизатин, папаверин, платина, пропилтиоурацил, сульфаниламиды
Подострый некротический гепатит	Метилдопа, галотан, изониазид, железа сульфат, ипрониазид, кокаин, парацетамол, пропилтиоурацил, салицилаты, углерода тетрагидрохлорид, флуцином



Злокачественные и доброкачественные опухоли	Анаболические стероиды, винилхлорид, даназол, эстрогены
Цирроз печени	Азатиоприн, метилдопа, винилхлорид, витамин А и синтетические ретиноиды, галотан, изониазид, малеат пергексиллина, метотрексат, оксифенизатин, уретан, хлорамбуцил, хлороформ
Простой билиарный цирроз	Анаболические стероиды, аминазин, мышьяк, толбугамид
Гранулематозный гепатит	Аллопуринол, метилдопа, аминазин, апрессин, бутаднон, галотан, дифенин, оксифенбутазон, пенициллин, седуксен, сульфаниламиды, хинидин
Поражение сосудов: пурпура, синдром Бадда – Киари, окклюзия вен	Особенно азатиоприн, анаболические стероиды, пероральные контрацептивы, оксазепам, половые гормоны, тиюгуанин, уретан, циклофосфамид, цитостатики
Прочие поражения: стеатоз, лактацидоз, фосфолипидоз	Амидопирин, антагонисты кальция, метотрексат, хинин, эстрогены, ингибиторы обратной транскриптазы ВИЧ
Онкогенное действие	Андрогены, гормональные средства заместительной терапии, пероральные контрацептивы
Жировая дистрофия печени	Амиодарон, вальпроат, зидовудин, тетрациклины
Холестаз	Азатиоприн, азитромицин, аймалин, аминазин, анаболические стероиды, бензодиазепины, беноксипрофен, бисептол, гипогликемические препараты, интерферон, имизин, каптоприл, карбамазепин, кислота никотиновая, кларитромицин, мепротан, мерказолил, меркаптопурин, мисклерон, нитрофураны, олсандомицин, пенициллины, половые гормоны, включая пероральные гормональные контрацептивы, препараты золота, прокарбазин, промазин, ранитидин, рифампицин, статины (аторвастатин, ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, церивастатин), сульфаниламиды, тиазидин, фенотиазиновые препараты, флуцином, хлорпромазин, хлорпропамид, циклоспорин, циметидин, эритромицин, этанол

\*Один препарат может вызывать различные поражения печени.

\*\*Среди факторов риска лекарственных поражений печени наибольшее значение имеют исходное заболевание печени, пожилой и старческий возраст, женский пол, дефекты печеночных ферментных систем.



Среди антибактериальных средств, как наиболее широко применяющихся препаратов, по степени выраженности побочных действий на печень выявлена определённая закономерность. Наиболее тяжёлая гепатотоксичность была отмечена у противотуберкулёзных препаратов и далее в порядке убывания: оксациклин > метициклин > азтреонам > тетрациклины > линкозамины > сульфаниламиды > котримаксозол.

Лекарственные поражения печени (ЛПП) по своей клинико – морфологической картине весьма разнообразны – от наиболее простых гастроэнтерологических признаков (тошнота, рвота, абдоминальные боли) до более серьёзных – желтуха, гепатит, цирроз. Последнее является наиболее грозным осложнением и может сопровождаться угрожающими жизни энцефалопатией и отёком мозга. Так же разнообразна и морфология медикаментозных поражений: от некроза печёночной ткани и жировой дистрофии до цирроза и злокачественного перерождения.

Поражения необходимо диагностировать в наиболее ранние сроки, так как продолжающийся прием лекарственных препаратов, предположительно вызвавших поражение печени, способен многократно усилить тяжесть клинических проявлений и существенно повлиять на исход заболевания.

Имеется также и юридический аспект проблемы: нераспознанное ЛПП при продолжающемся приеме препарата, предположительно вызвавшего это поражение может быть предметом профессиональных и правовых расследований.

Гепатотоксические вещества подразделяются на 2 вида:

- истинные гепатотоксиканты;
- гепатотоксиканты идиосинкразии.

Истинные гепатотоксиканты, в свою очередь, подразделяются на 2 вида:

- гепатотоксиканты прямого действия (напр. салицилаты, парацетамол, тетрациклины, амиодарон, антимиетаболиты);
- гепатотоксиканты опосредованного действия (анаболические стероиды, хлорпромазин, хлорпропамид, пропилтиоурацил, новобиоцин, канцерогены).

Для первых характерно токсическое действие посредством нарушения транспорта веществ через мембраны гепатоцитов и клеточных структур, через такие механизмы, как:

- повреждения систем энергообеспечения клеток печени;
- нарушения обмена нуклеиновых кислот в ядрах клеток;
- нарушения экскреции из гепатоцитов естественных метаболитов;
- повреждения органелл клеток печени.

В патогенезе медикаментозного поражения печени можно выделить несколько компонентов: цитотоксическое, холестатическое воспаление и канцерогенез. Цитотоксические повреждения печени проявляются некрозом, стеатозом, холестазом - нарушением секреции желчи, развитием желтухи, канцерогенез – развитием новообразований. Но, как правило, ЛПП носят смешанный характер. Гепатотоксиканты вызывают гибель печёночных клеток по механизму как некроза.



так и апоптоза. Основными этапами некроза являются повреждение плазматической мембраны, набухание митохондрий и всей клетки, потеря внутриклеточных компонентов, дезинтеграция ядра с последующим фагоцитозом погибших гепатоцитов. Некротическая смерть клетки сопровождается развитием активного воспалительного процесса и повреждениями окружающих тканей с последующими негативными сдвигами течения биохимических процессов клетки: окислительный стресс, активация ПОЛ и фосфолипазы A<sub>2</sub>. Последнее инициирует расщепление фосфолипидов и способствует нарушению целостности мембран, повреждению митохондрий и других органелл, разрушению их интегрированной функции, цитоскелета, массивному выходу кальция и ферментов, приводящее к повышению их уровня в крови.

Благодаря уникальной способности печени к саморегенерации, некротические клетки через несколько дней уничтожаются и заменяются новыми клетками, восстанавливается нормальный вид и функции печени. Если количество поврежденных клеток слишком велико, способность печени к самовосстановлению подавляется, что ведет к разрушению органа. Гибель клеток может являться следствием реализации регулируемых биологических механизмов как апоптоз (контролируемая клеточная смерть) - физиологического «противовеса» процессу непрерывного клеточного деления. Хотя апоптоз - нормальный процесс, он может быть существенно усилен при действии ряда экзогенных факторов, в том числе токсикантов (ЛС).

Существенное значение для реализации токсического действия ксенобиотиков имеет состояние ферментных систем, участвующих в их метаболической активации и детоксикации. Генетически детерминированный или измененный вследствие индукции или ингибирования набора изоферментов цитохрома P-450, ферментов конъюгации может объяснить различную индивидуальную чувствительность к действию гепатотоксикантов. Всё вышеотмеченное в итоге приводит к нарушению таких специфических функций печёночных клеток, как синтез белка, билирубина и желчных кислот, а также ее обезвреживающей активности.

Специфических биохимических и морфологических критериев определения функциональной недостаточности печени под влиянием ЛС нет. Поэтому в определённой мере можно ориентироваться на уже отмеченные ранее такие критерии оценки биохимических показателей, как активность в плазме крови аминотрансфераз (АСТ, АЛТ), содержание билирубина. Важными диагностическими тестами для выявления острой гепатопатии лекарственной этиологии являются определение в плазме крови протромбинового времени.

За последнее десятилетие выделен ряд факторов риска, усугубляющих течение лекарственных поражений печени. К ним можно отнести:

- генетическую предрасположенность;
- диффузные заболевания печени;
- гендерные особенности (женский пол);
- беременность;



- пожилой возраст;
- хроническое злоупотребление алкоголем;
- взаимодействие одновременно применяемых лекарств;
- дозу и длительность приема препарата;
  - предшествующую лекарственную терапию;
  - хронические диффузные заболевания печени любой этиологии;
  - хронические инфекции.

У детей ЛПП встречаются редко. В наибольшей степени лекарственному поражению подвержены женщины пожилого возраста. Генетическая предрасположенность определяется дефектами структуры или количеством ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств, что приводит к особой биотрансформации лекарств у индивидуально чувствительных лиц.

Классификация ЛПП основывается на характере клинико-морфологических изменений, выявляемых в печени при ее биопсии и отличается значительным разнообразием острых и хронических поражений этого органа (табл.6.6). У человека ЛПП по клиническому течению могут напоминать практически все существующие заболевания печени.

Учитывая высокий уровень потребления населением алкогольных напитков, следует ещё раз акцентировать внимание на этой проблеме с точки зрения возможности развития алкогольного повреждения печени (алкогольная болезнь). Если изменения в печени при алкоголизме в форме жировой дистрофии (стеатоза), могут в незначительной степени влиять на фармакокинетику ЛС или вовсе не влиять на таковые, то при гепатите и, особенно, циррозе эти изменения довольно значимы и могут быть причиной серьёзного НПР.

Как отмечалось уже ранее, алкоголь усиливает токсичность других ЛС, например парацетамола. Тяжёлой формой алкогольного поражения печени является острый лекарственный гепатит. По клиническому течению и морфологической картине поражение напоминает острый вирусный гепатит и в более 50% случаев может заканчиваться летально (печёночная кома).

Таблица 6.6.

#### Типы лекарственных (токсических) повреждений печени

Тип реакции	Лекарственное или токсическое вещество
Острый некроз гепатоцитов	Парацетамол, галоган, четыреххлористый углерод, яд бледной поганки, кокаин
Острый гепатит	Алкоголь, допамин, метилдопа, изониазид, пиразинамид, галотан, кетоконазол, фенитоин, метопролол, атенолол, эналаприл, азатиоприн, циклофосфамид
Острый холестатический гепатит	Эритромицин, рокситромицин



Хронический гепатит	Нитрофураны, метилдопа, аспирин, изониазид, оксифенисатин, трозодон, антибиотики, сульфаниламиды, пероральные контрацептивы, барбитураты, карбамазепин, фенилбутазон, аллопуринол, дифенин, диазепам
Стеатоз печени и стеатогепатит	Амниодарон, вальпроат натрия, тетрациклины, этанол, аспирин, кортикостероиды, зидовудин, диданозин, фиамуридин, эстрогены (синтетические), нифедипин, дилтиазем
Фиброз	Метотрексат, витамин А, винилхлорид
Холестаз (канальцевый, паренхиматозно-канальцевый, внутрипротоковый)	Контрацептивные пероральные средства (эстрогены+прогестины), хлорпромазин, антигистаминные препараты, эритромицин, нитрофураны, азатиоприн, оксациллин, метилтестостерон, норандростенолон, тиклопидин, тетрациклин, доксициклин, аугментин, клавулоновая кислота, цефалоспорины
Гранулематоз	Фенилбутазон, аллопуринол, сульфаниламиды, дилтиазем, проксинамид, хинидин, карбамазепин
Митохондриальные цитопатии	Тетрациклины, синтетические аналоги нуклеозидов, вальпроат натрия, амниодарон, зидовудин,
Сосудистые повреждения (веноокклюзионная болезнь)	Азатиоприн, половые гормоны, цитостатики, анаболические стероиды, циклофосфамид
Опухоли	Синтетические эстрогены, андрогены, гестагены, пероральные контрацептивы даназол, винилхлорид

Часто ЛС являются причиной развития хронического персистирующего и хронического активного гепатита. Корригирование доз ЛС при заболеваниях печени значительно снизит риск развития НГР (табл.6.7).

При медикаментозном поражении печени могут регистрироваться изменение лабораторных показателей (например увеличения активности печёночных трансаминаз) без выраженных клинических проявлений. В большинстве оно имеет преходящий характер и нормализуется в течение 7-10 дней после отмены препарата. В случае, если положительная реакция (активность выше нормы на 50% и более) сохраняется более длительно, это должно настораживать лечащего врача.



Таблица 6.7.

## Принципы дозирования лекарственных веществ при заболеваниях печени

Снижение дозы	Снижение дозы при тяжелом поражении печени	Применение в невысоких дозах
Альпироволам (на 50%)	Амитриптилин##	Азтресолам
Амлобарбитал	Бисептол	Амикацин
Вальпроевая кислота	Бруфен	Ампициллин
Ванкомицин (на 50%)	Дигитоксин	Атенолол
Верапамил (при в/в введении на 50%.)	Изониазид	Ацетилсалициловая кислота
Гексобарбитал	Метронидазол	Буметанид
Диазепам (на 50%)	Пефлоксацин##	Гентамицин
Клоназепам*	Пропранолол	Гепарин**
Лабеталол	Спиринолактон	Дигоксин
Лидокаин***	Триамтерен	Изосорбида динитрат
Мезлоциллин (50%)	Цефоперазон	Карбенициллин
Мекситил	Цефотаксим	Клиндамицин
Метилдигоксин*	Циклоспорин**	Лоразепам
Метопролол	Циметидин##	Метадон*
Мидазолам (на 50%)		Мефенамовая кислота
Напроксен		Морфин††
Нафциллин		Норфлоксацин
Никардипин		Оксазепам
Нимодипин		Парацетамол
Нитразепам		ПАСК
Нитрендипин		Преднизолон##
Нифедипин (на 50%)		Примидон
Пентазоцин		Ранитидин
Петидин		Тиопентал
Рифампицин###		Токацид
Теофиллин##		Фенлбугазон*
Тестостерон		Фентанил
Фенитоин**		Фуросемид##
Фенобарбитал		Цефтазидим
Хинидин (на 70%)		Цефтриаксон



Хлорамфеникол*		Цефуроксим
Хлордиазепоксид*		Эритромицин
Хлорпромазин*		
Циклофосфан		

\* Не применять при тяжелой печеночной недостаточности; \*\* Не требуется мониторинговое наблюдение при тяжелом поражении печени. \*\*\* При остром гепатите и декомпенсированном циррозе.

## Вследствие энтерогепатической циркуляции может вызывать выраженную депрессию.

### Велик риск развития тяжелых побочных реакций.

Лечение медикаментозных поражений печени может быть достаточно успешным при своевременном соблюдении принципов (алгоритм лечения ЛПП):

1. Прекращение приема лекарственного препарата, вызвавшего ЛПП.
2. Лечебное питание (диета № 5).
3. Лечебный режим, который полностью исключает прием алкоголя, лекарственных препаратов, физические нагрузки.
4. Контроль за балансом калия и натрия.
5. Кортикостероиды (назначаются при выраженной печеночно-клеточной недостаточности).
6. Метаболическая лекарственная терапия (применяется с большой осторожностью):
  - гепатопротекторы (эссенциале Н, карсил, цитраргинин, урсофальк);
  - витамины (пиридоксин, тиамин хлорид, цианокобаламин, рибофлавин);
  - антиоксиданты (токоферол);
7. Корректировка доз применяющихся препаратов, метаболизирующихся в печени.
8. Санаторно-курортное лечение.

Современная фармакотерапия большинства заболеваний осуществляется применением высокоактивных фармакологических средств, нередко длительными курсами. При этом существует высокая вероятность развития лекарственного поражения печени, особенно у пациентов, составляющих группу риска - в пожилом возрасте, хроническом злоупотреблении алкоголем, применении одновременно нескольких ЛС, при наличии сопутствующих заболеваний. Об этом должны всегда помнить врач, фармацевт и сам пациент.

## 6.2. НПР ЛС и почечная недостаточность

Элиминация (удаление) или разрушение большинства ЛС и их метаболитов осуществляется почками. Поэтому рассмотрение зависимости различных аспектов фармакотерапии от функционального состояния почек, особенно в условиях острой или хронической недостаточности во многом определяет фармакокинетику препаратов и, как следствие, возможность развития НПР (табл.6.8).



Таблица 6.8.

Влияние почечной недостаточности на объём распределения ( $V_d$ ) различных препаратов

Увеличение $V_d$	Уменьшение $V_d$
Амикацин, азлоцилин, бретиллий, цефазолин, цефоницид, цефокситин, цефуроксим, клофибрат, флуксациллин, диклоксациллин, эритромицин, фуросемид, гентамицин, изониазид, моксалактам, напроксен, фенитоин, сульфаметопиразин, триметоприм, ванкомицин	Хлорамфеникол, дигоксин, этамбутол, метициллин, пинидолол

Патология почек может привести к усилению или ослаблению действия ЛС вследствие изменения времени, в течение которого поддерживается эффективная концентрация (доза), или к развитию лекарственных осложнений. Например, терапевтическая доза теофиллина 10-15 мг/кг. В меньшей дозе ( $T_d < 10$  мг/кг) терапевтическое действие (расширение бронхов) не отмечается, а более высокая доза ( $T_d > 15$  мг/кг) приводит к развитию НПР в форме тошноты, рвоты, тахикардии, аритмии. Поскольку выведение ЛС почками осуществляется процессами клубочковой фильтрации, пассивной реабсорбцией и активной секреции в канальцах, то причины изменения фармакологических свойств препарата связаны именно с изменением этих функциональных показателей почек. Состояние почечной недостаточности оценивается определением уровня диуреза, азота мочевины, концентрации и клиренса креатинина. Последний показатель особенно информативен, т.к. отражает реальную возможность почки в обеспечении фармакокинетики препаратов, т.е. состояние скорости клубочковой фильтрации (СКФ). Судить о почечном клиренсе ЛС можно на основании сопоставления концентрации креатинина в моче и плазме крови. Этот критерий даёт возможность судить о состоянии СКФ и адекватности пути выведения препарата, эффективности дозы и интервале между его назначениями. В норме клиренс креатинина (КК) составляет 80-120 мл/мин. При снижении показателя до 50 мл/мин возникают признаки умеренной почечной недостаточности (например у пожилых людей), если  $КК = 10-50$  мл/мин, то можно предполагать о выраженной почечной недостаточности, а  $КК < 10$  мл/мин свидетельствует о терминальной стадии почечной недостаточности. Поскольку между показателями КК и КЛ, характеризующихся ренальной элиминацией, существует прямо пропорциональная зависимость, то по снижению КК ниже допустимых границ нормы можно судить об изменении фармакокинетики, применяемых ЛС.

При тяжёлой почечной недостаточности из-за накопления жидкости в организме развиваются отёки, где могут накапливаться ЛС. У таких больных вследствие удлинения периода полувыведения ЛС усиливаются и пролонгируются их эффекты. В случае не соблюдения нового режима (интервала) введения ЛС могут накапливаться в токсических дозах и развиваться НПР.



- При фармакотерапии больных с почечной недостаточностью рекомендуется:
- в первую очередь, выявить степень выраженности почечной недостаточности;
  - по возможности назначать препараты с внепочечным выведением;
  - избегать назначения препаратов с узким диапазоном терапевтического действия (антикоагулянты, прокинетики, аминогликозиды, сердечные гликозиды);
  - помнить о группе риска (старческий возраст, сниженная масса тела, наличие сопутствующих заболеваний, особенно печени);
  - в случае необходимости продолжения применения данных ЛС корректировать дозы и увеличить интервалы между введениями.

Для расчёта и коррекции доз ЛС при почечной недостаточности существуют несколько методов. Как было уже сказано выше, это использование такого универсального показателя как скорость клубочковой фильтрации (СКФ) и клиренс креатинина (КК), по которому судят о способности ЛС экскретироваться через почки. Количество выделяемого из организма ЛС в процентах равняется сумме ЛС, элиминированного через почки и другими путями. К примеру, выделение ЛС через почки можно вычислять по формуле:

$$\text{Cl}_r = k \cdot (\text{Cl}_{cr}),$$

где  $\text{Cl}_r$  – клиренс ЛС;  $k$  – константа пропорциональности;  $\text{Cl}_{cr}$  – клиренс креатинина.

Существует способ расчёта дозы ЛС при почечной недостаточности, определяемый с учётом фракции лекарственного средства, выводимой почками в неизменённом виде (индекс  $f_u$ ) (НВ.Юргель, В.Г.Кукес, 2009). При этом, если индекс  $f_u$  лекарственного средства = 0, то такой препарат не элиминируется почками; при индексе  $f_u$  ЛС = 1 препарат полностью элиминируется почками. В ситуации, когда у больного почечная недостаточность, для коррекции дозы назначаемого ЛС для него важно выявить индекс  $f_u$  ЛС или его активного метаболита, выводимого через почки в неизменённом виде; рассчитать клиренс креатинина по формуле Кокрофта-Голга, при учёте таких индивидуальных особенностей больного, как масса тела, возраст и пол:

$$\text{КК} = (140 - \text{ВП}) \times \text{МТ} / (50\,000 \times \text{С}_{\text{креатинин}})$$

Более подробно с этими методами можно познакомиться в специальных пособиях по клинической фармакологии. Препараты, требующие коррекции дозы при почечной недостаточности, относятся к различным фармакотерапевтическим группам (табл.6.9). Учитывая высокую частоту применения, в том числе и при почечной патологии, антибактериальных препаратов как в виде монотерапии, так и в самых разнообразных комбинациях, приводим практические советы для лечащих врачей:

- у больных с тяжёлыми формами почечной недостаточности по возможности не применять антибиотики, преимущественно экскретируемые почками, в случае вынужденного применения каждому последующему введению должно предшествовать определение концентрации препарата в плазме;
- лёгкие и умеренные формы почечной недостаточности не являются поводом для отмены антибактериальных средств, экскретируемых преимущественно почками;



Таблица 6.9

**Препараты, требующие коррекции дозы при почечной недостаточности**

Препараты с низким терапевтическим индексом (коррекция дозы важна)	$f_u > 0,5$	Препараты с высоким терапевтическим индексом (коррекция дозы снижает количество НПР)	$f_u > 0,7$
Аминогликозиды: Гентамицин, Тобромицин, Нетилмецин	0,9	Адреноблокаторы: Атенолол, Надолол, Сотолол, Бисопролол	0,75-0,9
Цитостатики: Цисплатин, Карбоплатин, Метотрексат, Флузиготин	0,5-0,95	Пенициллины: Бензилпенициллин, Амоксициллин, Флуклосациллин, Диклоксациллин, Пиперациллин	0,7-0,9
Ингибиторы АПФ: Лизиноприл, Эналаприл, Хизаприл, Цилазаприл, Рамиприл, Каптоприл	0,5-0,9	Цефалоспорины: Цефалотин, Цефуроксим, Цефаклор, Цефокситин, Цефазолин	0,7-0,9
Другие препараты: Дигоксин, Аллопуринол, Лития карбонат, Ванкомицин, Метформин, Вигабатрин	0,6-1,0	Блокаторы H <sub>2</sub> -рецепторов: Циметидин, Ранитидин, Фамотидин,	0,7
		Другие препараты: Ацикловир, Амантадин, Баклофен, Далтепарин натрия, Флуконазол, Петидин	0,7-0,9

- увеличивать интервалы между введениями антибиотика при умеренной и тяжелой почечной недостаточности;

- при тяжелой почечной недостаточности противопоказаны: нитрофурантоин, тетрациклины, сульфаниламиды, аминосалициловая кислота.

Состояние почек следует учитывать и при применении диагностических средств. Установлено, что во избежание развития острой почечной недостаточности, при использовании рентгеноконтрастных препаратов одновременно не рекомендуются применение фуросемида, кислоты этакриновой, агонистов дофаминовых рецепторов, блокаторов медленных кальциевых каналов, теофиллина. Помимо этих рекомендаций, имеющих наиболее общий характер, при фармакотерапии больных с ренальной патологией врач должен быть знаком с особенностями тактики применения у больных с нарушениями функции почек ЛС различных фармакотерапевтических групп.



### 6.2.1. НПР и лекарственные поражения почек

Поражения почек, по различным данным, сегодня составляют примерно 6-8% процентов от всех побочных реакций ЛС. Частота регистрируемых случаев ОПН различной этиологии составляет около 2 на 1000 человек. По достоверным данным в развитых странах Европы в 5- 20% случаях медикаменты являются причиной острой почечной недостаточности, 10% из которых кончаются смертью. Причиной примерно 20% нефропатий связывают с приемом лекарственных средств. Сегодня известны более 100, а по отдельным данным более 200 препаратов, потенциально способных вызывать острую почечную недостаточность. Известно, что НПВС, являясь в мире наиболее часто употребляемыми лекарственными средствами, в то же время лидируют по количеству и тяжести побочных эффектов. Так, серьезной проблемой, масштабы которой стали очевидными только в последнее время, является НПВС-индуцированная нефротоксичность. Употребление ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) является причиной 1/3 случаев развития ХПН. Причём вероятность развития ХПН возрастает в 2 раза при регулярном приёме НПВС, при этом прекращение приема препаратов способствует восстановлению функциональных возможностей почек.

Почка, как основной орган, обеспечивающий экскрецию лекарственных препаратов или их метаболитов, наряду с печенью оказывается первым на пути токсиканта, распределяющегося с током крови и получает наибольшее повреждение. Большая вероятность поражения почек как органа-мишени для лекарственных веществ определяется такими факторами, как:

- значительная интенсивность почечного кровотока;
- способность концентрировать ксенобиотики в процессе образования мочи;
- высокий уровень активности цитохрома Р-450-зависимых оксидаз, обеспечивающих биотрансформацию лекарственных веществ;
- нарушение структуры и функции органа при гипоксии.

При нефротоксичности основой поражения лекарственными веществами являются процессы, протекающие на молекулярном уровне. Повреждение почечной ткани может происходить путем реализации определенных этапов событий, на каждом из которых доминирующим может быть как биохимический, так и иммунологический или гемодинамический фактор. но чаще поражение почки связано с их суммарным участием.

Гемодинамика – важнейший фактор обеспечения почечного кровообращения и нормальной функции почек. Нарушение почечного кровообращения, в том числе при действии отдельных медикаментов, вызывает ишемию корковой и мозговой зоны и запускает каскад патологических изменений, приводящих к нарушению функции и гибели почечных клеток. Если объем гломерулярной фильтрации снижается более чем на 70%, поражение почек становится необратимым.

Нарушения гемодинамики являются частой причиной развития медикаментозных нефропатий, вследствие следующих повреждений:



- закупорки просвета канальцев продуктами распада клеток эпителия;
- нарушения реабсорбции гломерулярного фильтрата;
- повышения давления крови в капиллярной сети почечного клубочка;
- гиперсекреции ренина;
- нарушения поступления крови в клубочек;
- нарушения гломерулярной фильтрации;
- ишемии почечных канальцев;
- наличия в сосудистом русле тромбосанов и эндотелина.

Лекарственные поражения почек могут протекать остро или в форме хронического процесса. Нарушения функции почек могут протекать с поражением морфологической структуры (клубочков, канальцев и т.д.) или может быть ограничено функциональными изменениями.

Из существующих различных классификаций медикаментозных поражений почек наибольший практический интерес представляет разделение их по клиническим и анатомо-клиническим признакам, на острые и хронические, канальцевые или клубочковые (Kessler M и соавторы, 1992, А.Б.Зборовский, 2008).

Поражение почек может быть обусловлено прямым токсическим эффектом ЛС и опосредованным через иммунопатологические реакции, что отражено в классификации Mathew T.H. (1992), В.Маркова и соавт.(1998) согласно которой выделяют 3 типа медикаментозных поражений почек:

- острые нарушения функции почек;
- хронические повреждения, вовлекающие обычно интерстициальную ткань и сосочки;
- нефротоксический синдром.

Патогенез этих поражений включает в себя такие механизмы, как:

- прямое нефротоксическое действие;
- преренальные эффекты;
- обструктивная нефропатия (уропатия);
- аллергические или иммунные нарушения, приводящие к развитию васкулита, интерстициального нефрита и гломерулонефрита.

Прямое нефротоксическое действие может быть следствием прямого воздействия лекарственных веществ и их метаболитов на клеточные структуры почки или мочевого пузыря, что сопровождается выделением специфических биомаркеров, напрямую связанных с поврежденным сегментом почки, а также следствием нарушения гомеостаза. Такие изменения чаще всего регистрируются вследствие применения анальгетиков-антипиретиков (парацетамол, метамизол натрия), особенно в сочетании с НПВС. Высокий процент нефротоксичности регистрируются при длительном назначении антибиотиков - аминогликозидов (26%). Последнее считается обратимым и связано с выраженным накоплением антибиотика в проксимальных почечных канальцах, а затем в дистальной части нефрона с проявлением ферментурии. Далее снижается



концентрационная функция почек с появлением протеинурии и цилиндрурии. Тяжелый острый некроз почек возникает редко, но небольшое временное повышение уровня креатинина в крови вполне возможно. Нефротоксичность аминогликозидов зависит от дозы препарата и уменьшается при его применении до одного раза в сутки (табл.6.10).

Таблица 6.10.

## Нефротоксические эффекты антибиотиков

Антибактериальные средства		Действие на почки
Группа	Препарат	
Пенициллины	Ампициллин, бензилпенициллин	Малотоксичны. Возможно развитие острого интерстициального нефрита, судорожных припадков у больных, находящихся на гемодиализе
Цефалоспорины	Цефалоридин	Поражение почечных канальцев
Аминогликозиды	Канамицин, гентамицин, тобрамицин, амикацин, сизомицин	Снижение клубочковой фильтрации (протеинурия, микрогематурия), острый канальцевый некроз. Почечная недостаточность нарастает медленно и является обратимой
Антибиотики других групп	Ристомин, виомицин	Нефротоксичность
Тетрациклины	Тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин	Повышение концентрации мочевины, развитие азотемии, ацидоза
Сульфаниламиды	Сульфадиазин, сульфален, сульфадиметоксин	Кристаллурия, гематурия, интерстициальный нефрит, некроз канальцев, «сульфаниламидная» внутриканальцевая обструкция
Фторхинолоны	Ципрофлоксацин	Возможно развитие канальцевого нефрита
Ко-тримаксазол	Триметоприм+ сульфаметоксазол (бактрим, бисептол)	Кристаллурия, интерстициальный нефрит, повышение концентрации креатинина в плазме крови, токсическая нефропатия с олигурией и анурией

Преренальные нарушения (потеря воды и электролитов, сопровождающиеся изменением гемодинамики, усилением катаболизма или окклюзия дистальных канальцев нефрона) вызваны механизмами, уменьшающими объём и давление крови в артериолах, кровоснабжающих почечные клубочки.



Регулирующие факторы перфузионного давления в клубочке (изменение тонуса афферентных и эфферентных артериол), поддерживающие почечный гомеостаз представлены рениновым и простагландиновым аппаратом. Юкстагломерулярный (рениновый) комплекс — особые клетки в стенках приносящих артериол почечных клубочков — секретирует в кровь протеолитический фермент ренин. Действуя на специфический гликопротеин ангиотензиноген, ренин образует неактивный декапептид (ангиотензин-1). Последний под влиянием АПФ подвергается ферментативному превращению в активный гормон ангиотензин-2 (гипертензин, или ангиотонин). Юкстагломерулярный аппарат также имеет отношение к выработке эритропоэтинов. Так, при хронической почечной недостаточности обычно развивается анемия, чаще вызванная уменьшением синтеза эритропоэтического фактора из-за разрушения ткани почки, отвечающей за этот синтез.

Это своеобразная эндокринная система почек достаточно сильно подвержена воздействию ЛС. Чаще всего это НПВС, ингибиторы АПФ или их комбинации между собой или другими группами ЛС (циклоспорины, антикоагулянты, антиаритмики), приводящие к острому нарушению функции почек.

Обструктивная нефропатия возникает при применении сульфаниламидов и характеризуется развитием кристаллурии, а в более запущенных случаях — закупоркой канальцев кристаллами мочевой кислоты. Аналогичная картина может отмечаться при применении аллопуринола, диакарба, индинавира, меркаптопурина, ацикловира. Клинически это состояние проявляется почечной коликой, дизурией, олигурией и в тяжёлых случаях — анурией. В моче находят белок, кристаллы, кровь. Эти явления обратимы.

Аллергические проявления развиваются в форме васкулита, интерстициального нефрита или гломерулонефрита. Аллергический васкулит почек достаточно редкое осложнение, как частное проявление генерализованной аллергической реакции, может развиваться при лечении препаратами, ставшими антигенами в процессе метаболизма при взаимодействии с определёнными белками. Это такие препараты, как новокаионамид, изониазид, апрессин, реже амиазин, этасуксимид, метилурацил, метилдопа, дифенин, гексамидин, триметин, очень редко — аллопуринол, хинидин, резерпин, тиазидные диуретики.

Клинические проявления токсических поражений различных фармакотерапевтических групп препаратов достаточно разнообразны (табл. 6.11). Что же касается типов медикаментозных поражений почек, то они, как уже было отмечено выше, бывают 3 видов:

- острые нарушения функции почек;
- хронические поражения,
- нефротоксический синдром.

Острые медикаментозные нарушения функции почек могут протекать как кратковременное и обратимое нарушение ренальной функции даже без выраженных симптомов, или же прогрессировать до развития острой почечной недостаточности с бурной клинической картиной и тяжёлыми последствиями.



В клиническом течении острой почечной недостаточности выделяют 4 периода:

-1-й период — симптомы, характерные для отдельных видов медикаментозных отравлений;

-2-й период (через 1—2 дня) — анурия, уремия; возможен летальный исход; уремия может продолжаться до 2 недель;

-3-й период — полиурия, на фоне которой возможно присоединение вторичной гнойной инфекции с развитием пиелонефрита, пневмонии, септикопиемии; также возможен летальный исход;

-4-й период — выздоровление; начинается с момента нормализации уровня азотистых шлаков (к концу 1—2 месяцев) и длится от 3—6 месяцев до 1—2 лет; возможен переход в хроническую почечную недостаточность.

Таблица 6.11.

**Лекарственные средства, оказывающие нефротоксическое действие**

Фармакологические группы или препараты	Варианты токсической нефропатии
Нейротропные средства: фторсодержащие средства для ингаляционного наркоза (галотан, фторотан и др., трициклические антидепрессанты, бромкриптин, дифенин, дансон, препараты лития)	Нефротоксический синдром, острый интерстициальный нефрит
НПВС: бугадлон, индометацин, фенилбутазон, салицилаты, напроксен, ибупрофен и др.	Хронический интерстициальный нефрит, некроз сосочкового аппарата, хронический гломерулосклероз, нефротический синдром, острый тубулярный некроз
Противомикробные средства: антибиотики (аминогликозиды, цефалоспорины, полимиксины, амфотерицин В, рифампицин, тетрациклин, эритромицин, пенициллины), сульфаниламиды, Ко-тримоксазол, бактрим, цiproфлоксацин, ацикловир	Интерстициальный нефрит
Цитостатики: метотрексат, меркаптопурин, рубомицин, хлорбутин, цисплатин, цитарабин	Поражения почек, тубулярный некроз
Иммуносупрессоры: циклоспорин А*, хлорбутин, циклофосфамид, азатиоприн, колхицин	Интерстициальный нефрит
Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл и др.)	ОГН, особенно у больных с двусторонним стенозом почечных артерий
Противомикозные средства: амфотерицин В, кетоконазол	Интерстициальный нефрит, острый тубулярный некроз
Маннитол и низкомолекулярные декстраны	Осмогический некроз



Продолжение таблицы 6.11

Рентгеноконтрастные вещества, особенно применяемые для исследования жёлчных путей (йодсодержащие рентгеноконтрастные средства)	Повреждение канальцев
Мочегонные: диакарб, тиазиды, манит, фуросемид	Интерстициальный нефрит
Соли тяжёлых металлов (висмут, железо, препараты золота, литий, медь, свинец, серебро и др.)	Интерстициальный нефрит, нефротический синдром
Антациды (карбонат кальция, алюминий- и магнийсодержащие препараты при длительном лечении), ципрофлоксацин**	Нефролитиаз
Ингибиторы фосфолиэстеразы: аминофиллин, теофиллин и другие препараты, их содержащие	Интерстициальный нефрит
Разные: аллопуринол, декстран, фенилин, хинин, пеницилламин, пробеницид, циметидин, дифероксамин, Витамин D, ретинол	Интерстициальный нефрит, нефротический синдром
Метисергит, допегит, эрготамин, дигидроэрготоксин, дигидроэрготамин	Ретроперитонеальный фиброз (периуретерный фиброз, болезнь Орманда и др.)

\*Риск развития этих осложнений возрастает в следующих случаях:

- при сочетании назначения нескольких препаратов, оказывающих нефротоксическое действие; при длительном приёме, особенно в высоких дозах, при повторных курсах лечения с небольшим интервалом; при почечной патологии; при заболеваниях печени;

- у больных старше 60 лет; при предшествующем лечении аминогликозидами;

- при уменьшении диуреза (гиповолемии); при гипонатриемии; при сердечной недостаточности; при артериальной гипертензии; при избыточной массе тела; - при алкоголизме;

\*\* При щелочной реакции мочи и приёме ципрофлоксацина в дозе  $\geq 1$  г/сут. возможна кристаллурия у 30% больных.

Острый медикаментозный нефротоксический синдром, в зависимости от клинико-морфологических изменений подразделяется на:

- острый лекарственный гломерулонефрит;
- симметричный кортикальный некроз;
- острое поражение канальцев и интерстициальной ткани;
- острое лекарственное поражение почечных сосудов.

В основе острого лекарственного гломерулонефрита предположительно лежат



аллергические механизмы: если организм сенсibilизирован лекарственным препаратом, то уже после однократного приёма этого ЛС развивается так называемая остро развивающаяся ранняя форма гломерулонефрита. Если же лекарственный гломерулонефрит развился через несколько дней после введения ЛС, то речь идёт о позднем диффузном гломерулонефрите. Эти лекарственные осложнения могут проявляться после применения различных ЛС, в том числе сульфаниламидов, антибиотиков, прокаина. Прогноз этих осложнений обычно благоприятный и лечение проводится по обычной традиционной схеме.

Симметричный кортикальный некроз более тяжёлое почечное осложнение лекарственной терапии происходит с глубоким поражением коркового вещества различной площади. Это сложный симптомокомплекс развивается в ответ на введение лечебных сывороток, в результате нефротоксикоза от ЛС или вовлечения иммунных механизмов с развитием аллергических реакций замедленного типа с последующими явлениями острого интерстициального нефрита. Характерным признаком некроза является внутрисосудистая коагуляция крови, анурия и развитие ОПН. В основе лечения лежит антикоагуляционная терапия (гепарин) и общепринятые методы лечения ОПН.

Острые поражения канальцев и интерстициальной ткани протекают в различных клинических формах: в виде острой медикаментозной тубулопатии, острого лекарственного интерстициального нефрита и папиллярного некроза.

Медикаментозные тубулопатии проявляются в форме поражения канальцевого аппарата почек с такими клиническими проявлениями, как олигурия, в тяжёлых случаях – анурия, протемнурия, азотемия (повышение в плазме крови азотсодержащих низкомолекулярных веществ – мочевины, креатинина и белка).

Медикаментозные тубулопатии могут быть следствием применения антибиотиков (аминогликозидов, цефалоспоринов, антимаболитов (цисплатин, метотрексат), НПВС, сульфаниламидов, солей золота, рентгеноконтрастных средств, солей тяжёлых металлов (мышьяк, висмут, сульфат меди), парацетамола в комбинации с алкоголем или ненаркотическими анальгетиками. Риск развития медикаментозной тубулопатии особенно возрастает при длительном применении препаратов и в больших дозах. Последствия лекарственной тубулопатии неблагоприятны и только раннее выявление и лечение (традиционные методы лечения олигурии, анурии) позволяет надеяться на восстановление поражённой ткани почек.

Лекарственный интерстициальный нефрит может развиваться при применении (особенно в больших дозах) сульфаниламидов, циклоспорина, фенацетина, НПВС, фуросемида, кислоты этикриновой, циклоспорина, дихлотиазида. Более вероятно такое поражение при применении ЛС у больных с уже существующей почечной или печёночной патологией. Лечение общепринятыми методами для ОПН. Прогноз обычно не благоприятный.

Папиллярный некроз в отличие от симметричного кортикального некроза,



характеризуется несимметричным поражением одного или более почечных сосочков. Может развиваться при применении сульфаниламидов, анальгетиков, применении рентгеноконтрастных веществ, преимущественно у больных с уже имеющейся почечной патологией (пиелонефрит, нефросклероз), или с сопутствующим сахарным диабетом, а также с аллергией к ЛС. Клиническая картина характеризуется повышением температуры, почечными коликами. Присоединение инфекции мочевых путей усугубляет процесс, в моче появляются лейкоциты и кровь (гематурия). Процесс часто переходит в хроническую фазу, симптомы становятся менее интенсивными. У таких больных следует срочно прекратить прием причинного препарата, ликвидировать урологическую инфекцию, проводить одновременно фармакотерапию фонового заболевания (напр. сахарного диабета).

Острые лекарственные поражения почечных сосудов наблюдаются при применении антибиотиков, сульфаниламидов, солей тяжелых металлов и др. и морфологически характеризуются гранулематозным и некротизирующим поражением сосудов, клинически – в форме нефрита с лихорадкой, кожными высыпаниями, нарушениями функции суставов (суставные боли, полиартралгии) и различными сосудистыми нарушениями (ангииты), а в финале – гематурия, почечная недостаточность. Точный диагноз затруднителен и может быть поставлен после микроскопии биопсийного материала. При лечении, в первую очередь, следует прекратить прием причинного препарата и далее – в соответствии с клинической картиной заболевания.

**Хронические медикаментозные поражения почек в зависимости от локализации и глубины поражения почечной ткани характеризуются:**

- морфологически – необратимым уменьшением числа и массы функционирующих нефронов;
- физиологически – различной интенсивности изменениями экскреторной и регуляторной функции;
- по клинико-лабораторным признакам – азотемией, ацидозом, анемией, гипертензией, уремией.

Вышеотмеченные изменения являются прогрессирующими и независимо от первопричины могут продолжаться от 2—3 лет до нескольких десятилетий.

По данным А.Б.Зборовского с соавт.(2008) различают следующие различные формы хронических лекарственных поражений почек, различающиеся как по локализации поражения, так и по клинико-диагностическому признаку и, естественно, лечению:

- хронические поражения с преимущественной локализацией в клубочках (лекарственные нефрозы);
- гематурию;
- рецидивирующий гематурический нефрит;
- уропатии (поражение почек с преимущественной канальцево-интерстициальной локализацией);
- антибиотические нефропатии;



- лекарственные калиопривные нефропатии;
- лекарственный осмотический нефроз;
- анальгетическая нефропатия (анальгетический интерстициальный нефрит, фенацетиновая почка или фенацетиновая нефропатия);
- лекарственный нефрокальциноз (синдром Бернетта).

Считаем важным в основных чертах охарактеризовать эти лекарственные поражения, обозначив круг причинных препаратов, тяжесть последствий и перспективность предупреждения и лечения.

Хронические поражения с преимущественной локализацией в клубочках (лекарственные нефрозы) могут вызывать соли висмута, ртути, золота, мезатон; пероральные гипогликемические средства (толбутамид), пенициламин, антибиотики (пурамицин) и др. Патогенез связан с нарушением базальной мембраны и активности ферментов нефронов. Клиническая картина сходна с симптоматикой нефрозов (слабость, боль в ногах, пояснице, позднее отёки вокруг глаз, в области крестца и на голенях). Исход благоприятный при прекращении приёма причинного препарата. Лечение характерно таковому при нефрозах.

Гематурия наиболее типичное осложнение при применении таких препаратов, как уротропин и его аналогов – гексацинтрола, холамина, цилотропина. Возможно при применении офлоксацина, ацикловира, происходит язвенное поражение мочевого пузыря. Исход благоприятный, лечение заключается в применении подщелачивающих препаратов, лечебных ванн (сидячие), седативных средств.

Рецидивирующий гематурический нефрит может развиваться при применении сульфаниламидов, антибиотиков, цитостатиков, противотуберкулёзных средств (изониазид, ПАСК), дихлотиазида. Поражение по клинической картине напоминает гломерулонефрит: боли в пояснице, слабость, субфебрильная температура, чувство жжения при мочеиспускании. При анализе мочи - гематурия, белок, цилиндры. Исход благоприятный, лечение - отмена причинного препарата и фармакотерапия как при лечении очагового нефрита.

Уропатии (поражение почек с преимущественной канальцево-интерстициальной локализацией) развиваются при применении сульфаниламидов - «сульфаниламидная почка», известны также случаи при применении ранитидина, фениптоина, клофелина. Нефротоксическое действие препаратов связано с их механическим, токсическим и аллергическим действиями прежде всего на канальцевый аппарат нефрона. Прогноз, в лёгких случаях, благоприятный. Лечение - обильное питьё щелочных жидкостей, диета, ГКС, при тяжёлых случаях - гемодиализ.

Антибиотические нефропатии возникают при применении антибиотиков, которые по степени нефротоксичности подразделяются на:

- нефротоксические: биосинтетические, полусинтетические пенициллины, олсандомицин, эритромицин;



- условно нефротоксические: цефалоспорины, тетрациклины, новобноцин, ванкомицин, циклосерин, рифампицин;

- безусловно нефротоксические: стрептомицин, канамицин, неомицин, гентамицин, полимиксины В и А, колистин, амфотерицин В. Однако следует помнить, что любые антибиотики потенциально могут быть нефротоксичными.

Есть сведения о нефротоксичности стрептоцида, аспирина, амидопирина при длительном их применении. Наиболее выражено поражающее действие на почки у иммунодепрессанта циклоспорина.

Клинически нефропатии проявляются олигурией, гипостенурией, повышением содержания в моче белка и появлением следов крови. Прогноз благоприятный, при отмене причинного препарата функция почки восстанавливается. Больному назначают гормонотерапию, витаминотерапию, диетотерапию. Полезно проведение коррекции кислотно-щелочного, электролитного баланса. Риск нефротоксичности более высок у детей, пожилых людей, у больных с аномалиями мочевых путей и беременных.

Лекарственные калиопривные нефропатии характеризуются дефицитом калия в сочетании с метаболическим ацидозом. Клинически проявляются явлениями полидипсии, полиурии, вялостью, сонливостью, отёками (вследствие задержки натрия и хлора), иногда с психическими расстройствами. Прогноз обычно благоприятный, в тяжёлых случаях возможна ХПН и нефросклероз. Лечение – употребление продуктов, богатых калием или назначение препаратов калия.

Лекарственный осмотический нефроз, как правило, развивается как следствие многократного использования осмотически активных диуретиков (маннитол), плазмозаменителей или буферных растворов. При этом происходит набухание клеток эпителия канальцев до полной их обтурации. Этот процесс обратимый и самостоятельно восстанавливается после прекращения вливания через 8-10 часов. Клинически характеризуется развитием олигурии, а в тяжёлых случаях – анурии с развитием ОПН.

Лечение - восстановление мочевыделения назначением петлевых диуретиков (фуросемида).

Анальгетическая нефропатия наиболее известная и изученная форма лекарственного поражения почек в результате приёма НПВС (бутадиона, метамизола натрия, индометацина и др.), кодеина, кофеина. Фенацетин сегодня уже не применяется, но термин «фенацетиновый нефрит» всё ещё употребим в обиходе при характеристике анальгетических нефропатий. Этот тип медикаментозного поражения особенно часто встречается в странах с развитой фарминдустрией и широким потреблением (злоупотреблением) препаратов ОТС (встречается в более чем 30% случаев НПР при применении безрецептурных препаратов).

Морфологическая картина характеризуется дегенеративными изменениями клеток эпителия канальцев вплоть до некроза. Дегенеративным изменениям подвергается и



интерстициальная ткань почек. Почки уменьшаются в размере и уплотняются. Острая фаза заболевания проявляется такими симптомами, как лихорадка, боли в области поясницы, дизурия, протеинурия, эритроциты в моче. При хроническом процессе отмечают упадок сил, бледность, потерю аппетита, боли в подложечной области, психическую неуравновешенность. В тяжёлых случаях – почечная недостаточность.

Лечение: отмена причинного препарата, рекомендуются витамины, щелочное питьё, ГКС, переливание крови, диета.

Лекарственный нефрокальциноз (синдром Бернетта) регистрируют у лиц с имеющейся привычкой употреблять в больших количествах молочные продукты и минеральные (щелочные) напитки. При назначении им карбоната кальция, гидрокарбоната натрия, магния окиси в результате гиперкальциемии соли кальция выпадают в осадок в клетках эпителия, канальцах с последующим нефрокальцинозом почечной паренхимы и образованием конкрементов в канальцах и мочевых путях (лоханка, мочеточники).

Клинические проявления заключаются изначально в развитии симптомов общего характера: упадка сил, разбитости, слабости, головных болей, а в последующем присоединяются специфические почечные симптомы: полиурия, почечные колики, жажда. В моче регистрируют наличие конкрементов, цилиндров, белка, в крови – гиперкальциемия, азотемия (в тяжёлых формах). Исход в зависимости от глубины процесса может быть благоприятным (в начале) или в запущенной стадии – развитие ХПН. Лечение заключается в устранении причины гиперкальциемии (прекратить применение щелочного питья и молочных продуктов) и контроле функции почек.

Риск нефротоксичности ЛС существенно возрастает при комбинированном применении (табл.6.12). Это связано с возможными изменениями, в первую очередь, фармакодинамики ЛС. Так, циметидин, триметоприм при совместном применении с прокаинамидом повышают в сыворотке крови концентрацию прокаина а, следовательно, риск развития НПР. Отдельные примеры таких негативных взаимодействий приведены

Мы повторно акцентируем внимание на развитие НПР при применении различных фитопрепаратов, которые ошибочно считаются совершенно безвредными. В последнее время на фармрынке всех стран широко представлены ЛС из растительного сырья на основе традиционных рецептов из лекарственных трав, произрастающих преимущественно в странах Юго-Восточной Азии (аюверда, китайская, тибетская медицина и др.). В большинстве своём, препараты из таких экзотических лекарственных растений не имеют научно-доказательных исследований эффективности и, что особенно важно, безвредности. В этом отношении их возможное токсическое действие на организм человека, в том числе почки, вполне очевидно, а применение их представляет большую опасность.



Таблица 6.12

## Комбинации ЛС, взаимно усиливающие их нефротоксические свойства

Основная группа ЛС (А)	Взаимодействующие препараты (группа Б)	Эффекты взаимодействия	Выраженность
Амфотерицин В	Аминогликозиды, циклоспорин	Усиление нефротоксичности	++
Ацикловир	Все препараты	Усиление нефротоксичности	+
Доксициклин	Метоксифлуран	Усиление нефротоксичности	+/-
Норфлоксацин	Циклоспорин	Обратимая почечная недостаточность	+/-
Тетрациклины	Метоксифлуран	Усиление токсичности, полиурия, почечная недостаточность	+
Триметоприм/ (сульфаметоксазол)	Циклоспорин	Усиление нефротоксичности	+
Фоскарнет (фоскавир)	Нефротоксичные препараты аминогликозиды, амфотерицин В, ацикловир)	Усиление нефротоксичности	+
Ампициллин, амоксициллин	НПВС, амфотерицин В	Усиление нефротоксического действия антибиотиков	+
Гентамицин, канамицин, нетилмецин, сизомицин, стрептомицин, тобрамицин	Ванкомицин, метоксифлуран, энфлуран, рентгеноконтрастные вещества, цефалотин, циклоспорин, цисплатин	Усиление нефротоксического действия антибиотиков	++
Итраконазол	Циклоспорин	Усиление нефротоксичности	+
Кетоконазол	Циклоспорин	Ингибирование метаболизма ЛС группы Б, усиление нефротоксичности	+



НПВС	Ингибиторы АПФ	Ингибирование синтеза простагландинов, ангиотензина II	+
Циклоспорин	НПВС, ингибиторы АПФ	Усиление нефротоксичности	++
	Кетоконазол, клотримазол, миконазол, эконазол	Усиление нефротоксичности	+
Цефалоспорины	Диуретики, НПВС, рентгеноконтрастные средства, амфотерицин В, бисептол	Усиление нефротоксичности	+
Аллопуринол	Тиазидные диуретики	Усиление нефротоксичности	+
Нефротоксические препараты (циклоспорин, аминогликозиды, амфотерицин В, полимиксин и др.)	Препараты, вызывающие гипокалиемию (диуретики петлевые, тиазидные, ГКС и др.)	Усиление нефротоксичности	+

Особенно популяризируются такие продукты как эффективные средства для снижения массы тела, усиливающих потенцию и даже лечения онкозаболеваний. При весьма сомнительной их эффективности известны многочисленные случаи развития тяжёлых интоксикаций, в том числе нефротоксичности. Это связано с наличием в их составе различных токсических веществ, поражающих, прежде всего печень и почки. Известны многочисленные случаи отравления такими средствами, вплоть до развития онкологических осложнений почек и мочевыводящих путей, наличие в них солей тяжёлых металлов в токсических дозах.

В многочисленных исследованиях показано, что причиной поражения органов мочевой системы, помимо лекарственной терапии, часто являются случайные или преднамеренные производственные интоксикации или воздействия вредных экологических факторов. По данным статистики около 10% случаев терминальной стадии почечной недостаточности являются следствием воздействия химических веществ в производстве. Но подтвердить эти результаты достаточно трудно из-за возрастающего неблагоприятного влияния химических факторов окружающей среды, различий в диагностических критериях и длительным латентным периодом между воздействием этих факторов и проявлением болезни.

Чаще всего острые и хронические профессиональные заболевания, протекающие



с поражением почек, вызванные воздействием химических факторов, регистрируются среди работников авиационной, химической, металлургической, мясомолочной, пищевой, нефтедобывающей и нефтеперерабатывающей, целлюлозно-бумажной промышленности. Особую категорию составляют сельские жители, постоянно подвергающиеся воздействиям ядохимикатов. Профессиональные заболевания с преимущественным поражением почек и мочевыводящих путей зачастую сочетаются с токсическим поражением других внутренних органов. К токсическим веществам, поражающим паренхиму почек и вызывающим токсическую нефропатию, относятся тяжелые металлы и их соединения (кадмий, ртуть, свинец, литий, висмут, золото и др.), органические растворители, соединения мышьяка, кобальта, хрома, цинка, марганца, различные ядохимикаты,  $\beta$ -нафтол и др. Дизурические явления вызывают ароматические амины, применяемые в производстве красителей. Механизм развития токсической нефропатии может быть обусловлен поражением почечного эпителия или нарушением гемодинамики почек; возможен и иммунологический механизм влияния токсических веществ.

Токсическое поражение почек проявляется острой почечной недостаточностью, хронической тубулоинтерстициальной нефропатией, острым и хроническим гломерулонефритом.

В связи с вышеизложенным, при терапии больных с различными формами почечной недостаточности медикаментозной природы, врач должен учитывать возможность производственной интоксикации как серьёзного фактора риска, отягощающего течение основного заболевания.

Касаясь вопросов токсического медикаментозного поражения почек нельзя обойти вниманием такой существенный момент, как гемодиализ и особенности фармакокинетики ЛС у таких больных. Поскольку гемодиализу посвящено большое количество научной и методической литературы, специалисты осведомлены о весьма осторожном назначении ЛС больным при этой процедуре. Эти сведения должны быть обязательно приведены в инструкциях по применению ЛС и справочных лекарственных препаратов. Известны препараты, применение которых требует особого внимания у этой категории больных из-за возможных осложнений (Н.В.Юргель, В.Г.Кукес, 2009):

- витамин А (избыток приводит к ретинопатии);
- витамин D (вызывает гиперфосфатемию и гиперкальциемию, что приводит к кальцификации мягких тканей);
- витамин С (в дозе более 150 мг/сут превращается в оксалат, который связывается с кальцием, становясь причиной уролитиаза и кальцификации тканей);
- сердечные гликозиды (у диализных больных быстро развивается гликозидная интоксикация, а гемодиализ с калием на фоне дигитализации способствует развитию жизнеугрожающих аритмий);
- препараты, содержащие алюминий у диализных больных необходимо исключить полностью (фосфалогель и альмагель обладает хорошей способностью связывать



фосфор, что важно для коррекции фосфорно-кальциевого обмена у таких пациентов. Содержащийся в них алюминий приводит к крайне тяжёлым осложнениям – энцефалопатии и остеодистрофии):

- фуросемид (диуретики у больных, получающих диализ не используют);
- солевые слабительные (вызывают гипермагниемию).

У диализных больных не применяют аминогликозиды, глюкокортикоиды (возможно использование лишь минимальных доз и в течение короткого времени), инфузионные растворы.

#### Лекарственные поражения мочевыводящих путей

Медикаментозные поражения мочевыводящих путей, как правило, развиваются при длительном применении ЛС и могут проявляться как:

- следствие прямого токсического действия на слизистую мочевыводящих путей;
- нарушения функции мочеиспускания;
- в виде нефролитиаза.

Депонирование мочи в мочевом пузыре создаёт условия для длительного контакта ксенобиотиков с высокочувствительной слизистой. Некоторые соединения вызывают такие серьезные поражения мочевого пузыря, как циститы, изъязвления, нередко перерождающиеся в рак. Такие осложнения возможны при интоксикациях солями тяжёлых металлов, например сулемы (ртути дихлорид), при хроническом воздействии ароматических аминов. В последующем сложный нервно-рефлекторный механизм регуляции мочевого пузыря приводит к нарушению нормального сокращения детрузора и мочевыделения.

Нарушения мочеиспускания вследствие приёма ЛС достаточно хорошо известны и чаще всего развиваются при применении цитостатиков, антикоагулянтов, сульфаниламидов, а также при обработке мочевого пузыря антисептиками (например, после спринцевания). Задержки мочеиспускания наблюдаются при применении препаратов группы атропина (атропин, скополамин, настойка красавки и др.), ганглиоблокирующих средств (гигроний пирилен, пенгамин), транквилизаторов (бензодиазепиновых и др. групп), опиоидных анальгетиков (морфин), резерпина, спонтворных, тестостерона. Причём чаще всего нарушения мочеотделения возникают у больных при длительном постельном режиме (гиподинамия) и старческом возрасте. Лечение такого ослабления заключается в отмене причинного препарата или замене на другое ЛС, рекомендации более активного двигательного режима, массажа простаты, устранения запоров. Медикаментозное лечение связано с применением холиномиметических средств. При отсутствии эффекта – катетеризация мочевого пузыря.

Одним из наиболее частых осложнений длительной лекарственной терапии на мочевыводящие пути является мочекаменная болезнь или нефролитиаз. Патогенез нефролитиаза хорошо изучен и довольно разнообразен. Различные причины (качественный состав пищи, анатомическое строение мочевых путей, нарушение



обмена кальция и повышение его содержания в моче, уменьшение растворимости солей кальция в моче, инфекция мочевых путей, длительная гиподинамия и др.) способствуют образованию камней различных размеров и состава (оксалаты, ураты, ксантиновые камни) в мочевых путях (лоханка, мочеточник, мочевой пузырь). Причиной камнеобразования могут быть различные ЛС (табл.6.13).

Таблица 6.13.

### ЛС, способствующие образованию камней

Сульфаниламиды, ингибиторы ВИЧ-протеазы (индинавир), противовоспалительные средства (бенемид, аллопуринол), цитостатики, цитолитики,	Витамин D, витамин С (в больших дозах), триамтерен, кальциевая соль ПАСК, диакарб
--	---

Симптоматическая картина нефролитиаза заключается в появлении дизурических явлений, может быть анурия вследствие обтурации мочевых путей, осложнённая инфицированием и острыми или хроническими болевыми явлениями.

Лечение в зависимости от тяжести процесса и характера камней: отмена причинного препарата, обильное питьё щелочных жидкостей (сульфаниламидные камни), назначение препарата уролит «И», диетотерапии, купирование инфекции. В тяжёлых случаях, катеризация и промывание мочевых путей, литотрипсия, оперативное удаление камней.

К редкой группе нефропатий лекарственного происхождения относится такое тяжёлое проявление, как ретроперитонеальный фиброз, названный в честь учёного, впервые описавшего патологию, болезнью Орманда. Патоморфология заболевания изучена недостаточно, но считается, что ретроперитонеальный фиброз чаще всего развивается при наличии хронического инфекционного процесса, длительной гиподинамии, травм и интоксикаций.

Лекарственные препараты, способствующие развитию болезни Орманда – это метилдопа, алколоиды и препараты спорыньи (эргометрина малеат, эрготамина гидрохлорид, эрготал), производные лизергиновой кислоты (метисергид), гидролазин.

Лекарственные осложнения на почки и мочевые пути могут быть и в форме такого системного заболевания соединительной ткани, как фиброз. Процесс обычно не бывает локальным, а сочетается с фиброзными изменениями в других органах (жёлчные пути, средостение, кишечник и др.) в виде прогрессирующей развивающейся соединительной ткани. Фиброзная ткань охватывает внутренние органы, которые склерозируются и уплотняются и обрастают коллагеновой тканью. Процесс может распространиться на крупные сосуды и нервы брюшной полости и привести к онемению и отёкам нижних конечностей. Со стороны почек отмечается их сморщивание, выделение мочи резко ухудшается, застой мочи приводит к сужению мочеточников, расширению лоханок с последующей атрофией сосудов и нефронов. Отмечается олигоурия, болезненность при мочеиспускании. При прогрессировании заболевания в финале развивается ХПН.



Лечение заключается в отмене причинного препарата и устранении развившихся признаков заболевания – купирование инфекции мочевых путей, гормональные средства и симптоматическое лечение. Возможно оперативное лечение, при поражении обеих почек – нефрэктомия с переводом на диализ.

Возможные осложнения фармакотерапии у больных с почечной патологией и лекарственные поражения почек и мочевыводящих путей в большинстве своём прогнозируемы. При условии, если лечащий врач, фармацевт и сам больной в достаточной степени информированы о значении нормального функционирования почек при применении ЛС, а также о нефротоксичности различных препаратов, становится возможным найти способы предупреждения или хотя бы ослабления этих осложнений. В связи с этим уже перед началом лечения врач и больной должны помнить, что любые, значительные изменения в функции органа могут привести к почечным осложнениям различной тяжести. Для профилактики почечных осложнений и медикаментозных поражений почек и мочевыводящих путей следует учитывать:

- исходное состояние почек и мочевыводящих путей;
- внимательно изучить инструкцию по применению препарата в плане потенциальной нефротоксичности;
- быть внимательным к изменениям в моче и жалобам больного, характерным для нефропатии;
- при появлении симптомов нарушений функции почек или лекарственной нефропатии прекратить приём причинного препарата, заменить на препарат, не экскретируемый через почки или провести соответствующую корректировку дозы;
- при применении нескольких препаратов учитывать возможное наличие потенциальной нефротоксичности выбранной комбинации.

Квалифицированный специалист с опытом работы с нефрологическими больными, как правило, эффективно использует мониторинг доз и частоты назначения, концентрации препаратов в крови. Это позволяет выработать верную тактику фармакотерапии у данного контингента больных, в зависимости от формы почечной патологии, с последующей корректировкой доз препаратов.

В заключении хочется отметить, что существенные изменения фармакодинамики и фармакокинетики ЛС могут наблюдаться при патологии и других органов и систем, которые в ряде случаев могут проявляться весьма сильно и требуют должного внимания для коррекции фармакотерапии. Это в первую очередь сердечно-сосудистая система, поддерживающая нормальную гемодинамику, а следовательно метаболические потребности тканей. Болезни эндокринной системы, патология кроветворения и системы свёртывания крови и ещё ряд патологий – все они могут играть значительную роль и выступать как риски развития НПР ЛС. Обеспечение безопасного и эффективного лечения требует от врача, фармацевта систематического изучения всех аспектов этого сложного вопроса с целью использования их во благо пациента.



## ГЛАВА 7

### ОТРАВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ. МЕТОДЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

*Что ныне надобьем слышет, то завтра станет ядом.*

*Рудики*

В современных условиях оказание эффективной медицинской помощи населению в значительной мере зависит от деятельности первичного звена здравоохранения, основным фигурантом которого является врач общего профиля (ВОП). Умение оказать квалифицированную медицинскую помощь при различных экстренных состояниях, в том числе различных интоксикациях, является профессиональной обязанностью ВОП.

Отравления ЛС относятся к разряду наиболее часто встречающихся тяжёлых интоксикаций, исход которого во многом зависит от знания и опыта медперсонала и своевременной правильно организованной помощи. Особенно это важно в условиях сельских врачебных пунктов, когда своевременная доставка больного в специализированные отделения экстренной медпомощи порой достаточно затруднительна.

В этой связи, знание основ токсического действия ЛС и принципов лечения отравлений актуально для медперсонала всех рангов, студентов медицинских вузов, а также специалистам нового направления в фармации - клиническим фармацевтам, деятельность которых будет тесно связана с клинической практикой. Это явилось лейтмотивом необходимости введения в книгу раздела, посвящённого основам токсикологии и медицинской помощи при медикаментозных отравлениях. Тем более, что в токсикологии изначально большое место занимают исследования, посвящённые изучению нежелательных эффектов лекарств, а также оценкой безопасности или риска, связанных с их применением в токсических дозах (см. глава 3).

Токсическое действие ЛС является следствием их влияния на молекулярные механизмы функционирования биохимических систем на уровне рецепторов, ферментов, биологических мембран и других структур с последующими нарушениями гомеостаза организма. В зависимости от тяжести интоксикации изменения могут сопровождаться метаболическими, гистохимическими, морфологическими и клиническими изменениями.

Токсичность ЛС определяется характером токсиканта:

- физическими и химическими свойствами;

- дозой, концентрацией;

- особенностью организма (возраст, пол, вес тела, индивидуальная предрасположенность, пищевой режим, наличие сопутствующей патологии). В совокупности эти свойства обуславливают токсикокинетические и токсикодинамические параметры токсических доз ЛС.

Токсикокинетика характеризуется прохождением ЛС в токсических дозах в кровоток (всасывание, абсорбция), объёмом распределения в организме, особенностями



метаболизма, его клиренсом и элиминацией.

Изменение каждого из этих параметров имеет значение в формировании характера токсикодинамических изменений ЛС, приводящих к поражениям функций органов и систем различной тяжести клинических проявлений.

Анализ токсикодинамической характеристики ценный материал для прогностической оценки возможных опасных для жизни интоксикаций при передозировке ЛС (рис. 7.1).

Динамика медленного нарастания фармакологического эффекта препарата А даёт возможность судить об относительной безопасности увеличения дозы препарата в достаточно широком диапазоне, тогда, как для препарата Б незначительное превышение дозы приводит к депрессии дыхания.

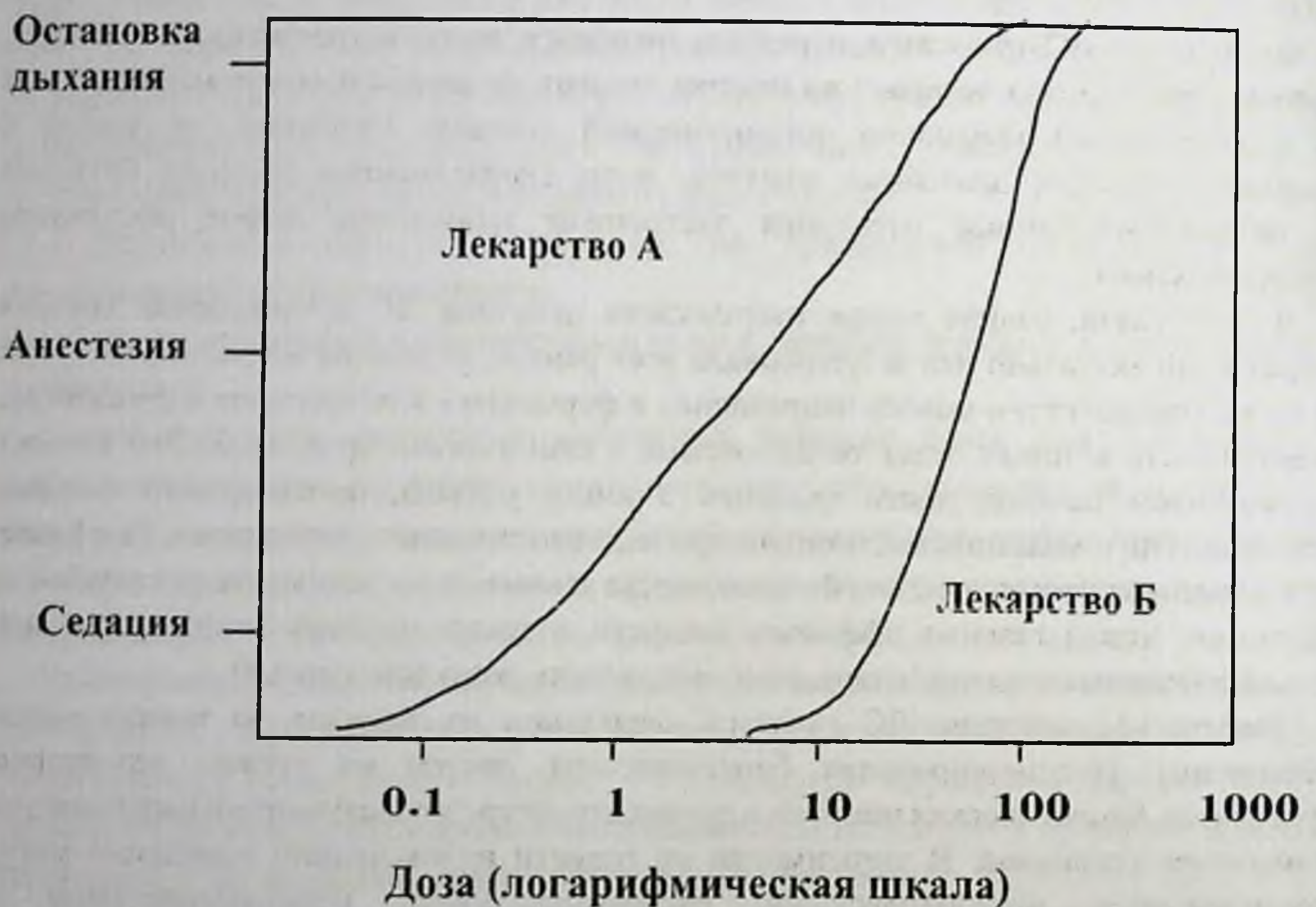


Рис. 7.1. Сравнение градуальных кривых доза-эффект двух гипно-седативных средств (Бертрам Г. Катцунг, 1998).

Изучение клинической симптоматики отравлений лекарствами в совокупности с изучением опознания, выделения, воздействия токсических веществ на организм, а также использования при лечении интоксикации антидотов. является предметом такого раздела токсикологии и токсикологической химии как клиническая (лекарственной) токсикология.

Клиническая токсикология на основании оценки патогенетических и клинических особенностей токсических проявлений рассматривает несколько периодов отравления:

- скрытый период характеризуется отсутствием соответствующих симптомов;



- токсикогенный период начинается с первыми клиническими симптомами и заканчивается после окончательной элиминации яда из организма;

- соматогенный период характеризуется появлением органических и полиорганых повреждений уже после элиминации яда.

- восстановительный период может длиться 2 года и более с сохранением остаточных признаков нарушений нервной, эндокринной и иммунной систем.

Каждый из этих периодов имеет свои особенности терапии, которыми руководствуются при лечении медикаментозных отравлений в специализированных токсикологических центрах или отделениях, организованных при службе экстренной медицинской помощи. В то же время любой медработник должен быть знаком с тактикой оказания необходимой помощи до доставки пациента в токсикологическое отделение, которую условно можно подразделить на этапы:

- оказания первой помощи для сохранения жизненно важных функций пациента (налаживание дыхания, сердечной деятельности и т.п.) и мер по удалению яда из организма (детоксикация, обеззараживание);

- тщательный внешний осмотр больного и подробный сбор анамнеза либо со слов больного (если состояние пациента позволяет) либо близких или очевидцев события для постановки предварительного диагноза и определения причинного ЛС.

- назначения поддерживающей терапии (симптоматическое лечение) не зависимо от природы токсиканта (причинного ЛС) с коррекцией состояния жизненно-важных систем (артериальное давление, пульс и т.п.).

При не возможности установления причинного ЛС оценка клинических признаков отравления даёт возможность ориентировочно установить связь токсических проявлений с токсической синдроматикой, характерной для определённых фармакологических групп (или препаратов). Эти вопросы достаточно хорошо изучены и имеется богатый материал о признаках отравления характерные для препаратов различных фармакотерапевтических групп. Зная их врач имеет возможность оказать эффективную помощь ещё до установления точного токсикологического диагноза (табл.7.1).

Таблица 7.1.

**Важнейшие токсические синдромы, вызываемые основными группами препаратов (Бертрам Г.Катцунг, 1998)**

Группа препаратов	Клинические признаки отравления	Ключевые моменты детоксикации
Антидепрессанты (амитриптилин, доксепин, мапротилин и др.)	Обычны антихолинергические проявления: расширенные зрачки, тахикардия, горячая сухая кожа, снижение звуков кишечной перистальтики при аускультации живота. «Три К» - кома, конвульсии и кардиальные проблемы – являются наиболее общими причинами смерти. Главный диагностический признак – расширение на ЭКГ комплекса QRS более 0,1 с (нехарактерно для амоксапина).обычны гипотония и желудочковые аритмии	Контроль судорог, коррекция ацидоза и кардиотоксичности вентиляцией и $\text{HCO}_3^-$ . Не использовать физостигмин или флугмазенил. Следить за гипертермией.



Антимускариновые средства (атропин, скополамин, антигистаминные средства, трициклические антидепрессанты, трава дурмана, грибы <i>Amanita muscaria</i> )	Галлюцинации, делирий, кома. При отравлении трициклическими антидепрессантами и антигистаминными средствами возможны судороги. Тахикардия, гипертензия. Гипертермия с сухой, горячей кожей. Мидриаз. Снижение звуков кишечной перистальтики при аускультации кишечника, задержка мочи. Предполагается замедленное опорожнение желудка.	Контроль гипертермии. Физостигмин является потенциально полезным, но не должен назначаться при отравлении трициклическими антидепрессантами.
Холиномиметические средства (фосфорорганические и карбаматные инсектициды)	Тревожность, агитация, судороги, кома. Можно наблюдать брадикардию (мускариновый эффект) или тахикардию (никотиновый эффект). Зрачки с булавочную головку. Избыточное слюноотделение, потливость. Кишечные звуки повышено активны при абдоминальных спазмах, диарее. Мышечные сокращения и подергивания, сопровождаемые вялым параличом. Смерть в результате паралича дыхательных мышц.	Поддержка дыхания; атропин, пралидоксим (2-РАМ). Снять одежду, промыть кожу
Опиоидные средства (морфин, героин, меперидин, кодеин, метадон)	В зависимости от дозы сонливость, заторможенность или кома. Кровяное давление и сердечный ритм обычно понижены. Гипервентиляция или апноэ. Зрачки с булавочную головку. Кожа холодная; могут проявляться признаки внутривенного злоупотребления препаратами с сопутствующими инфекционными осложнениями. Кишечные звуки понижены. Мышечный тонус ослаблен; изредка наблюдаются подергивания, ригидность. Идентичным синдромом может характеризоваться передозировка клонидина.	Поддержка проходимости дыхательных путей. Могут быть необходимы частые повторные введения налоксона из-за короткого периода полувыведения препарата.
Салицилаты	Спутанность, летаргия, кома, судороги. Гипервентиляция, гипертермия. Метаболический ацидоз с дефицитом анионов. Дегидратация, потеря калия. Острая передозировка: очень серьезен прогноз при уровне свыше 100 мг/100 мл (1000 мг/л) более 6 часов. Хроническая или случайная передозировка: уровень в крови не коррелирует с тяжестью отравления; более тяжелые проявления токсичности; часто ошибочно диагностируется как инфекция верхних дыхательных путей или гастроэнтерит.	Коррекция ацидоза и водно-электролитных нарушений; подщелачивание мочи; гемодиализ, если рН или симптомы со стороны ЦНС не удается контролировать.



Продолжение таблицы 7.1

Гипно-седативные средства (например, бензодиазепины, барбитураты, этанол)	Разнообразны в зависимости от стадии интоксикации: вначале растормаживание и буйство, позднее летаргия, ступор, кома. При глубокой коме: гипотония, узкие зрачки. При умеренной интоксикации обычен нистагм. При глубокой коме кишечные звуки ослаблены. Тонус мышц обычно понижен. Может сопровождаться гипотермией.	Поддержка дыхания и проходимости дыхательных путей. Избегать перегрузки жидкостью. Флумазенил может снять кому, вызванную бензодиазепинами.
Возбуждающие средства (например, амфетамин, кокаин, фенциклидин)	Ажитация, психоз, судороги. Гипертензия, тахикардия, аритмия. Мидриаз (часто). При отравлении фенициклидином обычен верти-кальный и горизонтальный нистагм. Кожа теплая и потная. Тонус мышц повышен; возможен некроз мышц. Гипертермия может быть главным осложнением.	Контроль судорог, кровяного давления и гипертермии.

Далее, уже в специализированных отделениях, для установления точной токсикологической диагностики необходимо проведение дополнительных лабораторных тестов (измерение концентрации электролитов, анализ мочи, определение осмолярности плазмы) и методов исследований (электрокардиографии, рентгенологических и др.)

В своей практической деятельности врач нередко сталкивается с лёгкими токсическими действиями ЛС чаще всего в виде нарушений функций ЖКТ (диспептические расстройства) нервной, сердечно-сосудистой систем, кислотно-щелочного равновесия и других изменений без явно выраженных специфических симптомов. На этом этапе, не представляющим серьёзную угрозу здоровью, в первую очередь рекомендуется отмена или замена лекарственного препарата, далее для ослабления действия токсиканта можно рекомендовать обильное питьё, а для ускоренного его выведения из организма диуретики. Игнорирование вышеотмеченных рекомендаций и продолжение больным приёма токсичного ЛС может привести к развитию более тяжёлых острых или хронических отравлений со специфической для данного препарата клиникой. В этих случаях, медицинская помощь должна осуществляться по вышеописанной традиционной схеме, важным компонентом которого является комплекс процедур, направленных на прекращение воздействия токсичных веществ и удаление их из организма, т.е. детоксикация или обеззараживание организма.

### 7.1. Детоксикация при отравлениях

Методы детоксикации подразделяются на естественную искусственную и антидотную.

Выбор метода детоксикации обусловлен физико-химическими свойствами, природой и дозой токсичного вещества, экпозицией яда, тяжестью отравления и периода отравления.



Детоксикация бывает направлена на задержку всасывания токсических веществ в кровь или удалению их из организма.

В скрытом и, особенно, токсикогенном периодах детоксикация представляет собой этиотропное лечение. Терапевтическая эффективность своевременного удаления причинного токсиканта тем выше, чем раньше и активнее проводилась детоксикация, т.е. до распределения токсичного вещества в организме. При обеззараживании в более поздний период токсикогенности уже следует учитывать накопление в крови токсических концентраций отравляющего вещества и развитие специфических симптомов интоксикации отравления. Характер поражающего действия токсиканта определяется его избирательной токсичностью и природой рецепторов мишеней.

В соматогенном периоде при наличии явной симптоматики нарушения функции органов методы детоксикации становятся патогенетическими. При особо тяжелых отравлениях и поздней детоксикации лечение реанимационное.

Естественное обеззараживание обеспечивается функционированием всех детоксикационных систем организма (крови, печени, экскреторных органов ЖКТ, легкие, почки) путём стимуляцией физиологических процессов выведения токсиканта из организма.

При отравлении приёмом ЛС внутрь это очищение желудочно-кишечного тракта, форсированный диурез, регуляция активности ферментов, усиление экскреции и т.д. При своевременном и правильном проведении они часто решают судьбу пациента.

Экстренное прекращение дальнейшего поступления (всасывания) яда во внутренние среды организма осуществляется путём очищения ЖКТ от токсического вещества. Это достигается путём вызывания рвоты либо промыванием желудка.

Вызывать рвоту можно механически путём раздражения задней стенки глотки, или назначением внутрь концентрированных растворов натрия хлорида, натрия сульфата, меди сульфата препарата ипекакуаны или подкожным введением апоморфина.

Вызывание рвоты противопоказано при судорожных припадках. Следует опасаться во время рвоты попадания рвотных масс в дыхательные пути.

В ранние сроки отравления (первые 1-2 ч) применяют простое и зондовое промывание желудка тёплой водой, физиологическим раствором, раствором калия перманганата, возможно с добавлением активированного угля. При этом следует следить, чтобы промывные воды и массы не попадали в дыхательные пути. Для задержки всасывания токсического вещества из тонкого кишечника назначают внутрь активированный уголь или энтеросорбенты, а также различные (растительные, солевые) слабительные средства или более действенные средства, увеличивающие перистальтику кишечника – клизмы из натрия хлорида, гипертонического раствора глюкозы. Применяют также промывание кишечника (зондовый лаваж, очистительные клизмы).

В случае интоксикации организма попаданием токсических доз ЛС в глаза, на кожу и слизистые оболочки детоксикацию проводят смыванием проточной водой или другими индифферентными жидкостями.



При попадании токсиканта через дыхательные пути следует прервать вдыхание токсиканта, забрать пациента из зоны воздействия, при необходимости провести ингаляцию кислородом.

При интоксикации вследствие подкожного введения ЛС, уменьшение всасывания и развитие системного действия токсиканта можно добиться путём наложения жгута, холодового компресса (обкладывание льдом) или же обкалыванием места инъекции раствором адреналина.

Ускоренное выведение из организма уже всосавшегося яда и его токсичных метаболитов для максимального уменьшения их количества в крови и тканях достигается путём:

а) форсированного диуреза, т. е. резким усилением выделительной функции почек как естественного способа очищения организма от токсичных веществ. С этой целью вводят большие количества жидкости и растворов осмотически активных веществ, а также диуретических средств:

- сначала с учетом гиповолемического состояния больного проводят инфузионную терапию (физиологический раствор, гипертонический раствор глюкозы, а также для нейтрализации повышенной кислотности – раствор гидрокарбоната натрия);

- на следующем этапе струйно вводят осмотические (мочевина, моннитол) или салуретические (фуросемид) диуретики;

- далее для поддержания электролитного баланса вводят растворы электролитов (натрия хлорид) в объеме, соответствующем диурезу.

При ряде тяжелых отравлений форсированный диурез проводится совместно с алкалиннизацией (ощелачиванием) плазмы и мочи, что препятствует задержке ядов в тканях, повышает растворимость и тормозит их обратное всасывание в почках.

Форсированный диурез противопоказан при острой сердечно-сосудистой недостаточности, нарушениях функции почек, отёке мозга, лёгких;

б) гемодиализ (избирательный обмен различных веществ между плазмой крови и специальным раствором электролитов через поры полупроницаемой мембраны);

в) перитонеального диализа (введение в брюшную полость гипертонического раствора электролитов, в который ядовитые вещества переходят из крови через брюшину, выполняющую функцию диализирующей мембраны). Для профилактики развития инфекционного процесса при проведении процедуры рекомендуется одновременное введение химиотерапевтических средств (антибиотиков, синтетических антибактериальных средств);

г) гемосорбции и ее разновидности - плазмо и лимфосорбция (очистление крови от чужеродных и балластных эндогенных веществ посредством подключения кровеносного русла к специальному аппарату с сорбирующими веществами, что одновременно обеспечивает поддержание детоксикационной функции печени). В отличие от диализа и фильтрации, позволяющих выводить из организма низкомолекулярные токсичные вещества, при гемосорбции возможно выведение более крупных молекул.



При тяжелых формах отравлений применяют методы искусственной детоксикации (табл.7.2): гемоперфузия – перфузия крови через сорбенты в течение 1-2 ч, высокомолекулярные гидрофобные соединения), гемодиализ – в течение 6-12ч, аппарат «искусственная почка», гидрофильные низкомолекулярные вещества (барбитураты, салицилаты), плазмофорез – удаление плазмы при сохранении форменных элементов крови.

Таблица 7.2.

Показания для гемодиализа (ГД) и гемоперфузии (ГП)

Показаны немедленно в случае серьезной интоксикации		Показаны при недостаточности поддерживающих мер или при опасности длительной комы		Не показаны
Процедура		Процедура		
Этиленгликоль	ГД	Мемпробомат	ГП	Амфетамины, РСР, кокаин
Метанол	ГД	Этхлорвинол	ГП	Бензодиазепины
Салицилаты	ГД	Фенобарбитал	ГП	Хлорпромазин, др. антипсихотики
Теofilлин	ГП/ГД	Литий	ГД	Дигоксин, глутетимид
прокаинамид	ГД/ГП	Карбамазепин	ГП	Хинидин
				Трициклические антидепрессанты

Дополнительно вливают донорскую кровь или растворы электролитов с альбумином. В настоящее время в центрах токсикологии стали применяться такие методы, как удаление лимфы (лимфорез), лимфодиализ, лимфосорбция. При необходимости для быстрой коррекции гемореологии и гемодинамики крови применяют магнитную, ультрафиолетовую и лазерную физиотерапию.

Эффективным методом выведения из организма уже всосавшегося яда является замещение крови путём переливанием донорской крови при одномоментном кровопускании.

При интоксикациях параллельно необходимо принятие мер по обеспечению нормального функционирования жизненно важных систем и органов: кровообращения, дыхания, центральной нервной системы, печени, почек, а также гуморальной среды организма (электролитный баланс, кислотно-щелочное равновесие, водный обмен).

При интоксикациях, сопровождающихся гипоксией, патогенетическим лечением является введение кислорода, способствующий устранению нарушений транспорта кислорода в организме.

### 7.2. Антидотная терапия

При установлении причинного препарата надёжным специфическим методом детоксикации является применение антидотов. Антидоты это вещества,



инактивирующие яды вследствие химического, физического или фармакологического антагонизма. В роли последних могут выступать также различные биогенные вещества, регулирующие в организме различные физиологические и биохимические процессы.

Согласно определению экспертов Международной программы химической безопасности ВОЗ, антидотом является препарат, способный ослаблять или устранять специфические эффекты ксенобиотика в результате его иммобилизации и уменьшения концентрации (химическое взаимодействие – окисление, восстановление, осаждение, хелатообразование; изменение метаболизма; адсорбция) или противодействия на уровне рецептора (фармакологическое антагонисты).

Специфическая (антидотная) терапия эффективна только в раннем токсикогенном периоде и применяется после идентификации токсического вещества в клинко-лабораторных испытаниях. Это связано с высокой специфичностью используемых антидотов.

Важным условием эффективности антидотной терапии является точная диагностика и наличие быстро и надежно действующего антидота, а также введение его в нужном количестве и в наиболее подходящие сроки. При более позднем периоде интоксикации (соматоганный период) при выраженных поражениях тканей, органов и систем, а также при терминальных стадиях интоксикации антидотная терапия малоэффективна. Так, изучение динамики воздействия яда и антидота на организм при острой интоксикации, изображённая графически в виде кривой, характеризует направление сдвига физиологической функции (например, кровообращения, дыхания, нервно-мышечного аппарата) от нормального ее уровня до максимального проявления с последующим спадом (рис.7.2).

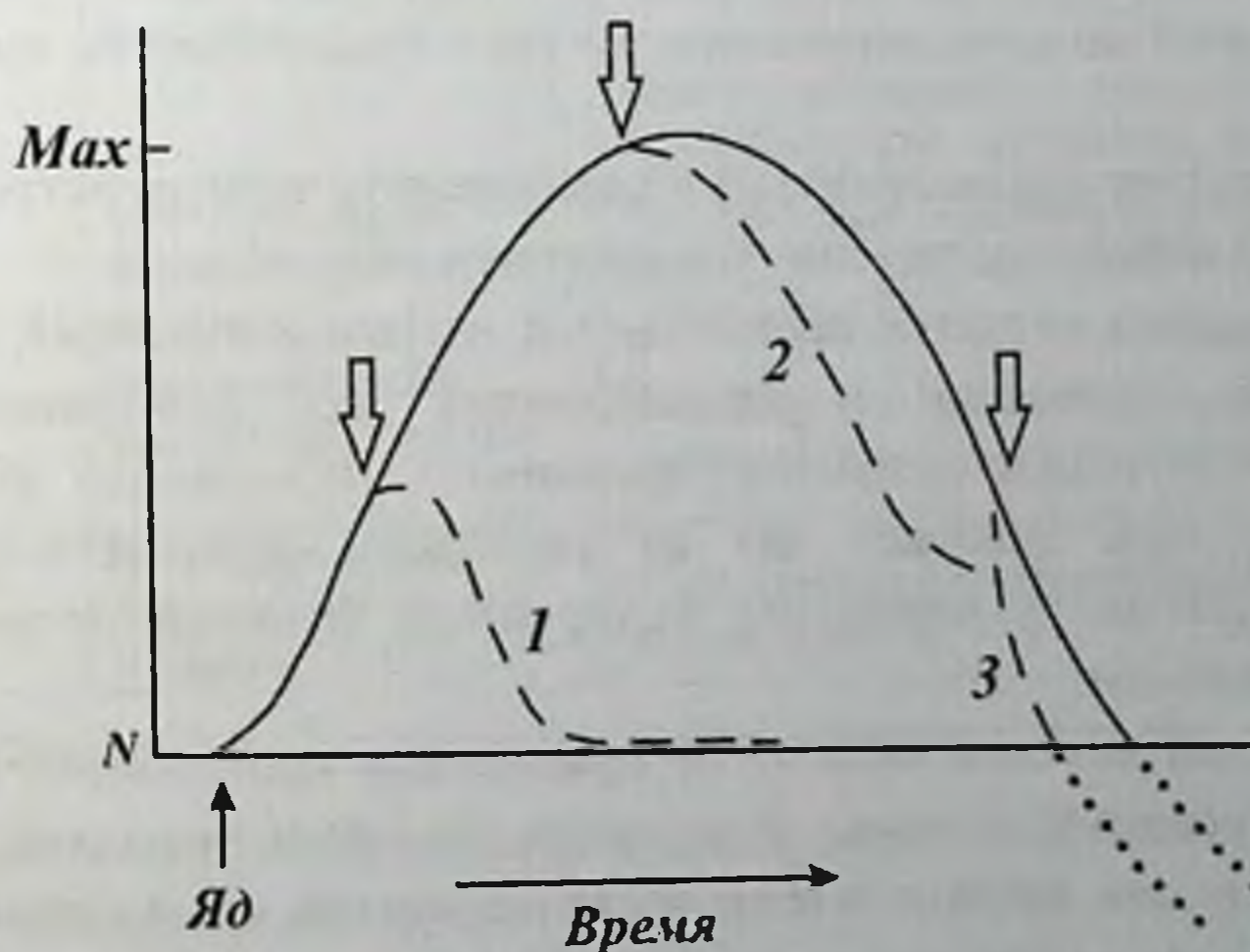


Рис.7.2. Схема воздействия яда и антидота на физиологическую систему во времени при остро протекающем отравлении.

N - нормальный уровень функционирования физиологической системы; Max - максимальный уровень функционирования физиологической системы; сплошная линия - направление сдвига



физиологической функции; пунктирные линии - спад физиологической функции ниже нормы; полые стрелки - время введения антидота; прерывистые линии - замедление токсического процесса и нормализация физиологической функции после введения антидота в начальный период действия яда (1) и на высоте интоксикации (2), ускорение спада физиологической функции после введения антидота на последнем этапе действия яда (3)

Если антидот введен в начальном периоде развития отравления, то, будучи антагонистом яда, он способствует замедлению или остановке токсического процесса. Здесь имеет значение доза антидота: когда она недостаточна, то действие яда продолжается, а когда слишком велика то может снизить уровень физиологических функций ниже нормального. На высоте развития интоксикации лечебный эффект может быть достигнут с помощью большей дозы антидота, который действует медленнее. При этом вероятность возврата к исходному уровню уже уменьшается.

Если же противоядие начинают применять на последней стадии отравления, когда уже сказывается истощение энергетических ресурсов эффекторных органов и их избыточная функция проявляется в меньшей степени, то взаимоотношения яда и антидота принципиально меняются: из антагонистов они превращаются в синергистов.

Следовательно, терапевтическое значение антидотной детоксикации имеет доза зависимый характер: при его передозировке эффективность антидотной терапии резко снижается или даже может способствовать ускорению наступления фатального исхода. Такое представление о динамической взаимосвязи яда и антидота оказывается справедливым в отношении многих остро протекающих интоксикаций.

Антидотная терапия высокоспецифична и используется только при достоверно установленном клинико-лабораторном диагнозе. При ошибочном введении антидота, особенно в большой дозе, возможно токсическое воздействие на организм самого антидота.

Антидотная терапия нецелесообразна в соматогенном периоде острых отравлений, когда элиминация токсического вещества практически завершена.

Антидотная терапия остается неотъемлемой частью неотложной лекарственной терапии острых отравлений и предназначена для позитивного изменения токсикокинетики и токсикодинамики причинного ЛС: на его абсорбцию или элиминацию, снижать действие яда на рецепторы, препятствовать опасному метаболизму, устранять угрожающие расстройства функций органов и систем, вызванные отравлением.

Успех антидотной терапии зависит от применения противоядий параллельно с общепринятыми реанимационными и детоксикационными методами лечения. В то же время в ряде случаев, когда нельзя провести реанимационные мероприятия, жизнь пострадавшего можно спасти только введением антидота.

Антидотное обезвреживание при различных интоксикациях может быть успешным только при выборе антидота с учётом специфичности: его природы и химико-физических свойств, фармакологических эффектов, механизма действия. (табл.7.3).



Таблица 7.3.

## Механизмы действия некоторых антидотов

Антидот	Класс	Характеристика
Активированный уголь	Неспецифический химический антидот	Адсорбирующее средство, поглощает газы, токсины, уменьшает всасывание и способствует их выведению из организма
Кальция глюконат	Специфический химический антидот	Образует нетоксичные или малотоксичные соединения со стронцием, радием, фторид-ионами
Натрия тиосульфат	Специфический химический антидот	Образует нетоксичные или малотоксичные соединения с ионами мышьяка, сурьмы, свинца, ртути, таллия, висмута и цианидами
Натрия хлорид	Специфический химический антидот	Образует нетоксичные или малотоксичные соединения с бромидами, нитратом серебра и др.
Неогемодез	Неспецифический химический антидот	Адсорбирующее средство (адсорбирует ксенобиотики и бактериальные токсины, продукты гемолиза крови, барбитураты и др.)
Пеницилламин	Специфический химический антидот	Комплексообразующее дезинтоксикационное средство при отравлении соединениями тяжелых металлов (свинца, золота, кобальта, меди, ртути)
Холестирамин	Специфический химический антидот	Применяется при отравлении дигитоксином и другими препаратами наперстянки
Метилтиониния хлорид	Биохимический антидот	В низких концентрациях способствует восстановлению метгемоглобина в гемоглобин (акцептор протонов в окислительно-восстановительных реакциях) при отравлениях цианидами, оксидом углерода (II), сероводородом, нитратами, анилином
Викасол	Биохимический/фармакологический антидот	Антидот для неодикумарина, фенилина и других антикоагулянтов непрямого действия
Налтрексон	Биохимический/фармакологический антидот	Блокатор опиатных рецепторов, ослабляет эффекты опиоидных агонистов
Флумазенил	Биохимический/фармакологический антидот	Конкурентно блокирует бензодиазепиновые рецепторы

В клинической токсикологии таких примеров достаточно много:

- глюкоза изменяя биотрансформацию инсулина выступает как его биохимический антидот при отравлении инсулином;
- фармакологический антидот налоксон – при отравлении опиоидными анальгетиками, флумазенил - при отравлении бензодиазепинами;
- функциональные противоядия препятствуют действию яда на рецепторы или



блокируют их (атропиноподобные соединения, адреноблокаторы, обратимые ингибиторы ферментов);

- реактиваторы биоструктур способствуют окончательной или временной детоксикации ядов или образуют с ними нетоксичные комплексы (оксимы, унитиол, цистамин, D-пеницилламин,  $\text{CaNa}_2$ , ЭДТА );

- конкуренты с ядом за связь с рецепторами (кислород, структурные аналоги токсичных лекарств);

- замещающие биоструктуры, поврежденные или утраченные под воздействием яда (пиридоксин, цитохром С, хлорид кальция);

- активаторы и ингибиторы ферментов, метаболизирующих яды (препарат SKF-525A, антиоксиданты), и ряд других.

В последнее время все большее значение в качестве противоядий многостороннего действия приобретают антиоксиданты. В частности, такие вещества, как токоферол, селенит натрия, цистамин и другие содержащие серу аминокислоты, снижают токсичность отдельных ФОС, воздействуя, по-видимому, на соответствующие ферменты, подобно препарату SKF-525A. Кроме того, они тормозят окислительные превращения некоторых токсичных химических соединений в вещества, избирательно влияющие на биоструктуры. Например, антиоксиданты препятствуют окислению анилина в метгемоглобинообразующий метаболит.

Известны антидоты многофункционального действия. Их терапевтическое действие при различных отравлениях связано с воздействием на один и тот же токсический процесс разными путями. Например, глюкоза и метиленовый синий - антицианиды и в то же время восстановители метгемоглобина. Кроме того, глюкоза, как было отмечено выше, может быть заместительным антидотом при инсулиновой интоксикации, а метиленовый синий влиять на процессы тканевого окисления, нарушенные ядами.

Знание природы антидотов и их свойств позволяет значительно расширить сферу их применения при различных клинических ситуациях, связанных с медикаментозными интоксикациями (таблицы 7.4 и 7.5).



Таблица 7.4

## Группа I. Антидоты

Антидот	Основное показание к применению	Код	Прочее возможное применение	Код
Ацетилцистеин *	Парацетамол	B1		
Амнитрит*	Цианиды	A2		
Атропин *#	Холинэргический синдром	A1		
Бензилпенициллин	Аманитины	B3		
Бета-блокаторы (короткого действия)	Бета-адреномиметики	A1	Теofilлин	B1
Кальция глюконат и другие растворимые соли кальция	Фтористая кислота, фториды, оксалаты	A1	Антагонисты кальция	B3
Дантролен *	Лекарственно-индуцированная гипертермия	A2	Злокачественный нейролептический синдром	A2
Дефероксамин *# (десфераль)	Железо	B1		
Диазепам *	Фосфорорганические вещества	A2	Алюминий	C2
Дикобальт едетат *	Цианиды	A1	Хлороквин	A2
Дигоксин-специфические антитела (Fab-фрагменты)	Дигоксин/дигитоксин, прочие гликозиды дигиталиса	A1		
Димеркапрол *#	Железо	B1		
4-диметиламинофенол (4-DMAP) *	Мышьяк	B3	Золото, ртуть (неорганическая)	C3
Ca-Na <sub>2</sub> -EDTA	Цианиды	A2		
Этанол *	Свинец	C2		
Флумазенил*	Метанол, этиленгликоль	A1	Прочие гликоли	B2
Фоллининовая кислота *	Бензодиазепины	B1		
Глюкагон	Антагонисты фоллининовой кислоты	B1	Метанол	B2
Глюкоза (гипертонические р-ры)	Бета-блокаторы	A1		
	Инсулин	A1		
Гидрокобаламин *	Цианиды	A1		
Изопреналин	Бета-блокаторы	A1		
Метионин * #	Парацетамол	B1		
4-метилпиразол ∇*	Этиленгликоль	A1	Метанол, грибы <i>corymbus</i> , дисульфирам	B2
Метиленовая синька (метилтионин хлорид)#	Метгемоглобинемия	A1		
N-ацетилпеницилламин*	Ртуть (неорганические соединения и пары)	C3		
Налоксон *	Опиоиды	A1		



Неостигмин	Нейромышечный блок (тип кураре), периферические антихолинэргические эфф.	B1		
Обидоксим *	Фосфорорганические вещества	B2		
Кислород *	Цианиды, окись углерода, сернистый водород	A1		
Гипербарический кислород	Окись углерода	C2	Цианиды, сернистый водород, четыреххлористый углерод	
Пеницилламин * #	Медь (болезнь Коновалова-Вильсона)	C1	Свинец, неорганические соединения ртути	C2
Пентетиковая кислота (ДТРА)	Кобальт	C3	Радиоактивные металлы	C3
Фентоламин	Альфа-адренергические отравления	A1		
Физостигмин	Центральный антихолинэргический синдром (атропин и производные)	A1	Центральный антихолинэргический синдром (прочие вещества)	A1
Витамины К	Производные кумарина	C1		
Калия феррогексацианоферрат	Таллий	B2		
Пралидоксим *	Фосфорорганические вещества	B2		
Преналтерол	Бета-блокаторы	A1		
Пропранолол (см. Бета-блокаторы)				
Протамин-сульфат	Гепарин	A1	Этиленгликоль Гирометрин	C3 B2
Пиридоксин * (витамин B <sub>6</sub> )	Изониазид, гидразины	A2		
Сшибинин	Аманитины	B2		
Натрия нитрит *#	Цианиды	A1		
Натрия нитропруссид	Эрготизм	A1		
Натрия тиосульфат *#	Цианиды	A1	Броматы, хлораты, иод	
Сукцимер (DMSA)	Сурьма, мышьяк, висмут, кадмий, кобальт, медь, золото, свинец, ртуть	B2	Ртуть (элементарная) платина, серебро	C3
Триэтин (триэтилен тетрамин)	Медь (болезнь Коновалова-Вильсона)	C2		
Унитиол (DMPS)	Кобальт, золото, свинец, ртуть (неорганическая), никель	B2	Кадмий, ртуть (органическая)	C3

Примечания:

#- внесены в список необходимых лекарств ВОЗ ("WHO Model list of Essential Drugs (Seventh List) (Technical Report Series, 825, WHO, 1992)")

\*- оценены или оцениваются группой экспертов ВОЗ;



Таблица 7.5

**Группа II. Препараты, которые используются для профилактики абсорбции ядов, их ускоренного удаления или для симптоматического лечения нарушенных функций организма**

Рвотные средства	Апоморфин (А2) Ипекакуана (А2)
Слабительные средства и растворы для кишечного лаважа	Цитрат (сульфат, гидроксид) магния (В3), маннитол, сорбитол, лактулеза (В3), сульфат (фосфат, бикарбонат) натрия (В3), полиэтилен-гликоль (электролит раствор для лаважа)(В2)
Агенты для ощелачивания крови и мочи	Натрия бикарбонат (А1)
Агенты для профилактики всасывания ядов из желудочно-кишечного тракта	Активированный уголь (А1), крахмал (А3) (для отравлений иодом)
Агенты для профилактики всасывания и/или повреждения кожи	Гель кальция глюконата (А1)(для фтористоводородной (плавиковой) кислоты), полиэтиленгликоль (макроголь 400) (А1) (для фенола)
Противопенные препараты	Диметикон (мыло, шампунь)

Существуют лекарственные средства, которые по своей природе не являются антидотами в общепринятом понимании, но ввиду их большой важности при лечении некоторых специфических эффектов отравлений, они в какой-то мере вкладываются в рамки “антидотов” (табл.7.6). В клинической практике эти медикаменты чаще используются по другим медицинским показаниям. Эффективность этих препаратов в целом хорошо известна, большинство из них относится к средствам первой помощи и они должны быть широко доступны.

Необходимо помнить, что в настоящее время, к сожалению, ещё не существует специфических противоядий многих лекарственных средств, поэтому при терапии таких медикаментозных интоксикаций, наряду с детоксикацией большое значение приобретает симптоматическое лечение. Оно, как правило, направлено на поддержание основных жизненно-важных функций и симптомов, причиняющих страдание и угрожающих здоровью больного.



Таблица 7.6.

## Группа III. Прочие, используемые терапевтические агенты для лечения отравлений

Лекарственные средства	Показания для применения (симптомы, возникающие при отравлениях)
Бензтропин	Дистония
Хлорпромазин	Психоз с выраженным возбуждением
Кортикостероиды	Острые аллергические реакции, отек трахеи, бронхоспазм
Диазепам	Судороги, возбуждение, тревога, мышечный гипертонус
Дифенгидрамин	Дистония
Добутамин	Миокардиальная депрессия
Допамин	Миокардиальная депрессия, расширение сосудов
Адреналин	Анафилактический шок, остановка сердца, миокардиальная депрессия
Фуросемид	Задержка жидкости, олигурия, левожелудочковая недостаточность
Глюкоза	Гипогликемия
Гепарин	Гиперкоагуляция
Магния сульфат	Аритмии
Маннитол	Отек мозга, задержка жидкости
Кислород	Гипоксия
Панкуроний	Мышечная ригидность, судороги, искусственная вентиляция легких
Прометазин	Аллергические реакции
Салбутамол	Бронхоспазм
Натрия бикарбонат	Метаболический ацидоз

Благодаря комплексному лечению лекарственных отравлений, начиная с оказания экстренной помощи в первичном звене здравоохранения, и в последующем - в токсикологических центрах и клиниках с использованием современных достижений токсикологии, в большинстве случаев лечения острых отравлений ЛС пострадавшего удается спасти (табл. 7.7).

Таблица 7.7.

## Острые отравления некоторыми лекарственными средствами и принципы их лечения

№ п/п	Лекарственные средства	Токсичность и симптомы отравлений	Методы детоксикации
1	Адреналин (эфедрин, изадрин, мезатон)	Сердцебиение, тахикардия, повышение АД, ощущение давления в области сердца, бледность кожных покровов. Чувство страха, дрожание мышц, коллапс, отек легких.	Аминазин (в/в 2 мл 2,5% раствора); фентоламин (в/м 1 мл 0,5% раствора). Симптоматическая терапия: сосудорасширяющие препараты: нитроглицерин (1-2 капли спиртового р-ра под язык), эуфиллин (в/в 10 мл 2,4% р-ра)



## Продолжение таблицы 7.7

2	Амидопирин (пирамидон, анальгин, амитипирин, бутадион)	Шум в ушах, тошнота, рвота, гипотермия, одышка, сердце- биение; В тяжелых случаях – судороги, потеря сознания, кома, падение АД; токси- ческий гепатит, нефрит, метгемоглобинемия; аллергические реакции.	Форсированный диурез (в/в; в/м фуросемид или этак- риновая кислота); в тяжелых случаях – осмотический диурез: 30% р-р мочевины или 10% р-р маннитола (1-2 г/кг); паранефральная бло- када: витамины (В12 и В6), сердечно-сосудистые средства – строфантин, камфора, коразол, кофеин (1 мл 10% р- ра под кожу).
3	Аминазин (хлорпромазин, ларгактил, плегوماзин, левомепромазин)	Головокружение, сухость во рту, тошнота, судороги, поте- ря сознания, тахикардия, гипо- тония; при передозировке желтуха, паралич дыхательно- го центра.	Форсированный диурез; в тяжелых случаях – осмоти- ческий диурез; при коме – бемегрид (10 мл 0,5% р-ра), адреналин 1 мл 0,1% р-ра подкожно; витамины: В1 и В12; при судорогах – хлорал- гидрат в клизме.
4	Антикоагулянты (гепарин, дику- марин, пелентан, фенилин, варфа- рин)	Развитие кровотечений носо- вых, маточных, желудочных, кишечных. Гематурия, мно- жественные кровоизлияния в кожу, мышцы, внутренние органы; геморрагический инсульт, приводящий к смер- ти.	Викасол ( в/в 1 мл 1% р-ра), ругин, хлорид кальция, в/в эпсилонаминокапроновая кислота до 100 мл 5% р-ра;
5	Атропин (препараты беле- ны, красавки, дур- ман, скополамин, бекарбон)	Сухость во рту, расстройство речи, глотания, расширение зрачков, сухость и покрасне- ние кожи, возбуждение, бред, тахикардия; при тяжелом отравлении – резкое возбуж- дение, судороги, кома, гипертермия, цианоз одышка, падение АД;	Аминазин или тизерцин (2 мл 2,5% р-ра), промедол (2 мл 1% р-ра) или тиопентал натрия 2,5% р-р (гексенал 2,5% р-р) в/в. В коме – форсированный диурез, оше- лачивание крови, кислоро- терапия.
6	Бирбитураты (фенобарбитал, барбитураты)	1- стадия засыпания – сонливость, слабость, атаксия, гиперсаливация; 2- поверхностная кома-помут- нение сознания, мноз, одышка, гипотензия; 3- глубокая кома – потеря сознания, исчезновение рефлексов, паралич дыха- ния, коллапс; 4- пробуждения – пневмония, трофические и психические нарушения.	Промывание желудка, норма- лизация дыхания, сердечной деятельности, форсированный диурез. Бемегрид (в/в 10 мл 0,5% р-р) В тяжелых случаях – гемо- диализ. Профилактика осложнений (антибиотики, сердечно- сосудистые средства), лечение гипертермии.
7	Димедрол	Особенно опасны для детей до 5 лет, когда быстро разви- ваются атаксия, судороги, кома с нарушениями дыхания. При легком отравлении преобладает психомоторное возбуждение	Аминазин или тизерцин (2 мл 2,5% р-ра), промедол (2 мл 1% р-ра) или тиопентал натрия 2,5% р-р (гексенал 2,5% р-р) в/в. В коме – оше- лачивание мочи и осмотический диурез. Сердечно-сосудистые средства.



8	Инсулин	Гипогликемическая кома. Постепенно усиливающееся чувство голода, беспокойство, головокружение, покраснение лица, потливость, судороги.	В легких случаях – 2 куска сахара. При развитии комы – в/в 50 мл 40% р-ра глюкозы, адреналин 0,5 -1 мл 0,1% р-ра подкожно.
9	Мепротан (триоксазин, ноксирон, элениум, валиум, мепробамат)	Снижается АД и расширяется зрачок, сонливость, слабость, атаксия, гиперсаливация; помутнение сознания, мноз, одышка, гипотензия; потеря сознания, исчезновение рефлексов, паралич дыхания, коллапс;	Промывание желудка, нормализация дыхания, сердечной деятельности, форсированный диурез. Бемегрид (в/в 10 мл 0,5% р-р) В тяжелых случаях – гемодиализ. Профилактика осложнений (антибиотики, сердечно-сосудистые средства), лечение гипертермии.
10	Морфин (промедол, омнопон, дианин, кодеин)	При передозировке – кома, мноз, гиперемия, гипертонус мышц. В тяжелых случаях – нарушение дыхания, асфиксия сердечно-сосудистая недостаточность. В результате угнетения дыхания – смерть. При тяжелом отравлении кодеином нарушения дыхания могут развиваться при полном сознании больного.	Повторное промывание желудка, солевое слабительное. Налорфин (анторфин) – 1-3 мл 0,5% р-ра в вену повторно до общей дозы 40 мг.. Форсированный диурез, ощелачивание мочи, сердечно-сосудистые средства. Антибиотики, витамины группы В.
11	Мышьяк (осарсол, зубоврачебная паста)	Желудочно-кишечная форма отравления: через 2-8 ч рвота, металлический вкус во рту, сильные боли в животе. Рвотные массы зеленоватого цвета, жидкий частый стул («рисовый отвар»), резкое обезвоживание организма, хлорпенические судороги.	Антидот Стржижевского 100 мл через зонд с последующим промыванием желудка, клизмы; унитиол по 5 мл 5% р-ра до 8 раз в сутки в/м или 10% р-р тетацин-кальция 20 мл в 500 мл глюкозы в/в; витамины: С, рутин, группы В натрия хлорид 10% р-р в/в; при резких болях в кишечнике – платифиллин 2 мл 0,2% р-ра атропин подкожно
12	Пилокардин (физостигмин, эзерин, прозерин)	Покраснение лица, пульсация височных и сонных артерий, чувство жара, сильное потоотделение и слюноотечение. Тошнота, рвота, спастические боли в животе, сужение зрачков, учащение дыхания, бронхоспазм, падение АД.	Промывание желудка, солевое слабительное. Атропин подкожно или в/в. При недостаточности дыхания – лобелин 0,3-0,5 мл 1% р-ра в/м или в/в, оксигенотерапия.
13	Салицилаты (АСК, салицилат натрия, асфен, салол)	При попадании внутрь в спиртовом р-ре – жжение и боль по ходу пищевода и в желудке, рвота, жидкий стул с примесью крови. Больные возбуждены, эйфоричны. Головокружение, шум в ушах, расстройства зрения и психики. Тахипноз.	Промывание желудка, вазелиновое масло внутрь 50,0. Форсированный диурез, гемодиализ. При кровотечении – викасол 5 мл 1% р-ра в/м; хлорид кальция 10 мл 10% р-ра в/в; переливание крови; при психомоторном возбуждении – Аминазин (2 мл 2,5% р-ра)



## Продолжение таблицы 7.7

14	Сульфаниламиды	Резкий цианоз слизистых оболочек, психомоторное возбуждение бред; возможен гемолиз эритроцитов с желтухой и появлением гемоглобина в моче; агранулоцитоз с тромбоцитопенией и гемолитическая анемия и др.	Промывание желудка, несолевое слабительное; форсированный диурез, ощелачивание мочи; гидрокарбонат натрия 4% р-р. до 500 мл в вену. При аллергических реакциях – димедрол. 1% р-р хлорид кальция, гидрокортизон до 125 мг в мышцу. Витамины: РР, С, В <sub>12</sub> .
----	----------------	---	---

В заключении хочется подчеркнуть, что, благодаря современному высокому уровню организации помощи, в большинстве своём исход лекарственных отравлений благоприятен. Но всё же имеющие место случаи летальности или инвалидизации вследствие лекарственной интоксикации, в том числе среди детей, указывает на необходимость акцента внимания на таком важном аспекте, как профилактика. Они достаточно просты и сводятся в первую очередь к кардинальному изменению отношения к лекарственным средствам, как к безобидной продукции. Помимо суицидного намерения большинство медикаментозных отравлений происходят по вине самих пострадавших по обыденной причине:

- содержание ЛС в легкодоступных для детей местах;
- хранение ЛС совместно с пищевыми продуктами;
- иметь дома большого арсенала различных ЛС, нередко с истёкшими сроками годности;
- широкая практика самостоятельного приёма ЛС, иногда в больших дозах для достижения «быстрого эффекта»;
- участвующая практика применения БАД с привлекательными свойствами (для похудения, усиления потенции и т.п.) с сомнительными составами и дозами ингредиентов.

В целом, нежелательные побочные реакции и токсические проявления ЛС, как звенья одной цепи, должны рассматриваться как возможное следствие лекарственной терапии или ненадлежащего приёма препаратов. В большинстве своём они прогнозируемы. Но только знания этиопатогенетических механизмов развития лекарственных осложнений, своевременная их диагностика и разработка мер профилактики и помощи могут служить гарантией сохранения здоровья человека, ставшего объектом воздействия лекарственного средства.



*Все в мире изменил прогресс.*

*Как быть? Меняется и бес.*

*Гёте «Фауст»*

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Успехи, достигнутые в науке, технике и других сферах человеческой деятельности во многом определили прогресс общества, сделав нашу жизнь комфортной и удобной.

Овладев энергией атома, электричества, компьютерными технологиями, проникнув в тайны наследственности и способы её регулирования, человек получил уникальные возможности в короткие сроки реализовать себя как личность.

Однако, наряду с глобальными достижениями одновременно, как тень, в человеческом социуме параллельно возростала потенциальная угроза безопасного его существования. Антропогенные катастрофы, как оборотная сторона деятельности человека, сотрясают мир, унося тысячи жизней.

Сегодня, не боясь преувеличения, к потенциально опасной сфере деятельности человека можно отнести применение высокоактивных лекарственных средств. Неразумная фармакотерапия представляет угрозу жизни человека не только в одной популяции, но и в последующих поколениях (трагедия с применением талидомида). Высокий процент смертности, инвалидизации, госпитализаций от последствий «лечения», огромные финансовые затраты - яркое доказательство того. Если условно экстраполировать эту тревожную статистику с аналогичными данными из других стран с различным уровнем развития, то ущерб от последствий НПР приобретёт поистине угрожающий характер. Причём в отличие от бедствий, вызывающих панику и ужас у людей, НПР уносят сотни тысяч жизней как бы незаметно и, что особенно страшно, от средств, изначально предназначенных для избавления от болезней и страданий. Поэтому безопасность больных из важной медицинской, социальной и экономической проблемы перерастает в важную составную часть национальной безопасности страны. Последнее диктует экстренную необходимость выработки надёжной системы предупреждения негативных последствий НПР в масштабах любого государства. В этой связи, инициатива создания ведущими фармацевтическими державами мира во главе с Всемирной Организацией Здравоохранения нового направления в здравоохранении – фармакологического надзора, - чрезвычайно своевременна и актуальна. А привлечение к этой деятельности всех субъектов - участников лекарственного обращения – практического здравоохранения, фармацевтической промышленности, органов лекарственного контроля, комитетов по этике, ассоциации медицинских и фармацевтических работников, страховых компаний представляется единственно верным путем его решения.

Сегодня каждый потребитель ЛС должен воспринимать как аксиому наличие у любого медикамента оборотной стороны медали - нежелательного побочного действия. И только глубокое знание природы НПР, современные представления



о механизмах, причинно-следственных факторах их развития в совокупности с комплексом организационно-административных мер со стороны государства позволят обеспечить безопасность фармакотерапии. Это и составило основу мотивации издания данного пособия, целью которого было максимальное обобщение наиболее ценного материала из многочисленных источников, посвящённых НПР. Учитывая, что отдельные вопросы, связанные с НПР, специалистами трактуются не однозначно, субъективно, мы воздержались от критической оценки материалов, предоставив это на усмотрение читателя. В дальнейшем, мы планируем продолжить работу уже с учётом анализа материалов собственного опыта и результатов новых исследований в данном направлении, в том числе проводимых в республике.

Что же касается структуры книги, то включение большого количества табличного материала, на первый взгляд, перегружающее её, было необходимо, так как в таблицах сосредоточена конкретная информация, позволяющая специалисту получить нужные сведения с ориентацией своей практической деятельности. При этом, мы сочли нецелесообразным делать ссылки на авторов табличного материала из-за возможного чрезмерного усложнения структуры пособия, тем более, что многие из приведенных сведений встречаются одновременно в разных источниках и уже стали «всеобщим достоянием». Мы надеемся, что авторы не будут нас в этом сильно винить.

Однако, считаем своим долгом отметить замечательных учёных, специалистов, своим трудом и деятельностью, внесших весомый вклад в развитие фармакологического надзора, особенно в странах СНГ, и вдохновивших нас на написание книги. Это прежде всего: проф. В.К. Лепяхин – фактически один из основателей деятельности по изучению безопасности ЛС в бывшем Союзе, а в настоящее время директор Центра экспертизы и безопасности лекарственных средств ФГБУ НЦ ЭСМП Минздравсоцнадзора РФ, зав. кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, проф. Астахова В.И. – организатора издания первого специализированного журнала, посвящённого проблемам безопасности лекарственных средств, в настоящее время главного редактора журнала «Безопасность лекарственных средств».

Особенно хочется отметить сотрудников Государственного фармакологического центра Украины, ныне покойных профессоров: С.Н.Варченко, А.П.Викторова, В.И.Мальцева, внесших большой вклад в развитие таких важных аспектов лекарственного обращения, как стандартизация, регистрация, контроль качества, внедрение в клинические испытания принципов надлежащей клинической практики не только на Украине, но и в странах СНГ. Неоднократная организация в Украине форумов и конференций, посвящённых безопасности лекарственных средств, явилась школой для развития деятельности по фармаконадзору в странах Центральной Азии, в т.ч. Узбекистане. И не случайно, наше заключение к книге мы начали со строчек из «Фауста», впервые прозвучавших в презентации проф.А.П.Викторова на одной из конференций, посвящённых проблемам фармаконадзора. Книга «Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору» под редакцией. А.П.Викторова,



В.И.Мальцева, Ю.Б.Белоусова и соавторов явилась путеводителем в написании данной работы.

В своей работе мы также широко использовали материалы следующих руководств:

1. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств (под редакцией Д.В. Рейхарта);

2. А.Б.Зборовский, И. Н. Тюренков, Ю.Б.Белоусов. Неблагоприятные побочные эффекты лекарственных средств.

3. В.Г.Кукес, А.К.Стародубцев. Клиническая фармакология и фармакотерапия.

4. Барт Чернов. Фармакотерапия неотложных состояний.

5. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководство/\*под ред. Н.В.Юргеля, Н.В.Кукеса.

6. Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дроговоз В.В. Побочное действие лекарств: учебник-справочник.

Основной задачей при написании книги было объединить многочисленные, зачастую неоднозначные данные о НПР в одну логическую цепочку, чтоб облегчить знакомство с возможными осложнениями фармакотерапии не только специалистов различного уровня и направлений, но и обычного потребителя ЛС. Будучи первым опытом авторского коллектива в издании такого рода пособия, работа, не лишена недостатков и отдельных просчётов. Мы будем благодарны за пожелания и замечания и будем расценивать их как внимание к нашей работе.

*Коллектив авторов*



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Азизова С.С., Чекман, И.С., Викторов А.П. Фармакология кардиоактивных средств в раннем онтогенезе. – Т.: Медицина, 1982, 162 с.
2. Алиходжаева М.И., Попков В.А. Физико-химическое и химико-токсикологическое исследование некоторых диуретических лекарственных средств – М.: Изд. Московского университета, 2008, 244 с.
3. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору/ Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова. – К.: МОРИОН, 2007, 240 с.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия. Руководств для врачей. - М., 2000.
5. Белоусов Ю.Б., Шатунов С.Л. Антибактериальная химиотерапия. - М., 2001.
6. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Введение в клиническую фармакологию. - М., 2002.
7. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии. - М., 2002.
8. Береговых В.В., Сапожникова Э.А., Джалилов Х.К., Кузмичёва У.Л., Пятигорская Н.В. Теоретические основы технологии лекарственных средств. - Т.: Издательство «Fan va texnologiya», 2011. 244 с.
9. Бертрам Г. Катцунг Базисная и клиническая фармакология в 2-х томах, 1998.
10. Биологически активные добавки на фармацевтическом рынке / Садоян В.А.; Под ред. профессора, доктора фармацевтических наук Мошковой Л.В. - М.: Литера, 2006. - 200с. - (Серия «Практика аптечного дела»).
11. Взаимодействие лекарств / Под ред. Ю.Ф. Крылова, Г.Л. Вышковского. - М.: РИС-ПАТЕНТ, 2005, 240 с.
12. Викторов А.П., Передерий В.Г., Щербак А.В. Взаимодействие лекарств и пищи. – К.: Здоровье, 1991, 240 с.
13. Вудли М., Уэлан А. Терапевтический справочник Вашингтонского Университета. - М., 1995.
14. Гильман А.Г. Клиническая фармакология по Гудману и Гильману. - М.: Практика, 2006, 1647 с.
15. Гичев Ю.Ю., Гичев Ю.П. Новое руководство по микронутриентологии (биологически активные добавки к пище и здоровье человека). – М.: «Триада - X», 2009, 304 с.
16. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии, М., 2000.
17. Гусель В.А., Маркова Н.В. Справочник педиатра по клинической фармакологии. - С-Петербург, 1989.
18. Дроговоз С.М., Гудзенко А.П., Бутко Я.А., Дроговоз В.В. Побочное действие лекарств: учебник-справочник. –Х.: «СИМ», 2010, 480.
19. Зборовский А.Б., Торкенов И.Н., Белоусов Ю.Б. Неблагоприятные побочные



- эффекты лекарственных средств. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2008, 656 с.
20. Змушко Е.И., Белозёров Е.С. Медикаментозные осложнения. Краткий справочник.–СПб: Питер, 2001, 448 с.
21. Картины лечения в прошлом – Под ред. Й.Анталл., Изд. Музей, Библиотека и Архив истории медицины им. Семмельвейса и Венгерское Общество Истории Медицины МОТЕС. - Будапешт, 1972. 100 с.
22. Кац П.С., Мавлянов И.Р., Махкамова Р.К., Даминова Л.Т. Клиническая фармакология (вопросы рациональной фармакотерапии). Руководство. - Ташкент, 2004.
23. Кац П.С., Махкамова Р.К., Мавлянов И.Р., Музрабеков Ш.М., Даминова Л.Т. Клиническая фармакология лекарственных средств, применяемых при заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Принципы фармакотерапии (учебно-методическое пособие). - Т., 2004.
24. Кирющенко А.Н., Тараховский М.Л. Влияние лекарственных средств на плод. 1990.
25. Клиническая фармакология в акушерстве и гинекологии, в 2 томах, пер. с англ. - М., 1989.
26. Косарев В.В., Бабанов С.А. Осложнения фармакотерапии. Практическое руководство.-М.:Инфра-М.-2014, 187 с.
27. Кукес В.Г., Стародубцев А.К. Клиническая фармакология фармакотерапия: учебник/под ред. В.Г Кукеса, А.К Стародубцева. – 2-е изд., - М.: ГЭОТАР – Медиа, 2009, 640 с.
28. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты – М.: Издательство «Реафарм», 2004, 144 с.
29. Курмуков А.Г., Белолипов И.В. Дикорастущие лекарственные растения Узбекистана: ботаника, химия, фармакология, медицина. –Ташкент: Extremum press, 2012, 288 с.
30. Лазебник Л.Б. Дроздов., В.Н Возраст и клинические проявления болезней.–М.: Издательский дом «Русский врач», «Медицинская сестра», 2003, №6, 2-6 с.
31. Лепяхин В.К. и соавт. Клиническая фармакология с международной номенклатурой лекарств. - М., 1988.
32. Лоуренс Д.Р., Беккет П.Н. Клиническая фармакология в 2 томах, перевод с англ. - М., 1992.
33. Мавлянов И.Р. Основы клинической фармакологии (вопросы общей фармакологии в таблицах и схемах). - Т., 2007.
34. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. – СПб: СОТИС, 1993.–374 с.
35. Машковский М.Д, Лекарственные средства. - Т., 1994.
36. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии. - М., 2000.
37. Михайлов И.Б. Клиническая фармакология. - С-Петербург, 2000.



38. Муравьев И.А., Козьмин В.Д., Кудрин А.Н. Несовместимость лекарственных средств. - М.: «Медицина», 1978. 240 с.
39. Наджимутдинов К.Н., Кац П.С., Проведение фармакотерапии с учетом взаимодействия лекарственных средств и пищи (методические рекомендации). - Т., 1986.
40. Наджимутдинов К.Н., Кац П.С., Бабаева Н.Г. Учебно-методические разработки по клинической фармакологии. 1998.
41. Наджимутдинов К.Н., Усмонов Р.И. Побочные действие лекарственных средств. Методическая рекомендация. - Т., 1987.
42. Нежелательные эффекты лекарственных средств./Под редакцией акад. РАМН, проф. Кукеса В.Г., д.м.н. Морозова П.Н.- М.: Издательский дом «Русский врач», 2006, 262 с.
43. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том I / Под ред. Рейхарта – М.: Литтерра, 2007, 256 с. (Серия «Осложнения фармакотерапии»).
44. Основы клинической фармакологии экстремальных состояний. Учебное пособие под редакцией Н.Н. Каркищенко. - Ростов-на-Дону, 1983.
45. Пальцев М.А., Кукес В.Г., Фисенко В.П. Молекулярные механизмы взаимодействия лекарственных средств. – М.: АстраФармСервис, 2004, 224 с.
46. Плетенёва Т.В. Токсикологическая химия. Учебник.- М.: Эксмо, 2008.- 560 с.
47. Побочные действия лекарственных средств (пособие для врачей). Составители: Мавлянов И.Р., Кац П.С., Махкамов Р.К., Касымов А.Ш. - Т., 2007.
48. Профилактика неблагоприятных побочных реакций: врачебная тактика рационального выбора и применения лекарственных средств: руководства/под. ред. Н.В. Юргалы, В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР Медиа, 2009. – 448 с.
49. Рахимов К.Д. и др. Справочник по побочным действиям лекарственных средств.- Алматы, 2004, 224 с.
50. Середенин С.Б. Проблемы индивидуальной чувствительности в фармакологии, Труды VII Российского национального конгресса «Человек и лекарство»: 96-123., М., ГЭОТАР-Медицина, 2000.
51. Справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Под ред. И.С.Чекман. - Киев, «Здоровье». 1986.
52. Станева-Стойчева Д., Стойчев Ц. Лекарственные взаимодействия. - Т., 1990.
53. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Современная антимикробная химиотерапия. Руководство для врачей – М.: Боргес, 2002, 436 с.
54. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов./под ред. Н.И.Калетиной – М.: Геотар-медиа, 2008, 1016 с.
55. Турищев С.Н. Современная фитотерапия. – М.: ГЭОТАР – Медицина, 2007, 448 с.
56. Холодов Л.Е, Яковлев В.Я Клиническая фармакокинетика. - М., 1985.
57. Чазова Е.И., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертензии.- М.: Медиа Медика, 2007, 184 с.



58. Чернов Б. Фармакотерапия неотложных состояний: Справочник/Пер.с англ под ред. д.м.н., проф. М.К. Кееры, к.м.н., доц. Ю.В. Алексеевко. – М.: Медицинская литература, 1999, 368 с.
59. Шевчук М.К., Петров А.Н., Георгиянова Е.К. и др. Особенности взаимодействия алкоголя и лекарственных средств/ Новости науки и техники: Серия Медицина ВИНТИ.– 1999.– №1.– С.24-25.
60. Юнусходжаев А.Н., Шансламов Б.Ш. О вопросе взаимодействия лекарственных средств /Медицинский журнал Узбекистана.-2007, №1.- С.82-86.
61. Cobert, Barton L. Pharmacovigilance from A to Z^ adverse drug event surveillance/ Barton L.Cobert, Pierre Biron. 235p.Malden, Mass^ Blackwell Science, 2002.
62. Kessler M., Mirgaine Ph., Terrasse H., Btdhjura R. Les nephropathies medicamenteuses// Concours. med. – 1992 – Vol. 114. -№33. – P. 2940-2948.
63. Lin, J.H. & Yamazaki, M. (2003) Role of P-glicoprotein in pharmacokinetics. Clinical Pharmacocinetics, 42, 59-98.
64. Mathew T.N. Drug – induced Renal Disease//Med. J.Australia – 1992.- Vol.156.- № 10.- P.724-728
65. Mayer, U.A. (1991) Genotype or phenotype: the definition of a pharmacogenetic polymorphism/ Pharmacogenetics, 1, 66-67
66. M.J. Berg. Гендерная специфичность лекарств: фармакологические различия между мужчинами и женщинами/Фарматека.- 2000.- №5 (41)
67. Norton, R.M. (2001) Clinical pharmacogenomics: applications in pharmaceutical R&D. Drug Discoveri Today, 6, 180-185
68. Rogers, J.F., Nafziger, A.N. & Bertino, J.S. (2002) Pharmacogenomics affects dosing, efficacy and toxicity of cytochrome p450 metabolized drug. American Journal of Medicine, 113, 746-750.



## ПРИЛОЖЕНИЕ I

*Врач, фармацевт и больной должны помнить!*

I. Лекарственная терапия не должна быть опаснее для здоровья самой болезни. Лекарства могут принести как и пользу, так и вред. Только не назначенное больному лекарство безопасно. Польза от лекарств должна превышать риск от их осложнений.

Врач должен помнить, что ПД могут нарушать качество жизни больного и формировать клиническую картину, тяжелее основного заболевания. Нельзя назначать ЛП при отсутствии четких показаний к их применению. В мире более 50% лекарств назначаются нецелесообразно, а 1/3 населения мира не имеет доступа к необходимым лекарствам; 21-23% больных не способны прочитать инструкцию по применению препарата и оценить показатели обычного термометра; 24-58% больных не понимают, что означает прием лекарств «натощаке». К наиболее распространенным видам нерационального использования ЛП относятся:

- неадекватное использование антибактериальных препаратов, часто при небактериальных инфекциях; излишнее использование антибиотиков, что способствует повышению резистентности микроорганизмов;
- необоснованное применение инъекционных лекарственных форм (особенно в педиатрии) в случаях, когда для лечения более подходят пероральные формы препаратов; инъекционное введение ЛП в нестерильных условиях приводит к инфицированию гепатитом, ВИЧ.

II. Рекламируемые лекарства бывают далеко не самыми лучшими и безопасными, поэтому следует избегать новых лекарств, «дающих 100% успех».

«Фармацевтический бум», «Лекарственный прессинг» не всегда достигают нужного эффекта и часто усугубляют течение болезни, удлиняют срок пребывания больного в стационаре. Новые лекарства (присутствующие на фармацевтическом рынке менее пяти лет) нужно применять с осторожностью, т.к. часто отсутствует полная информация об их безопасности и взаимодействии с другими препаратами.

Больных следует предупреждать о необходимости обращения к врачу в случае появления любых необычных реакций при применении новых лекарств.

Информация об новых лекарствах должна обновляться в течение первых 3-х лет каждые 6 месяцев, затем каждые 2,5 года.

III. Полипрагмазия способствует развитию поливалентной сенсibilизации, перекрестной аллергии, создавая трудности диагностики ПД лекарств, маскируя клиническую картину болезни. Необходимо максимально защитить больного от приема обилия лекарств (в 30-50% случаев назначение некоторых лекарств нецелесообразно).

Во избежание полипрагмазии необходимо определить основное заболевание и сосредоточить фармакотерапевтическое действие на главной патологии.

В процессе лечения следует избегать феномена «каскада назначений», что



способствует росту числа и тяжести ПД лекарств. Необходимо помнить, что среди побочных эффектов чаще регистрируются поражения кожи, печени, почек, тромбозмболические и гематологические нарушения.

При комбинированном назначении лекарств увеличивается риск возникновения нежелательных эффектов, в связи с этим следует избегать назначения препаратов со сходными побочными эффектами и как можно больше упростить режим дозирования.

Современная монотерапия подразумевает использование системных эффектов одного ЛП для одновременной коррекции нарушенных функций нескольких органов или систем. Предпочтительнее назначение однокомпонентных препаратов комбинированным, побочные эффекты которых могут «вывести из строя даже самые здоровые почки». При назначении лекарства следует уточнить, какие другие лекарства, включая и препараты для самолечения, травы, пищевые добавки, принимает больной, т.к. возможно их взаимодействие, приводящее к нежелательным последствиям.

«Ядовитый коктейль» (одновременный прием нескольких лекарств) иногда страшнее любой болезни. При парентеральном введении нескольких ЛП в одном шприце или системе необходимо учитывать их фармацевтическое взаимодействие. При отсутствии четких знаний о взаимодействии лекарств их следует вводить раздельно.

**IV. Врач должен помнить о необходимости индивидуального подбора ЛП (возраст, состояние печени и почек) и их дозы с учетом факторов, влияющих на фармакодинамику, метаболизм и выведение лекарственных веществ.**

Следует учитывать данные анамнеза с целью выявления переносимости лекарств в прошлом и факторов риска, что поможет предотвратить многие серьезные аллергические реакции и другие виды ПД лекарств.

Строго выдерживать режим приема лекарств: разовые, суточные, курсовые дозы, сочетание с другими лекарствами, пищей и алкоголем.

Четко информировать больных, особенно пожилого возраста, о том, как нужно принимать ЛП, и ориентировать их на соблюдение рекомендаций по применению лекарств (11% пациентов пожилого возраста поступают в стационары вследствие нарушения режима приема). Врач должен быть уверен в том, что пациент хорошо усвоил «что и когда» (как со стороны эффективности, так и со стороны возможного ПД) необходимо ему ожидать. При ознакомлении с аннотацией следует всегда учитывать данные о взаимодействии лекарств.

Для лекарств, применяемых внутрь, необходимо учитывать сведения о их биодоступности, возможных взаимодействиях с продуктами питания и другими препаратами. Учитывать аллергологический анамнез больного, назначение родственных препаратов, нарушения функции печени и почек, результаты проведения диагностических кожных и других проб с лекарством с целью профилактики развития аллергических и идиосинкразических реакций. Следует учитывать генетические факторы, которые могут быть ответственными за вариабельность метаболизма



лекарств.

Не применять лекарства с просроченным сроком годности, т.к. при длительном хранении усиливаются их токсические и аллергические свойства, появляются новые виды ПД.

**V. Тяжесть осложнений фармакотерапии можно существенно уменьшить, если лечение начинать с малой дозы лекарств, постепенно увеличивая ее до эффективной (это не касается химиотерапевтических препаратов).**

Чем больше разница в дозах, оказывающих терапевтическое и ТЦ, т.е. чем больше широта терапевтического действия, тем меньше вероятность возникновения побочных эффектов. Чем выше селективность лекарств, тем меньше побочных эффектов, чем ниже селективность - тем их больше.

Целенаправленно выявлять «проблемные» препараты «и лекарства с узким терапевтическим индексом».

**VI. С целью уменьшения риска развития ПД лекарств рекомендуется принимать их с «прикрытием» (антибиотики с противогрибковыми препаратами и др.).**

При повышенной чувствительности к лекарствам необходимо в период лечения отказаться от употребления облигатных аллергенов и гистаминолибераторов: кофе, какао, шоколада, меда, орехов, цитрусовых, экзотических фруктов, куриных яиц, куриного мяса, рыбы и морских продуктов (крабы, креветки, икра), копченостей, продуктов, содержащие легкоусвояемые углеводы, пищевые добавки, красители, эмульгаторы.

**VII. Частоту возникновения ПД у беременных можно уменьшить, используя стратегию - польза и риск лекарства.** Например, избегать использования химиотерапевтических препаратов в первом триместре, применения НПВС в первом и третьем триместре, назначения бензодиазепинов в высоких дозах непосредственно перед родами.

Не следует назначать беременным новые или малоизученные лекарства. В случае необходимости назначения лекарств, оказывающих неблагоприятное влияние на плод и/или беременную, следует проводить специальное обследование, а во время приема лекарств - постоянное наблюдение. Использовать определенные виды маркировки лекарств с указанием степени их риска при беременности, для матери и плода: абсолютно противопоказаны, осторожно надо принимать препараты.

Использование особой маркировки ЛП, безопасность которых при беременности не изучалась.

Лекарства при беременности необходимо назначать по возможности в минимальной дозе.

**VIII. Некоторые лекарства выводятся с молоком матери в сравнительно небольших количествах, не оказывая токсического действия, но могут сенсibilизировать ребенка и быть причиной аллергических реакций, даже анафилактического шока, при первом попадании лекарства в организм ребенка.**

Кормить ребенка лучше перед очередным приемом матерью лекарства.



Женщинам в период лактации противопоказаны некоторые лекарства или их надо принимать с осторожностью.

**IX.** Профилактика осложнений фармакотерапии приобретает важное значение у лиц пожилого возраста, поскольку может изменяться метаболизм и выведение ЛП из организма, что, в свою очередь, ведет к необходимости подбора индивидуальной дозы препарата. Необходимо помнить о повышенной чувствительности лиц пожилого и старческого возраста к барбитуратам, бензодиазепинам, опиатным анальгетикам, антикоагулянтам, диуретикам, теофиллину и другим препаратам.

**X.** При патологии печени и почек следует ограничивать число назначаемых ЛП, метаболизирующихся в печени, и уменьшать их дозу.

Применение ЛП, метаболизирующихся в печени [морфин, антикоагулянты непрямого действия, фенитоин,  $\beta$ -блокаторы (пропранолол), антагонисты кальция (нифедипин, верапамил, амлодинин) и много других], у больных с печеночной недостаточностью требует коррекции их доз.

Лекарства с малой широтой терапевтического действия должны назначаться больным с почечной недостаточностью только с учетом скорости клубочковой фильтрации, обычно измеряемой по клиренсу креатинина. При почечной недостаточности необходимо исключить любые ЛП, оказывающие нефротоксическое действие, и особенно, их комбинированное применение.

**IX.** Назначая больному любой ЛП, необходимо помнить о его возможном влиянии на ЦНС, чтобы предвидеть их побочное действие или своевременно корректировать возникшие побочные эффекты.

Для многих пациентов, которым показан прием транквилизаторов, седативный эффект крайне нежелателен, т.к. значительно снижается умственная и физическая работоспособность, скорость реакции водителей автотранспорта, возможен синергизм с алкоголем и др.

**X.** Основные социальные факторы, способствующие росту ПД лекарств: сокращение сроков и объемов исследований фармакологической активности и безопасности лекарств.

Доклинические исследования позволяют составить лишь предварительное представление о профиле безопасности ЛП.

Сокращение сроков экспертной оценки безопасности лекарств, ускорение процесса государственной регистрации новых ЛП.

Реклама лекарств, самолечение, «увлечение лекарствами» и пристрастие к одним и тем же лекарствам, полипрагмазия.

Выпуск лекарств с выраженным ПД (усиливающих канцерогенез и др.).

Иногда отсутствие достоверной, идентичной и наличие противоречивой или даже искаженной информации о лекарстве в литературе приводит к серьезным последствиям.

Широкое распространение биологически активных добавок (БАД) и



воспроизведенных «пиратских» генерических лекарств. БАДы, воспринимающиеся населением как лекарства и пользующиеся значительной популярностью.

Возможность с помощью интернет-сайтов свободно купить отпускаемые только по рецептам препараты, например, бензодиазепины.

Недостаточный обмен информации между пациентами и врачами о пользе, эффективности и риске лекарств.

Повторное введение лекарств возможно, если побочная реакция была нетяжелой (реакция типа В).

Частыми считаются ПД лекарств, наблюдаемые более одного случая у 100 человек; нечастыми при регистрации менее одного случая у 100 пациентов; редкими - менее одного случая у 1000 больных.

**XI. Государство и соответствующий уполномоченный орган должны отвечать за качество лекарств и информацию о них и строго следить, чтобы продажа безрецептурных ЛП проводилась только при адекватной маркировке, с четкими и понятными для непрофессионалов аннотациями.**

Контроль за применением лекарств и информация по устранению неправильного применения лекарств должны иметь первостепенное значение в каждой государственной программе, способствующей рациональному использованию лекарств.

Наличие межведомственного государственного органа, координирующего принципы назначения ЛП и мониторинга ПД лекарств. Независимая информация о ПД лекарствах.

Предотвращение корыстных финансовых интересов в реализации лекарств. Достаточное государственное финансирование, обеспечивающее доступность лекарств. Назначение ЛП становится рациональнее и безопаснее, если врачу приходится хранить в памяти информацию о меньшем числе препаратов.

Необходимо следить за тем, чтобы к определенным лекарствам имели доступ только те работники, которым разрешено с ними работать.

**XII. Изменение стереотипов в работе врачей и фармацевтов в нерациональном назначении лекарств и отношении больных к их применению.**

Возникновение проблем, связанных с лекарственными осложнениями, во многом зависит от компетентности в этой области врачей, фармацевтов, производителей лекарств. За данными карт-уведомлений общий объем медицинских ошибок составляет 20-40%. Чаще причиной нанесения вреда здоровью пациента медицинскими и фармацевтическими работниками является их недостаточный уровень знаний. Поэтому необходимо предоставление работниками здравоохранения независимой объективной информации о возможных неблагоприятных побочных реакциях лекарств, о наиболее важных данных международного мониторинга НПР, об отзыве препаратов с фармрынка или введении ограничений на их применение в других странах.



Обучение врачей, фармацевтов и больных в области оценки соотношения пользы/риска и рационального использования лекарств. Проведение семинаров для врачей, фармацевтов и производителей лекарств по проблемам фармаконадзора. Постоянное предоставление врачам, фармацевтам и производителям лекарств информации о новых и особенно серьезных ПД лекарств.

Привлечение врачей, фармацевтов и фармацевтических фирм, к участию в конференциях, симпозиумах, курсах повышения квалификации по проблеме ПД лекарств. Врачи, зарабатывающие деньги от продажи лекарств (распространяющие лекарства), выписывают большое количество и наиболее дорогие ЛП. Поэтому систему здравоохранения следует организовать таким образом, чтобы врачи, выписывающие лекарства, не имели возможность реализовать их.

Изменение отношения больных к самолечению, к необоснованному применению лекарств. Следует обращать внимание больных на возможность проявления ПД лекарств и давать им соответствующие рекомендации.



Приложение 2.

**Клинические проявления побочных лекарственных реакций**

№	Клинические проявления	Лекарственные средства
<b>I</b>	<b>СИСТЕМНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ</b>	
	<b>Анафилаксия</b>	Декстран Инсулин Йодированные медикаменты или рентгеноконтрастные вещества Лидокаин Пенициллин Прокаин Цефалоспорины
	<b>Ангионевротический отек</b>	Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента
	<b>Индукцированная медикаментами СКВ (системная красная волчанка)</b>	Гидралазин Изониазид Йодированные препараты Метилдопа Прокаиамид Сульфаниламиды Тиоурацил Фенитоин (дифенин) Хинидин Цефалоспорины
	<b>Лихорадка</b>	Аминосалициловая кислота Амфотерицин В Антигистаминные препараты Пенициллин
	<b>Гиперпирексия (крайне высокая температура)</b>	Антипсихотические лекарственные средства
	<b>Сывороточная болезнь</b>	Аспирин Пенициллины Пропилтиоурацил Сульфаниламиды
<b>II</b>	<b>ЭНДОКРИННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ</b>	
	<b>Синдром, сходный с болезнью Аддисона</b>	Бусульфан Кетоконазол



	<b>Галакторея (иногда аменорея)</b>	Трициклические антидепрессанты Метилдопа, фенотиазины
	<b>Гинекомастия</b>	Тестостерон Фенитоин Эстрогены Антагонисты кальциевых каналов
		Гликозиды Гризеофульвин Изониазид Метилдопа Спиронолактон
	<b>Нарушение полового влечения и потенции:</b>	В-Блокаторы Большие транквилизаторы Гуанетидин Диуретики Клонидин Метилдопа Пероральные контрацептивы Препараты лития Седативные
	<b>Нарушения функции щитовидной железы:</b>	Амиодарон Ацетазоламид (диакарб) Йодированные препараты Клофибрат Колестипол и никотиновая кислота Пероральные контрацептивы Препараты лития Соли золота Сульфаниламиды Толбутамид Фенилбутазон (бугадион) Фенитоин Фенотиазины Хлорпропамид
<b>III</b>	<b>НАРУШЕНИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ</b>	
	<b>Гипербилирубинемия</b>	Рифампицин
	<b>Гиперкальциемия</b>	Антациды с всасываемыми щелочами Витамины D Тиазиды



	<b>Гипергликемия</b>	<p>Глюкокортикоиды          Гормон роста          Диазоксид          Пероральные контрацептивы          Тиазиды          Фуросемид          Хлорталидон          Энкаинид          Этакриновая кислота</p>
	<b>Гипогликемия</b>	<p>Инсулин          Хинин          Пероральные гипогликемизирующие средства</p>
	<b>Гиперкалиемия</b>	<p>Амилорид          Гепарин          Дигиталисная передозировка          Триамтерен          Цитостатические лекарственные средства          Ингибиторы АПФ          Препараты калия          Препараты лития          Спиринолактон          Сукцинилхоллин</p>
	<b>Гипокалиемия</b>	<p>При алкалозе, вызванный щелочами          Амфотерицин В          Витамины В<sub>12</sub>          Гептамицин          Диуретики</p>
		<p>При злоупотреблении слабительными          Инсулин          Минералокортикоиды, некоторые глюкокортикоиды          Осмотические диуретики          Симпатомиметики          Теофиллин          Тетрациклин</p>
	<b>Гиперурикемия</b>	<p>Аспирин          Переиздание          Тиазиды          Фуросемид          Цитостатические лекарственные средства          Этакриновая кислота</p>



	<b>Гипонатриемия</b>	<p>1. Вследствие разведения крови:                  Винкристин                  Диуретики                  Карбамазепин                  Хлорпропамид                  Циклофосфамид</p>
		<p>2. В результате истощения запаса солей:                  Диуретики                  Клизмы                  Маннитол</p>
	<b>Метаболический ацидоз</b>	<p>Ацетазоламид                  Паральдегид                  Салицилаты                  Спиринолактон</p>
<b>IV</b>	<b>ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ</b>	
	<b>Угри</b>	<p>Анаболические и андрогенные стероиды                  Глюкокортикоиды                  Алопеция                  Гепарин                  Пероральные контрацептивы (синдром отмены)                  Изониазид                  Йодированные лекарственные средства                  Пероральные контрацептивы                  Препараты брома                  Цитостатические лекарственные средства                  Этионамид</p>
	<b>Экзема</b>	<p>Антигистаминные средства местного применения                  Антимикробные средства местного применения                  Каптоприл                  Крем и лосьон (консерванты)                  Ланолин (основа для мазей)                  Местноанестезирующие препараты</p>



	<b>Полиморфная эритема или синдром Стивена—Джонсона:</b>	Барбитураты Кодеин Пенициллины Салицилаты Сульфаниламиды Сульфоны Тетрациклины Тиазиды Фенилбутазон Фенитоин Хлорпропамид
	<b>Узловатая эритема</b>	Пероральные контрацептивы Сульфаниламиды Фенотиазины
	<b>Экфолиативный дерматит</b>	Барбитураты Пенициллины Соли золота Сульфаниламиды Фенитоин Хинидин
	<b>Стойкая лекарственная сыпь</b>	Барбитураты Каптоприл Салицилаты Сульфаниламиды Фенилбутазон Хинин
	<b>Гиперпигментация</b>	Блеомицин Бусульфан Гипервитаминоз А Кортикотропин Пероральные контрацептивы Соли золота Фенотиазины Хлорохин и другие противомаларийные препараты Циклофосфамид
	<b>Лихенидные высыпания</b>	Аминосалициловая кислота Метилдопа Противомаларийные препараты Соли золота Фенотиазины Хлорпропамид



	<p><b>Фотодерматиты</b></p>	<p>Гризеофульвин Каптоприл Налидиксовая кислота Пероральные контрацептивы Сульфаниламиды Сульфанилурацил Тетрациклины, частично демеклоциклин Тиазиды Фенотиазины Фуросемид Хлордиазепоксид</p>
	<p><b>Пурпура (тромбоцитопеническая)</b></p>	<p>Аллопуринол Ампициллин Аспирин Глюкокортикоиды</p>
	<p><b>Неспецифическая сыпь</b></p>	<p>Аллопуринол Ампициллин Барбитураты Индапамид Метилдопа Фенитоин</p>
	<p><b>Некроз кожи</b></p>	<p>Варфарин</p>
	<p><b>Эпидермальный токсический некролиз (буллезный)</b></p>	<p>Аллопуринол Барбитураты Налидиксовая кислота Пенициллины Препараты брома Препараты йода Сульфаниламиды Фенилбутазон Фенитоин</p>
	<p><b>Крапивница</b></p>	<p>Аспирин Барбитураты Каптоприл Пенициллины Сульфаниламиды Эналаприл</p>



V	ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	
	Агранулоцитоз	Цитостатические препараты Индометацин Каптоприл Карбимазол Метимазол Оксифенбутазон Пропилтиоурацил Соли золота
		Сульфаниламиды Толбутамид Трициклические антидепрессанты Фенилбутазон Фенотиазины Хлорамфеникол
	Нарушения свертываемости или гипотромбинемия:	Моксалактам Цефамандол Цефоперазон
	Эозинофилия	Аминосалициловая кислота Имипрамин L-триптофан Метотрексат Нитрофурантоин Прокарбазин Сульфаниламиды Хлорпропамид Эритромицина эстолат
	Гемолитическая анемия	Аминосалициловая кислота Дапсон Изониазид Инсулин Леводопа Мелфалан Метилдопа Мефенамовая кислота Пенициллины Прокаинамид Рифампин Сульфаниламиды Фенацетин Хинидин Хлорпромазин Цефалоспорины



	<b>Гемолитическая анемия (при дефиците гексозо-6- фосфатдегидрогеназы)</b>	
	<b>Лейкоцитоз:</b>	Глюкокортикоиды Препараты лития
	<b>Лимфаденопатия:</b>	Примидон Фенитоин
	<b>Мегалобластическая анемия:</b>	Антагонисты фолиевой кислоты Оксид азота Пероральные контрацептивы Примидон Триамтерен Триметоприм Фенитоин Фенобарбитал
	<b>Панцитопения (апластическая анемия):</b>	Зидовудин Карбамазепин Мефенитоин Соли золота Сульфаниламиды Триметадион Фенилбутазон Фенитоин Хинакрин Хлорамфеникол Цитостатики
	<b>Изолированная аплазия эритроцитарного ростка:</b>	Азатиоприн Изониазид Фенитоин Хлорпропамид



	<b>Тромбоцитопения :</b>	<p>Аспирин          Ацетазоламин          Гепарин          Изониазид          Индометацин          Карбамазепин          Карбенициллин          Метилдопа          Моксалактам          Соли золота          Тиазиды          Тикарциллин Фенилбутазон          Фенитоин и другие гидантоины          Фуросемид          Хинидин          Хинин          Хлорпропамид          Хлорталидон</p>
<b>VI</b>	<b>СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ</b>	
	<b>Обострение стенокардии:</b>	<p><math>\alpha</math>- и <math>\beta</math>- блокаторы          Вазопрессин          Гидралазин          Избыток тироксина          Метисергид          Миноксидил          Нифедипин          Окситоцин          Синдром отмены <math>\beta</math>-блокаторов          Эрготамин</p>
	<b>Аритмии:</b>	<p>Адрямицин          Антиаритмические лекарственные средства          Антихолинэстеразные препараты          Атропин  <math>\beta</math>-блокаторы          Верапамил          Препараты дигиталиса          Препараты лития          Симпатомиметики          Тиреоидные гормоны          Трициклические антидепрессанты          Фенотиазины          Эметин</p>



	<b>Атриовентрикулярная блокада</b>	Верапамил Клонидин Метилдопа
	<b>Кардиомиопатия</b>	Адриамицин Даунорубицин (рубромидин) Препараты лития Симпатомиметики Сульфаниламиды Фенотиазины Эметин
	<b>Задержка жидкости в организме или застойная сердечная недостаточность:</b>	Антагонисты кальция β-Блокаторы Индометацин Маннитол Минноксидил Стероиды Фенилбутазон Эстрогены
	<b>Артериальная гипотензия:</b>	Антагонисты кальция Диуретики Леводопа Морфин Нитроглицерин Протамин Феноггазины Хинидин Цитратная кровь
	<b>Артериальная гипертензия:</b>	Глюкокортикоиды Ингибиторы МАО + симпатомиметики Кортикотропин НПВС Пероральные контрацептивы Симпатомиметики Синдром отмены клонидина Трициклические антидепрессанты + симпатомиметики Циклоспорин
	<b>Перикардит:</b>	Гидралазин Метисергид Прокаинамид Эметин



	<b>Тромбозмболия</b>	Пероральные контрацептивы
<b>VII</b>	<b>ПРОЯВЛЕНИЯ СО СТОРОНЫ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ</b>	
	<b>Обструкция дыхательных путей:</b>	β-блокаторы НПВС Пенициллины Пентазоцин Стрептомицин Тартразин (лекарственные средства с желтой окраской) Холинергические препараты Цефалоспорины
	<b>Кашель</b>	Ингибиторы АПФ
	<b>Отек легких:</b>	Героин Метадон Пропоксифен Рентгеноконтрастные вещества
	<b>Инфильтраты в легких:</b>	Азатиоприн Амиодарон Ацикловир Блеомицин Бусульфан Кармустин Мелфалан Метисергид Метотрексат Мигтомицин С Нитрофурантоин Прокарбазин Сульфаниламиды Хлорамбуцил Циклофосфамид



VIII	<b>ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ</b>	
	<b>Холестатическая желтуха:</b>	<p>Анаболические стероиды  Андрогены  Метимазол  Нитрофурантоин  Пероральные контрацептивы  Соли золота  Фенотиазины  Хлорпропамид  Эритромицин эстолат</p>
	<b>Запор или кишечная непроходимость:</b>	<p>Алюминия гидроксид  Бария сульфат  Верапамил  Железа сульфат  Ионообменные смолы  Кальция карбонат  Опиаты  Трициклические антидепрессанты  Фенотиазины</p>
	<b>Диарея или колит:</b>	<p>Антибиотики (широкого спектра)  Колхицин  Препараты дигиталиса  Магний в антацидах  Аллопуринол  Аминосалициловая кислота  Ацетаминофен (парацетамол)  Верапамил  Галотан  Глибурид  Дапсон  Зидовудин  Изониазид  Ингибиторы моноаминоксидазы  Кетоконазол  Метилдопа  Метоксифлуран  Метилдопа</p>



	<p><b>Диффузная гепатоцеллюлярная недостаточность:</b></p>	<p>Метотрексат          Натрия вальпроат          Ниацин          Нитрофурантоин          Нифедипин          Пиридиум          Пропилтиоурацил          Пропоксифен          Рифампин          Салицилаты          Сульфаниламиды          Тетрациклины          Фенитоин          Эритромицин эстолат          Этионамид</p>
	<p><b>Изъязвления кишечника</b></p>	<p>Калия хлорид</p>
	<p><b>Нарушения всасывания</b></p>	<p>Аминосалициловая кислота          Антибиотики (широкого спектра действия)          Колхицин          Неомицин          Фенитоин          Фенобарбитал          Холестирамин          Холестирол          Цитостатические препараты</p>
	<p><b>Тошнота или рвота</b></p>	<p>Дигиталис          Железа сульфат          Калия хлорид          Леводопа          Опиаты          Теофиллин          Тетрациклины          Эстрогены</p>



	<b>Изменения в полости рта</b> 1. Гиперплазия десен:	Антагонисты кальция Фенитоин Циклоспорин
	2. Воспаление слюнных желез:	Брелилий Гуанетидин Йодированные лекарственные средства Клонидин Фенилбутазон
	3. Нарушение вкуса:	Бигуаниды Гризеофульвин Каптоприл Метронидазол Пеницилламин Препараты лития Рифампицин
	4. Изъязвления:	Аспирин Генцианвиолет Изопротеренол (сублингвальное введение) Панкреатин Цитостатические препараты
	<b>Панкреатит:</b>	Азатиоприн Глюкокортикоиды Опиаты Пероральные контрацептивы Сульфаниламиды Тиазиды Фуросемид Этакриновая кислота
	<b>Язва желудка или желудочное кровотечение:</b>	Аспирин Глюкокортикоиды НПВС Этакриновая кислота
<b>IX</b>	<b>ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК И МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ</b>	
	<b>Дисфункция мочевого пузыря:</b>	Антихолинергические препараты Дизопирамид Ингибиторы MAO Трициклические антидепрессанты



	<b>Камнеобразование:</b>	Ацетазоламид Витамины D
	<b>Нарушение концентрационной способности почек с полнурней (или нефрогенный несахарный диабет):</b>	Витамины D Демсклоциклин Метоксифлуран Препараты лития
	<b>Геморрагический цистит:</b>	Циклофосфамид
	<b>Интерстициальный нефрит:</b>	Аллопуринол Пенициллины, особенно метициллин Тиазиды Фениндион Фуросемид
	<b>Нефропатии:</b>	Обусловленные анальгетиками (фенацетин)
	<b>Нефротический синдром:</b>	Каптоприл Пеницилламин Пробенецид Соли золота Фениндион
	<b>Обструктивная уропатия:</b>	Экстраренальная: Метисергид
		Инtrarенальная: Цитостатические препараты
	<b>Почечная дисфункция:</b>	НПВС Триамтерен Циклоспорин
	<b>Почечный канальцевый ацидоз:</b>	Амфотерицин В Ацетазоламид Продукты разрушения тетрациклинов
	<b>Канальцевый некроз почек:</b>	Аминогликозиды Амфотерицин В Йодсодержащие контрастные вещества Колистин Метоксифлуран Полимиксин Сульфаниламиды Тетрациклины Циклоспорин



X	НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ	
	Обострение миастении:	Аминогликозиды Полимиксин
	Экстрапирамидные расстройства:	Бутирофеноны (галоперидол) Леводопа Метилдопа Метоклопрамид Пероральные контрацептивы Трициклические антидепрессанты Фенотиазины
	Головная боль:	Гидралазин Глицерола тринитрат Индометацин Эрготамин (синдром отмены)
	Периферическая невропатия:	Амиодарон Винкристин Гидралазин Глотетимид Демеклоциклин Дизопирамид Изониазид Клофибрат Метисергид Метронидазол Налидиксовая кислота Нитрофурантоин Полимиксин, колистин Прокарбазин Стрептомицин Толбугамид Трициклические антидепрессанты Фенитонн Хлорамфеникол Хлорохин Хлорпропамид Этамбутол Этионамид
	Псевдоопухоль головного мозга (или внутричерепная гипертензия):	Амиодарон Гипервитаминоз Глюкокортикоиды, Минералокортикоиды. Пероральные контрацептивы Тетрациклины



	<b>Судороги:</b>	<p>Амфетамины          Аналептики          Визкристин          Изониазид          Лидокаин          Налидиксовая кислота          Пенициллины          Препараты лития          Теофиллин          Трициклические антидепрессанты          Фенотиазины          Физостигмин</p>
	<b>Инсульт:</b>	Пероральные контрацептивы
<b>XI</b>	<b>ГЛАЗНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ</b>	
	<b>Катаракта</b>	<p>Бусульфам          Глюкокортикоиды          Фенотиазины          Хлорамбуцил</p>
	<b>Нарушения восприятия цвета:</b>	<p>Барбитураты          Метаквалон          Препараты дигиталиса          Стрептомицин Тиазиды</p>
	<b>Отек роговицы:</b>	Пероральные контрацептивы
	<b>Помутнение роговицы</b>	<p>Витамин D          Индометацин          Хлорохин          Глаукома          Мидриатики          Симпатомиметики          Неврит зрительного нерва          Аминосалициловая кислота          Изониазид          Пеницилламин          Стрептомицин          Фенилбутазон          Фенотиазины          Хинин          Хлорамфеникол          Этамбутол          Ретинопатия          Фенотиазины          Хлорохин</p>



<b>XII</b>	<b>БОЛЕЗНИ УХА</b>	
	<p><b>Глухота:</b></p>	<p>Аминогликозиды                  Аспирин                  Блеомицин                  Нортригиллин                  Фуросемид                  Хлорохин Эритромицин                  Этакриновая кислота                  Вестибулярные нарушения                  Аминогликозиды                  Хинин</p>
<b>XIII</b>	<b>НАРУШЕНИЯ КОСТНОЙ ТКАНИ</b>	
	<p><b>Поражение костей:</b>                  1.Остеопороз</p> <p>2. Остеомаляция</p>	<p>Гепарин                  Глюкокортикоиды</p> <p>Алюминия гидроксид                  Глютетимид                  Противосудорожные препараты                  Миопатия или миалгия                  Амфотерицин В                  Глюкокортикоиды                  Клофибрат                  Пероральные контрацептивы                  Хлорохин                  Миозит                  Гемфиброзил                  Ловастатин</p>
<b>XIV</b>	<b>ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА</b>	
	<p><b>Делирий или спутанность сознания:</b></p>	<p>Амантадин                  Аминофиллин                  Антидепрессанты                  Антихолинергические препараты                  Глюкокортикоиды                  Изониазид                  Леводопа                  Метилдопа                  Пенициллины                  Препараты дигиталиса                  Седативные и снотворные                  Фенотиазины                  Циметидин</p>



	<b>Галлюцинаторные состояния</b>	Амантадин β-Блокаторы Леводопа Меперидин Наркотики (кокаин гидрохлорид, эфедрин, кетамин) Пентазоцин Трициклические антидепрессанты
	<b>Гипомания, мания или возбуждение</b>	Глюкокортикоиды Ингибиторы МАО Леводопа Симпатомиметики Трициклические антидепрессанты
	<b>Реакции параноидные или шизофреноподобные:</b>	Амфетамины Глюкокортикоиды Ингибиторы МАО Леводопа Лизергиновая кислота Препараты брома Трициклические антидепрессанты
	<b>Расстройства сна</b>	Анорексигенные средства Ингибиторы МАО Леводопа Симпатомиметики



**Взаимодействие лекарственных препаратов в одном шприце  
(в одной инфузионной системе)**

Взаимодействующие препараты		Результат взаимодействия
Кислота аскорбиновая	Кислота никотиновая (ампульные растворы кислоты никотиновой содержат натрия никотинат)	Разложение кислоты аскорбиновой
	Пиридоксина гидрохлорид	Разложение кислоты аскорбиновой
	Тиамин бромид (хлорид)	Взаимное разложение
	Цианокобаламин	Взаимное разложение
	Кальция пантотенат	Разложение кислоты аскорбиновой
Кислота никотиновая (натрия никотинат)	Кислота аскорбиновая	Разложение кислоты аскорбиновой
	Пиридоксина гидрохлорид	Разложение пиридоксина
	Тиамин бромид (хлорид)	Разложение тиамина
	Цианокобаламин	Разложение цианокобаламина
Пиридоксина гидрохлорид	Кислота аскорбиновая	Разложение кислоты аскорбиновой
	Кислота никотиновая (натрия никотинат)	Разложение пиридоксина
	Тиамин бромид (хлорид)	Разложение тиамина. В одном шприце вводить нельзя. Вводить в различные дни и часы суток.
	Цианокобаламин	Взаимное разложение, накопление ионов кобальта
Рибофлавин-мононуклеотид (натриевая соль)	Тиамин бромид (хлорид)	Разложение тиамина в щелочной среде и повышение его токсичности
	Цианокобаламин	Разложение цианокобаламина, накопление ионов кобальта, повышение токсичности



Тиамин бромид (хлорид)	Кислота аскорбиновая	Разложение тиамин
	Кислота никотиновая (натрия никотинат)	Разложение тиамин
		Разложение тиамин
	Цианокобаламин	Взаимное разложение
Цианокобаламин	Кислота аскорбиновая	Взаимное разложение
	Кислота никотиновая (натрия никотинат)	Разложение цианокобаламина
	Пиридоксина гидрохлорид	Разложение цианокобаламина, накопление ионов кобальта
	Рибофлавин-мононуклеотид (натриевая соль)	Накопление ионов кобальта, повышение токсичности
	Тиамин бромид (хлорид)	Взаимное разложение
Амидопирин	Аминазин	Образуется основание амипазина, изменение цвета раствора в результате окисления амипазина в щелочной среде амидопирин
	Атропина сульфат	Осадок основания атропина
	Гексаметилентетрамин	Разложение гексаметилентетрамина, выделение осадка
	Лобелина гидрохлорид	Осадок основания лобелина
	Морфина гидрохлорид	Осадок основания морфина
	Оmnopон	Осадок основания алкалоидов
	Папаверина гидрохлорид	Осадок основания папаверина
	Платифиллина гидротартрат	Осадок основания платифиллина
	Эфедрин гидрохлорид	Осадок основания эфедрин
Аминазин	Раствор Рингера (нежелательно вводить в одном шприце и с другими лекарственными средствами)	Образование осадка (основание амипазина)



Атропина сульфат	Амидопириин	Осадок основания атропина и его гидролиз
	Натрия аденозинтрифосфат	Гидролиз АТФ, потеря активности
	Натрия оксибутират	Осадок основания атропина
	Панагин	Осадок основания атропина
	Эуфиллин	Осадок основания атропина
Барбитал-натрия	Атропина сульфат	Взаимное разложение, образование осадка
	Дитилин	Разложение дитилина, образование осадка
	Кальция хлорид	Образование малорастворимой соли барбитала
	Кислота аскорбиновая	Взаимное разложение
	Лобелина гидрохлорид	Образование труднорастворимых осадков барбитала (кислоты) и алкалоида
	Омнопон	Образование труднорастворимых осадков барбитала (кислоты) и алкалоида
	Папаверина гидрохлорид	Образование труднорастворимых осадков папаверина
	Платифиллина гидротартрат	Образование труднорастворимых осадков платифиллина
	Скополамина гидробромид	Образование труднорастворимых осадков скополамина



Гексаметилентетрамин	Амидопирин	Разложение гексаметилентетрамина в растворах, выделение осадка
	Атропина сульфат	Образование осадка атропина
	Глюкозы раствор для инъекций	Разложение, побурение раствора
	Лобелина гидрохлорид	Образование осадка лобелина
	Папаверина гидрохлорид	Образование осадка папаверина
Глюкозы раствор для инъекций (стабилизированный соляной кислотой)	Адреналина гидрохлорид	Разложение адреналина в связи со снижением концентрации стабилизатора
	Бензилпенициллина натриевая (калиевая) соль	Разложение и инактивация антибиотика
	Аноморфина гидрохлорид	Разложение аноморфина в связи со снижением концентрации стабилизатора
	Гексаметилентетрамин	Нейтрализация, побурение раствора
	Канамицин	Выпадение осадка (продукт конденсации с глюкозой)
	Кислота аскорбиновая	Окисление кислоты аскорбиновой в связи со снижением концентрации стабилизатора
	Линкомицин	Гидролиз линкомицина
	Натрия кофеин-бензоат	Осадок бензойной кислоты
	Сердечные гликозиды	Инактивация сердечных гликозидов в кислой среде
	Стрептомицин	Гидролиз и инактивация антибиотика в кислой среде (рН меньше 4,0)



	Эуфиллин	Взаимодействие этилендиамина с соляной кислотой и глюкозой, побурение раствора
Дибазол	Амидопирип	Осадок основания амидопирина
	Кордиамин	Осадок основания кордиамина
	Натрия аденозинтрифосфат	Осадок основания дибазола
	Натрия гидрокарбонат	Разложение гидрокарбоната, осадок основания дибазола
	Натрия кофеин-бензоат	Образование осадков основания дибазола и бензойной кислоты
	Натрия оксибутират	Осадок основания дибазола
	Натрия салицилат	Осадок основания дибазола
	Норсульфазол-натрия	Осадок основания дибазола
	Панангин	Осадок основания дибазола
	Папаверина гидрохлорид	Взаимное понижение растворимости при охлаждении, выпадение в осадок папаверина-основания при температуре окружающей среды ниже +18°C
	Сердечные гликозиды (наперстянки, ландыша)	Гидролиз, инактивация гликозида
	Тиопентал-натрия	Осадок основания дибазола
	Трилон Б	Осадок основания дибазола
	Цититон	Осадок основания дибазола
	Этазол-натрия	Осадок основания дибазола
Этаминал-натрия	Осадок основания дибазола	



Димедрол	Амидопирин	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Гепарин	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Натрия аденозинтрифосфат	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Натрия гидрокарбонат	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Натрия окенбутираг	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Натрия салицилат	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Норсульфазол-натрий	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Оксиферрискорбон натрия	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Панангин	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Тиопентал-натрий	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Трилон Б	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Цититон	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Этаминал-натрий	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
Дитилин	Барбитал-натрий	Разложение дитилина в щелочной среде и образование осадка барбитала



Кавинтон	Гепарин	Возможно образование осадка
Кальция глюконат	Натрия аденозинтрифосфат	Образование осадка дикальциевой соли АТФ
	Натрия гидрокарбонат	Образование осадка карбоната кальция
Кальция хлорид	Гексенал	Образование осадка кальциевой соли
	Натрия гидрокарбонат	Образование осадка карбоната кальция
	Тиопентал натрий	Образование осадка кальциевой соли
	Трилон Б	Образование осадка кальциевой соли
	Цититон	Образование нерастворимого гидроксида кальция
Магния сульфат	Натрия аденозинтрифосфат	Выпадение осадка гидроксида магния
	Амидопирин	Осадок гидроксида магния
	Натрия гидрокарбонат	Осадок гидроксида магния
	Панангин	Осадок гидроксида магния
	Тиопентал-натрий	Осадок гидроксида магния
	Трилон Б	Связывание ионов магния в комплекс
Морфина гидрохлорид	Амидопирин	Образование осадка основания морфина



Натрия гидрокарбонат	Дибазол	Осадок основания дибазола
	Димедрол	Вытеснение и осаждение нерастворимого основания димедрола
	Кальция глюконат	Образование осадка карбоната кальция
	Кальция хлорид	Образование осадка карбоната кальция
	Лобелина гидрохлорид	Осадок основания лобелина
	Магния сульфат	Выпадение в осадок гидрата окиси магния
	Папаверина гидрохлорид	Образование осадка основания папаверина
Натрия аденозинтрифосфат	Атропина сульфат	Осадок основания атропина
	Дибазол	Осадок основания дибазола
	Димедрол	Осадок основания димедрола
	Кальция глюконат	Образование осадка дикальциевой соли АТФ
	Магния сульфат	Выпадение в осадок гидроксида магния
Натрия кофенин-бензоат	Дибазол	Образование осадка основания дибазола и бензойной кислоты
	Папаверина гидрохлорид	Образование осадка основания папаверина и бензойной кислоты



Папаверина гидрохлорид	Амидопириин	Образование осадка основания папаверина
	Барбитал-натрий	Образование осадка основания папаверина
	Гексаметилентетрамин	Образование осадка основания папаверина
	Дибазол	Взаимное понижение растворимости при охлаждении, выпадение в осадок папаверина-основания при температуре окружающей среды ниже + 18°C
	Кальция хлорид	Образование осадка
	Натрия кофенин-бензоат	Образование осадка основания папаверина
	Сердечные гликозиды	Гидролиз, инактивация
Сердечные гликозиды	Аймалин	Образование осадка
	Атропина сульфат	Инактивация гликозида
	Дибазол	Инактивация гликозида
	Лобелина гидрохлорид	Инактивация гликозида
	Папаверина гидрохлорид	Инактивация гликозида
	Платифиллина гидротартрат	Инактивация гликозида
Тиопентал-натрий	Адреналина гидрохлорид	Образование осадка тиопентала
	Аминазин	Образование осадка аминазина
	Димедрол	Осадок основания димедрола
	Дитилин	Осадок основания дитилина
	Кальция хлорид	Образование кальциевой соли тиопентала
	Магния сульфат	Образование магниевой соли тиопентала
	Морфина гидрохлорид	Осадок основания морфина и тиопентал-кислоты



## Опасные комбинации лекарственных средств

Наименование взаимодействующих препаратов		Механизмы и проявления взаимодействия
	трициклические антидепрессанты	Усиление побочного действия: возбуждение, гипертермия, мания, судороги и др.
	Флуоксетин	Отмечались смертельные случаи
	Декстрометорфан	Описаны тяжелые реакции: гипертермия, кома, смерть
	Наркотические анальгетики	Возможны гипертензия, ригидность, возбуждение
Ингибиторы MAO и трициклические антидепрессанты	Адреналин, норадреналин, мезатон, эфедрин, тирамин, амфетамин, кокаин, фепранон, кофеин, продукты, содержащие тирамин и др.	Увеличение выхода аминов и торможение инактивации эндогенных и экзогенных аминов ведет к увеличению различных отделов ЦНС, гипертоническому кризу, тахикардии, сильной головной боли (гипертоническая энцефалопатия), потере сознания, кровоизлиянию в мозг.
	Этмозин	Усиление кардиотоксического действия, снижение АД (необходим недельный перерыв после применения ингибиторов MAO)
	Резерпин, гуанетидин, леводопа, метилдопа, клонидин	Кардиотоксическое действие, тахикардия, нарушение проведения и реполяризации, извращение действия на АД (резкое повышение АД) усиление гипогликемического действия
	Бугамид, глибутид	Усиление гипогликемического действия, гипогликемические состояния до гипогликемической комы



Наименование взаимодействующих препаратов		Механизмы и проявления взаимодействия
Этанол	Вальпроевая кислота	Усиление общеугнетающего действия, снижение физической и умственной работоспособности
	Тетурам, метронидазол, цефоперазон, цефамандол и другие цефалоспорины, хлоралгидрат, производные сульфонилмочевины	Антабусоподобная реакция (тахикардия, покраснение лица, диарея)
	Инсулин и синтетические гипогликемические средства	Значительное усиление гипогликемии, вплоть до гипогликемической комы (особенно у голодных больных), сглаживание симптоматики гипогликемии
	Изониазид, парацетамол	Усиление гепатотоксичности
	Клонидин, барбитураты, морфин и другие опиаты, хлоралгидрат, седативные снотворные средства, транквилизаторы, тизанидин	Усиление общеугнетающего действия, угнетение дыхательного и сердечно-сосудистого центров, падение АД, кардиодепрессия
	Миорелаксанты, карбамазепин	Усиление основного действия, паралич дыхательной мускулатуры
	Закись азота	Возможно возбуждение, галлюцинации, нельзя давать наркоз в состоянии опьянения
	Нитрофурантоин, противогрибковые средства имидазольного ряда	Непереносимость алкоголя



Препараты наперстянки	Производные аминохинолина	Повышение уровня дигоксина в сыворотке крови, увеличение кардиотоксичности
	Антиаритмические средства (боннекор, хинидин, амиодорон и др.) антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем)	Резкое усиление кардиотоксического действия (усиление отрицательного дромо- и хронотропного действия): снижение проводимости, аритмогенное действие
	Амфотерицин В, тиазидные и петлевые диуретики, препараты кальция	Гипогликемия, увеличение токсичности, повышение вероятности передозировки сердечных гликозидов
	Р-адреномиметики (адреналин, изопреналин, орципреналин и др.) симпатомиметики (эфедрин, амфепранон), метилксантины (кофеин, теофиллин)	Усиление аритмогенного действия одного препарата другим (усиление гетеротопного возбуждения))
	Переливание больших количеств глюкозы	Увеличение выхода калия из экстра- и интрацеллюлярного пространства, гипокалиемия, повышение кардиотоксичности сердечных гликозидов, предсердные и желудочковые экстрасистолы
Антигистаминные средства: терфенадин, астемизол, дифенгидрамин, клоропирамин и другие средства с седативным действием	Эритромицин, кларитромицин, кетоконазол, нитраконазол, хинидин	Угрожающие жизни желудочковые аритмии
	Транквилизаторы, клоидин, резерпин, седативные средства	Сонливость, заторможенность, снижение АД вплоть до коллапса
Антибиотики: стрептомицин, кванрамицин, гентамицин, амикацин, тобрамицин	Миорелаксанты, новокаионамид, наркотические средства, хинин	Усиление миорелаксирующего действия, паралич дыхательной мускулатуры вплоть до апноэ



Наименование взаимодействующих препаратов		Механизмы и проявления взаимодействия
Антибиотики: стрептомицин, канамицин, гентамицин, амикацин, тобрамицин	Антикоагулянты непрямого действия (кроме варфарина, фенилина)	Снижение свертываемости крови (увеличение протромбинового времени), усиление кровотечения
	Петлевые диуретики (фуросемид, этакриновая кислота) цисплатин	Увеличение ото- и нефротоксичности
	Ванкомицин, цефалотин, цисплатин, амфотерицин В, карбенциллин, пиперациллин	Уменьшение свертываемости, кровоточивость
Цефалоспорины (цефалоридин, цефалотин, цефалексин), полимиксины	Петлевые диуретики (фуросемид, урегит)	Усиление нефротоксического действия
Р-адреностимуляторы	Фторатан	Нарушение сердечного ритма (экстрасистолии и др.)
Аналептики	Фенотиазиновые нейролептики	Повышение вероятности судорог
Вальпроевая кислота (депакин, конвулекс)	Фенобарбитал, фенитоин, карбамазепин, клоназепам	Усиление гепатоксического действия, нарушения функции поджелудочной железы, снижение свёртываемости крови
	Антикоагулянты, ацетилсалициловая кислота	Усиление антиагрегантного, противосвёртывающего действия, повышение риска кровотечений
Сульфаниламидные препараты, триметоприм	Фенитоин	Повышение уровня дифенина в сыворотке крови, нистагм, атаксия
	Антикоагулянты непрямого действия	Усиление антикоагулянтного действия, кровотечения



Нитрофураны	Трициклические антидепрессанты	Раздражительность, бессонница, судороги
	Эфедрин	Гипертензия, головная боль, опасность развития инсульта, лихорадка
Антиметаболиты (азатиоприм, метотрексат, меркаптопуриил), алкилирующие средства	Средства, подавляющие активность ферментов печени, снижающие метаболизм ЛС (аллопуринол, циметидин, дисульфирам)	Повышение терапевтического и токсического действия антиметаболитов алкилирующих препаратов
Метронидазол	Тетурам	Острый токсический психоз
	Карбамазепин	Повышение уровня карбамазепина в крови, нистагм, тошнота, рвота, атаксия
Изониазид	Фенитоин	Повышение уровня дифенина крови, нистагм, атаксия
Цизаприд	Циметидин, верапамил, дилтиазем, антиаритмические препараты IA и III класса, изониазид, метронидазол, нейролептики (фенотиазины и бутирофеноны), трициклические антидепрессанты, астемизол, терфенадин, диуретики и др.	Угрожающие жизни желудочковые тахикардии
Антикоагулянты непрямого действия	Карбенициллин, пиперациллин, противоопухолевые средства	Увеличение нефротоксичности



Наименование взаимодействующих препаратов		Механизмы и проявления взаимодействия
Антикоагулянты непрямого действия	Хлорамфеникол, метронидазол, ампициллин, амоксициллин, сульфаниламиды, триметоприм, макролиды, цефалоспорины, тетрациклины, ципрофлоксацин, даназол, флуконазол, миконазол	Усиление антикоагулянтного действия, повышение риска кровотечений (увеличение протромбинового времени), вероятно тромбоцитопения
	НПВС, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал, ингибиторы МАО	Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений вследствие повреждения слизистой оболочки, снижения свертываемости крови, агрегации тромбоцитов
Нитраты	Виагра	Значительное усиление сосудорасширяющего, гипотензивного и антиагрегантного действий
НПВС	Диуретики	Повышенный риск развития почечной недостаточности
	Калийсберегающие диуретики (спиронолактон, амилорид, триамтерен)	Гиперкалиемия, парестезии, нарушение атриовентрикулярной и вентрикулярной проводимости с мерцанием желудочков или асистолией
	Антикоагулянты непрямого действия	Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений вследствие повреждения слизистой оболочки, снижения свертываемости крови, агрегации тромбоцитов
Препараты лития	Галоперидол, метилдофа	Усиление нейротоксического действия лития (атаксия, судороги, кома с возможным смертельным исходом)



Фармакологические группы ЛС, которые противопоказаны при беременности

Группа	FDA	Группа	FDA
$\alpha$ - и $\beta$ -Адреноблокаторы	C	M, H-холиномиметики	
3 $\gamma$ -Адреномиметики		Миорелатсанты	
8-Оксихинолоны		M-холиноблокаторы	
Агонисты дофаминовых рецепторов		H $\gamma$ -гистаминоблокаторы	
Агонисты и антагонисты гонадотропинрилизинггормона		Наркотические анальгетики	B, C, D
Агонисты имидазолиновых рецепторов		Нейролептики	C, D
Активаторы калиевых каналов		НПВС	B, C, D
Аминогликозиды	D, C	Производные нитрофурана	B
Анаболические препараты		Простагландин E <sub>2</sub>	
Андрогены		Противоаллергические препараты	B, C
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	D, C	Противовирусные препараты	
Антиагреганты	C, D	Противомалярийные препараты	B, C
Антиандрогены		Противоопухолевые препараты	
Антибластомные		Противопаразитарные препараты	
Антикоагулянты	C	Противопаркинсонические препараты	C
Антисептики		Противорвотные препараты	B
Антитиреоидные средства	X	Противотуберкулезные препараты	C
Антихолинэстеразные средства		Рифамицины	C
Барбитураты	C	Симпатолитики	
Бензодиазепины	D	Слабительные препараты	



Блокаторы кальциевых каналов	С	Средства, тормозящие образование мочевых конкрементов	
Гастропротекторы		Стабилизаторы мембран тучных клеток	В
Гестагены	Д, Х	Стимуляторы центральных адренорецепторов	С
Гипогликемические синтетические средства		Сульфаниламиды	С
Гиполипидемические средства	С, Х	Тетрациклины	Д
Гистаминомиметики		Утеротонические средства	
Глюкокортикостероиды	С	Фибринолитики	
Иммунодепрессанты		Фторхинолоны	С
Ингибиторы АПФ	С, Д	Хинолины	С
Ингибиторы «протонной помпы»	В, С	Хлорамфениколы	С
Ингибиторы секреции пролактинна		Эстрогены	
Индукторы синтеза интерферонов			
Линкозамиды	В		



**Фармакологические группы ЛС, которые должны применяться при  
беременности с осторожностью**

<i>Группа</i>	<b>FDA</b>	<i>Группа</i>	<b>FDA</b>
Р-Адреномиметики	С	Местные анестетики	В, С
Антагонисты гепарина		Минеральные вещества	
Антиаритмические средства	С	Монобактамы	
Антидепрессанты	С	Муколитические, отхаркивающие средства	В
Водорастворимые и жирорастворимые витамины		Ненаркотические анальгетики	В
Гликопептиды		Нитраты и нитратоподобные препараты	
Глюкагон		Ноотропные препараты	
Гормоны щитовидной железы		Пенициллины	В
Диуретики	В, С, D	Препараты, активные в отношении ВИЧ	
Иммуноглобулины		Противогельминтные препараты	
Иммуностимулирующие средства		Противогрибковые препараты	В, С
Ингибиторы фибринолиза		Противокашлевые препараты	
Интерфероны		Противосудорожные препараты	
Карбапенемы		Стимуляторы лейко- и эритропоэза	
Макролиды	В, С	Транквилизаторы	



## Основные побочные действия лекарств у пожилых больных

Побочные действия	Лекарства, вызывающие побочные действия	Условия, способствующие и предупреждающие ПД
Сердечная недостаточность	ЛГ1 с отрицательным инотропным эффектом: блокаторы кальциевых каналов, антиаритмические, НПВС	Осторожно пожилым больным с риском систолической недостаточности левого желудочка, застойной сердечной недостаточностью
Артериальная гипертензия	НПВС	Применять НПВС очень осторожно
Ортостатическая гипотензия	Ганглиоблокаторы, гипотензивные, диуретики, нитраты, антипсихотические, противопаркинсонические, трициклические антидепрессанты	Необходимо измерять кровяное давление в положении лежа и стоя
Почечная недостаточность	Аминогликозиды, ингибиторы АПФ, НПВС	Контролировать функцию почек до начала и после лечения
Непроизвольное мочеиспускание	Сильные диуретики	Особенно у мужчин с ДГПЖ
Задержка мочеиспускания	Антихолинергические, симпатомиметики	Особенно у мужчин с ДГПЖ
Нарушения водного и электролитного обмена	Блокаторы кальциевых каналов, антидепрессанты, диуретики, ингибиторы АПФ, кортикостероиды, НПВС	Отеки возникают из-за простагландинблокирующего эффекта НПВС Гиперкалиемия чаще при приеме калийсберегающих диуретиков



Делирий	Ацикловир, преднизолон, дигоксин, антихолинергические, гипотензивные, НПВС, трициклические антидепрессанты, антигистаминные, противопаркинсонические, противоэпилептические, седативные, H <sub>2</sub> -гистаминоблокаторы	Чаще у лиц с болезнью Альцгеймера и при приеме липофильных НПВС. Необходим тщательный контроль лечения у пожилых больных
Ульцерогенность	НПВС, глюкокортикоиды	Риск ульцерогенности возрастает: при наличии в анамнезе заболеваний ЖКТ; при длительном применении глюкокортикоидов; больших доз или нескольких НПВС. Меньше при применении селективных ингибиторов ЦОГ-2. С профилактической целью ульцерогенного действия можно использовать мизопростол, омепразол, H <sub>2</sub> -блокаторы
Запор	Антихолинергические, блокаторы кальциевых каналов, препараты железа, опиоидные анальгетики (особенно кодеин), алюминийсодержащие антациды	Необходимо потребление большого количества воды и продуктов, содержащих волокна; физическая активность. Слабительные использовать короткими курсами. Прерывистое применение осмотических препаратов и препаратов на основе сенны
Поражения кожи и ее придатков	Сульфаниламиды, кумарины, изониазид, психотропные, гидралазин, прокаин, ибупрофен, клофибрат, противосудорожные	Назначать по строгим показаниям



## Фармакотерапевтические группы ЛС, вызывающие пороки развития плода

Препараты	Пороки развития
Р-Адреноблокаторы	Гипогликемия, гипотензия, брадикардия
Р-Адреномиметики	Нарушение углеводного обмена
Алкоголь	Избирательно поражает клетки гипоталамо-гипофизарной области. Тератогенное действие на плод до зачатия реализуется через изменения генетического аппарата половых клеток. Проникает через плацентарный барьер (эмбриофетотоксическое действие) и накапливается в тканях плода, содержащих фосфолипиды (головной мозг, печень, эритроциты). В результате развивается алкогольный синдром плода: психическая отсталость, пороки развития костно-мышечной, мочеполовой, сердечно-сосудистой систем, а также гипотрофия плода
Аминогликозиды	Ототоксическое и нефротоксическое действие, нарушения в строении костей скелета, «серый коллапс»
Амиодарон	Развития зоба у новорожденных *
Анаболические стероиды	Маскулинизация плода женского пола
Андрогены	Вирилизация, сращение половых губ, гипертрофия клитора
Анестетики	Не вынашивание беременности
Антагонисты кальция (ве- рапамил)	Порок сердца*



<p>Антибластомные препараты: Алкипирующие Винкристин, Винбластин Диэтилстильбэстрол</p> <p>Дактиномцин, даунорубицин Ангиметаболиты</p>	<p>Карликовость, микроцефалия, микрофтальмия, врожденная катаракта, расщепление твердого неба, недоразвитие гонад Нарушение окостенения, отсутствие почек, деформация лицевой части черепа, смерть плода Дефекты шейки матки и пениса, гипотрофия яичек, адено- карцинома влагалища, снижение фертильности у плода женского пола Аномалии развития плода Гибель и резорбция плода, стеноз легких. Дефекты развития ЦНС, органов зрения, гонад, неба, костного мозга, гидроцефалия. полидакталия</p>
<p>Антидепрессанты</p>	<p>Пороки конечностей, органов дыхания, сердца, неонаталь- ный дистресс- синдром. У новорожденных ацидоз, повы- шенная возбудимость, спазмы, судороги, тахикардия</p>
<p>Антикоагулянты непрямого действия</p>	<p>Седловидная деформация носа, геморрагический синдром, снижение уровня протромбина, аномалия глаз, атрофия зрительного нерва, деструкция эпифизов костей, умственная отсталость, гибель плода</p>
<p>Антигипотиреоидные препараты</p>	<p>Врожденный зоб, гипотиреозидизм, отставание в умственном развитии, ашиазия кожи</p>
<p>Антиэстрогены: тамоксифен, торемифен</p>	<p>Синдром Дауна Уродства многих органов плода. Необходимы методы контрацепции во время лечения и в течение 2 мес. после его прекращения</p>
<p>Барбитураты</p>	<p>Задержка внутриутробного развития, пороки сердца, ЦНС, гипоплазия конечностей, широко расставленные глаза, низко расположенные уши, куполообразное небо, редкие молочные зубы, не- онатальные кровотечения, аномалии половых ор- ганов, ногтей, депрессия</p>
<p>Витамины</p>	<p>Витамин А - пороки сердца, гидроцефалия, аномалии лицевых отделов черепа, конеч- стей, сердца и ЦНС, мочеполовой системы Витамин D - надклапанный стеноз аорты, за- держка психического развития новорожденных Витамин К гематологические нарушения</p>



Ганглиоблокаторы	Атония мочевого пузыря, непроходимость у новорожденного*
Глюкокортикоиды	Задержка внутриутробного развития плода, гипогликемия, умственная отсталость, расщепление твердого неба, гибель плода
Диуретики: тиазидные производные сульфонилмочевины Фуросемид	Тромбоцитопения, гемолиз эритроцитов, гипогликемия и гипокалиемия с алкалозом Гипогликемия (не принимать за 2-ое суток до родов) Нарушение слуха, агранулоцитоз, нарушение электролитного баланса
Закись азота	Гипоксия новорожденного
Иммунодепрессанты (азатиоприн)	Уродства многих органов плода, которые сохраняются до 3-х мес. у мужчин и до 12 мес. у женщин
Ингибиторы АПФ	Дефекты черепа. Летальность плода
Кортикостеронды	Расщелина неба
Лидокаин	Гипоксия, брадикардия, нарушение рефлексов
Метронидазол, триметоприм	Эмбриотоксическое действие
Наркотические анальгетики	Угнетение дыхательного центра. Расщепление неба, волчья пасть, синдром отмены, пороки сердца и ЦНС, абстинентный синдром у новорожденных
Ненаркотические анальгетики	Поражение почек, катаракта. Заращение ануса у плода, образование метгемоглобина, агранулоцитоз, появление пурпуры, полидактилия
Нейролептики (фенотиазины)	Пороки сердца, не вынашивание беременности. Гепато- и кардиотоксическое действие, экстрапирамидный синдром с гипертензией, усиленный опистотонус
НПВС: Индометацин Ацетилсалициловая кислота, вольтарен и др.	Сужение артериального протока, легочная гипертензия, замедление роста плода Вызывает лейкопению, анемию Пороки сердца, диафрагмальная грыжа, внутриутробная гипотрофия плода, внутричерепные кровоизлияния, перенашивание беременности
Окситоцин	Гипербилирубинемия
Пероральные антикоагулянты	Умственная отсталость
Пероральные гипогликемические препараты	Пороки скелета, сердца
Пероральные контрацептивы, применяемые при беременности	Пороки скелета и внутренних органов



Препараты железа	Врожденные аномалии, желудочно-кишечные расстройства у новорожденных
Противоаллергические	Угнетение дыхания, синдром отмены, дрожание, диарея
Противогистаминные препараты	Гиноплазия легких, почек, мочевого пузыря, дефекты стон, пороки сердца
Противогрибковые препараты	Множественные аномалии развития плода
Противомалярийные препараты	Глухота, умственная отсталость
Противосудорожные препараты (денакин, конвулекс)	Врожденное расщепление позвоночника, грыжа мозговых оболочек, аномалии сердца, сосудов, печени. Гепатотоксическое действие и кровотечения у новорожденных
Противотуберкулезные препараты	Энцефалопатия
Салицилаты	Желудочно-кишечные кровотечения, цефалогематомы, повышенная перинатальная смертность, легочная гипертензия у новорожденных
Слабительные препараты	Угнетение ЦНС и дыхания, гипоклексия, гипотония
Статины	Задержка развития плода
Стрептокиназа	Геморрагии у плода, преждевременная отслойка плаценты в первые 18 недель беременности
Сульфаниламидные препараты	Гипербилирубинемия, пороки нервной и сердечнососудистой систем
Сульфат магния	Угнетение дыхания и рефлексов, гипотензия
Тетрациклины	Замедление роста костей, гиноплазия, изменение цвета зубов, жировая дистрофия печени и извитых канальцев почек
Транквилизаторы	Пороки развития многих органов
Хлорамфеникол	Лейкопения, агранулоцитоз, гинопластическая анемия, у новорожденных синдром Рея (печеночная энцефалопатия), цианоз, острое поражение легких, гибель плода
Эстрогены	Пороки развития ЦНС, вирилизация, рак влагалища, псевдогермафродитизм у мальчиков, пороки сердца, сосудов и конечностей

Примечание \*- умеренное побочное действие



## Побочные действия в результате взаимодействия ЛС

Группа или препараты	Результаты взаимодействия
<b>СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ</b>	
<b>Антидепрессанты</b>	
Трициклические антидепрессанты	+Дизопирамид Повышение риска желудочковой аритмии
	+Прокаинамид Повышение риска желудочковой аритмии
	+Пропафенон Повышение риска желудочковой аритмии
	+Хинидин Повышение риска желудочковой аритмии
	+Фенотиазины Повышение риска желудочковой аритмии
<b>Ингибиторы МАО</b>	+Фенилпропаноламин Гипертензивный криз
	+Эфедрин Гипертензивный криз
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</b>	+Астемизол Повышение риска аритмии
	+Карбамазепин Антагонизм (снижение судорожного порога)
<b>Миорелаксанты центрального действия</b>	
<i>Баклофен</i>	+Дилтиазем Риск аритмии при одновременном и/в введении дилтиазема
	+Ибупрофен Снижение экскреции баклофена (повышение риска токсичности)
<b>Нейролептики</b>	+Дизопирамид Повышение риска желудочковой аритмии
<b>Фенотиазины</b>	+Прокаинамид Повышение риска желудочковой аритмии
	+Хинидин Повышение риска желудочковой аритмии
	+Леводопа Антагонизм



<i>Бенперидол или галоперидол</i>	+Амиодарон	Повышение риска желудочковой аритмии
	+Карбамазепин	Антагонизм (снижение судорожного порога)
<i>Дроперидол или клозапин</i>	+Фенитоин	Ускорение метаболизма клозапина (снижение его плазменных концентраций)
	+Карбамазепин	Антагонизм (снижение судорожного порога).
<i>Хлорпромазин</i>	+b-адреноблокаторов	Высокие дозы хлорпромазина проявляют антагонизм к гипотензивному действию b-адреноблокаторов
<b>Противоэпилептические</b>	+Галоперидол	Антагонизм с противосудорожным действием (снижение судорожного порога)
<b>Барбитураты</b>	+Антидепрессанты трициклические	Антагонизм с противосудорожным действием (снижение судорожного порога)
<b>Средства для наркоза</b>	+Антидепрессанты трициклические	Риск аритмии и повышенное гипотензивное действие
<b>Лития соли</b>	+Верапамил	Нейротоксичность может проявиться без повышения плазменных концентраций лития
	+Метоклопрамид	Повышение риска нейротоксичности
	+Карбамазепин	Нейротоксичность может проявиться без повышения плазменных концентраций лития



### СРЕДСТВА, ДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПЕРИФЕРИЧЕСКУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

<b>Местные анестетики</b>	+Антидепрессанты трициклические	Повышение риска аритмии и гипотензии
<b>Адреномиметики</b>		
<i>Фенилэфрин</i>	+Ингибиторы МАО	Риск гипертензивного криза
<i>Дофамин</i>	+Ингибиторы МАО	Риск гипертензивного криза
<i>Сальбутамол</i>	+Теофиллин	Повышение риска гипогликемии при назначении с высокими дозами сальбутамола
<b>Симптомиметики</b>		
<i>Фенилпропаноламин</i>	+Ингибиторы МАО	Риск гипертензивного криза
<b>М-холинномиметики</b>		
<i>Пилокарпин</i>	+ $\beta$ -адреноблокаторы	Возможно повышение риска аритмии
<b>Миорелаксанты периферического действия</b>		
<i>Векурония бромид</i>	+Дигоксин	Возникновение аритмии

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ СРЕДСТВА

<b>Антигипертензивные</b>		
<i>Гидралазин</i>	+ $\beta$ -адреноблокаторы	Антагонизм с гипотензивным действием
	+НПВС	Антагонизм с гипотензивным действием
<b><math>\beta</math>-адреноблокаторы</b>	+Амиодарон	Повышение риска брадикардии и АВ-блокады
	+Верапамил	Возможна выраженная гипотензия и сердечная недостаточность
	+Дилтиазем	Повышение риска брадикардии и АВ-блокады



	+Нифедипин	Возможна выраженная гипотензия и сердечная недостаточность
<b>Антиаритмические</b>		
<i>Соталол</i>	+Амиодарон	Повышения риска желудочковой аритмии
	+Фенотиазины	Повышения риска желудочковой аритмии
	+Прокаинамид	Суммация эффектов при сочетании с прокаинамидом (повышение риска желудочковой аритмии)
	+Астемизол	Повышение риска желудочковой аритмии при сочетании с астемизолом
	+Ко-тримоксазол	Повышение риска желудочковой аритмии
	+Хлорохин	Повышение риска желудочковой аритмии
	+Верапамил	Повышение риска брадикардии, АВ-блокады и кардиодепрессивного действия
	+Галоперидол	Повышение риска желудочковой аритмии при сочетании с галоперидолом
<i>Прокаинамид</i>	+Амиодарон	Повышение плазменных концентраций прокаинамида, повышение риска желудочковой аритмии. Усиление угнетающего действия на миокард
	+Соталол	Повышение риска желудочковой аритмии.
	+Астемизол	Повышение риска желудочковой аритмии.



	+Антидепрессанты трициклические	Повышение риска желудочковой аритмии
	+Каптоприл	Увеличение токсичности
<i>Пропафенон</i>	+Астемизол	Повышение риска желудочковой аритмии
	+Терфенадин	Повышение риска желудочковой аритмии
<i>Хинидин</i>	+Амиодарон	Повышение плазменных концентраций хинидина. Повышение риска желудочковой аритмии.
	+Соталол	Повышение риска желудочковой аритмии.
	+Астемизол	Повышение риска желудочковой аритмии.
<b>Блокаторы кальциевых каналов</b>	+Дизопирамид	Повышение риска кардиодепрессивного действия и асистолии
	+Дигоксин	Повышение плазменных концентраций дигоксина
<i>Дигоксин</i>	+b-адреноблокаторы	Повышение риска брадикардии и AV-блокады
<i>Нифедипин</i>	+b-адреноблокаторы	Возможны выраженная гипотензия и сердечная недостаточность
<b>Ингибиторы АПФ</b>	+Кеторолак	Антагонизм с гипотензивным действием и повышение риска почечной недостаточности
<i>Каптоприл</i>	+Прокаинамид	Прокаинамид увеличивает риск токсичности, особенно при почечной недостаточности
<b>Нитраты</b>		
<i>Нитроглицерин</i>	+Атропин	Ослабление действия сублингвальных форм нитроглицерина
<b>Сердечные гликозиды</b>	+b-адреноблокаторы	Повышение возможности AV-блокады и брадикардии



	+НПВС	Обострение сердечной недостаточности
	+Амфотерицин	Повышение токсичности при возникновении гипокалемии
<i>Дигитоксин</i>	+Верапамил	Повышение плазменных концентраций дигоксина. Повышение возможности АВ-блокады.
<b>Диуретики</b>	+Соталол	Усиление гипотензивного действия. Гипокалиемия повышает риск желудочковой аритмии
	+Амиодарон	Если возникает гипокалиемия, усиливается токсическое действие на сердце амиодарона
	+Астемизол	Повышение риска желудочковой аритмии при гипокалемии
	+Эстрогены	Антагонизм с диуретическим действием
	+Индометацин	Антагонизм с диуретическим действием
	+Кеторолак	Антагонизм с диуретическим действием
	+Цисплатин	Повышение риска нефротоксичности и ототоксичности цисплатина
<b>Калийсберегающие</b>	+Индометацин	Повышение риска гиперкалиемии
<b>СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА КРОВЬ</b>		
<b>Антикоагулянты</b>		
<i>Гепарин</i>	+Дипиридамол	Усиление антикоагулянтного действия
	+Ацетилсалициловая кислота	Усиление антикоагулянтного действия



<b>Кумарины</b>		
	+Дипиридабол	Усиление антикоагулянтного действия (риск кровотечений)
	+Амниодарон	Усиление антикоагулянтного действия
	+Пропафенон	Усиление антикоагулянтного действия
	+Эритромицин	Усиление антикоагулянтного действия
	+Ацетилсалициловая кислота	Усиление антикоагулянтного действия (риск кровотечений)
	+Диклофенак	Повышение риска кровотечений при сочетании с парентеральным введением диклофенака
	+Ибупрофен	Антикоагулянтное действие значительно усиливается ибупрофеном.
	+Пироксикам	Антикоагулянтное действие значительно усиливается пироксикамом.
	+Фенилбутазон	Антикоагулянтное действие значительно усиливается фенилбутазоном.
	+Сульфаниламочевинные производные	Возможно усиление гипогликемического действия производных сульфаниламочевинны
<b>Антиагреганты</b>		
<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	+Анальгетики	Усиление побочных эффектов
	+Антикоагулянты	Повышение риска кровотечения



	+Глюкокортикоиды	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и ulcerогенного действия
<b>СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИММУННУЮ СИСТЕМУ</b>		
<b>Антигистаминные</b>		
<i>Астемизол</i>	+Соталол	Повышение риска желудочковой аритмии
	+Амиодарон	Повышение риска желудочковой аритмии.
	+Дизопирамид	Повышение риска желудочковой аритмии.
	+Прокаинамид	Повышение риска желудочковой аритмии.
	+Антидепрессанты трициклические	Повышение риска желудочковой аритмии.
	+Эритромицин	Угнетение метаболизма астемизола. из-за риска опасных аритмий
	+Клотримазол	Возможно угнетение метаболизма астемизола. – описано токенческое влияние на сердце
<i>Терфенадин</i>	+Кетоконазол	Угнетение метаболизма терфенадина. – описано токенческое влияние на сердце
<b>Иммунодепрессанты</b>		
<i>Циклоспорин</i>	+Доксорубин	Риск нефротоксичности
	+Доксициклин	Повышение плазменных концентраций циклоспорина
	+Сульфадимезин	Повышение риска нефротоксичности
	+Триметоприм	Повышение риска нефротоксичности



<b>СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЙ ТРАКТ</b>		
<b>Гистаминовые H<sub>2</sub>-антагонисты</b>		
<i>Ранитидин или фамотидин или циметидин</i>	+Эритромицин	Повышение плазменных концентраций эритромицина (повышение риска токсичности, включая глухоту)
<b>Ингибиторы протонного насоса</b>		
<i>Омепразол</i>	+Диазепам	Омепразол ингибирует метаболизм диазепама (возможно усиление действия)
<b>ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА</b>	+b-адреноблокаторы	Усиление гипогликемического действия (маскируются симптомы, например тремор)
<b>ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ СРЕДСТВА</b>		
<b>Алкалоиды</b>		
<i>Винкристин</i>	+Итраконазол	Угнетение метаболизма винкристина (повышения риска токсичности)
<i>Доксорубицин</i>	+Циклоспорин	Повышение риска нефротоксичности
<i>Мелфалан</i>	+Циклоспорин	Повышение риска нефротоксичности
<i>Цисплатин</i>	+Аминогликозиды	Повышение риска нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидов



	+Капреомицин	Повышение риска нефротоксичности и ототоксичности аминогликозидов
<i>Меркаптопурин</i>	+Аллопуринол	Усиление действия меркаптопурина (повышается его токсичность, необходимо снижение дозы)
<i>Метотрексат</i>	+Пенициллины	Снижение экскреции метотрексата (повышение риска токсичности)
	+Циклоспорин	Повышение токсичности
	+Ацетилсалициловая кислота	Снижение экскреции метотрексата (риск токсичности)
	+НПВС	Снижение экскреции метотрексата (риск токсичности)
<b>АНАЛЬГЕТИКИ И АНТИПИРЕТИКИ</b>		
<b>Анальгетики</b>	+Ацетилсалициловая кислота	Усиление побочных эффектов.
	+Адреналин (норадреналин)	Увеличение продолжительности анестезии
<i>Парацетамол</i>	+Метоклопрамид	Повышение абсорбции парацетамола (усиление действия)
<i>Анальгетики пирозолоновые</i>	+Клозапин	Несовместимость
<b>НПВС</b>	+Глюкокортикоиды	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и язвообразования
	+Циклоспорин	Повышение риска нефротоксичности



	+Ингибиторы АПФ	Антагонизм с гипотензивным действием и повышение риска почечной недостаточности
	+НПВС	Усиление побочных эффектов
	+Сердечные гликозиды	НПВС могут обострять сердечную недостаточность
<i>Ацетилсалициловая кислота</i>	+Глюкокортикоиды	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и язвенного действия
	+Анальгетики	Усиление побочных эффектов
	+Метотрексат	Снижение экскреции и повышение токсичности метотрексата
<i>Диклофенак</i>	+Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия
	+Гепарин	Повышение риска кровотечений при сочетании парентерального диклофенака со всеми антикоагулянтами (включая малые дозы)
	+Циклоспорин	Риск нефротоксичности, повышение плазменных концентраций диклофенака
<i>Ибупрофен</i>	+Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия
<i>Индометацин</i>	+Амикацин	Возможно повышение плазменных концентраций амикацина у новорожденных
<i>Напроксен</i>	+Литий	Снижение экскреции лития (риск токсичности)



<i>Пироксикам</i>	+Фениндион	Возможно усиление антикоагулянтного действия
	+Ритонавир	Повышение плазменных концентраций пироксикама (риск токсичности).
<i>Фенилбутазон</i>	+Фениндион	Антикоагулянтное действие фениндиона, усиливается фенилбутазоном
	+Мизопростол	Повышение риска токсического влияния на ЦНС
	+Сульфаниламочевины производные	Усиление действия сульфаниламочевины

**АНТИМИКРОБНЫЕ СРЕДСТВА**

<b>Антибиотики</b>		
<i>Ванкомицин</i>	+Аминогликозиды	Повышение риска нефротоксичности и ототоксичности ванкомицина
	+Диуретики петлевые	Повышение ототоксичности ванкомицина
	+Капреомицин	Повышение риска нефротоксичности и ототоксичности ванкомицина
<b>Аминогликозиды</b>	+Ванкомицин	Повышение риска нефротоксичности и ототоксичности ванкомицина
	+Диуретики петлевые	Повышение ототоксичности аминогликозидов
	+Циклоспорин	Повышение нефротоксичности



	+Амфотерицин	Повышение нефротоксичности
	+Цисплатин	Повышение нефротоксичности
<i>Гентамицин</i>	+Ацетилсалициловая кислота	Ацетилсалициловая кислота усиливает антикоагулянтное действие
	+Диклофенак	Повышение риска кровотечений при парентеральном введении диклофенака
	+Индометацин	Повышение плазменных концентраций гентамицина у новорожденных
	+Кеторолак	Повышение риска кровотечений
<i>Эритромицин</i>	+Теofilлин	Угнетение метаболизма теофиллина (повышение его плазменных концентраций)
	+Амиодарон	Повышение риска желудочковой
	+Кумарины	Усиление антикоагулянтного действия
	+Циметидин	Повышение плазменных концентраций эритромицина (повышение риска токсичности, включая глухоту)
		Повышение риска нефротоксического действия
	+Полимиксин-В	Повышение риска нефротоксичности и нервно-мышечной блокады
	+Фуросемид	Нефротоксичность, ототоксичность



	+Средства для наркоза, наркотические анальгетики	Усиление нервно-мышечной блокады, повышение риска угнетения и остановки дыхания
<b>Пенициллины</b>	+Антикоагулянты	Повышение риска кровотечения
	+НПВС	Повышение риска кровотечения
	+Тромболитические средства	Повышение риска кровотечения
	+Ингибиторы АПФ	Гиперкалиемия (при использовании калиевой соли бензилпенициллина)
	+Препараты калия	Гиперкалиемия (при использовании калиевой соли бензилпенициллина)
	+Сульфаниламиды	Ослабление действия пенициллина
	+Метотрексат	Снижение экскреции метотрексата (повышение риска токсичности)
<b>Тетрациклины</b>	+Кумарины	Возможно усиление антикоагулянтного действия
<b>Хинолоны и фторхинолоны</b>	+Амиодарон	Повышение риска аритмии
	+Прокаинамид	Повышение риска аритмии
	+Хинидин	Повышение риска аритмии
	+Циклоспорин	Повышение риска нефротоксичности
	+НПВС	Возможно повышение риска судорог. Повышение риска возбуждения ЦНС или развития судорог
<b>Цефалоспорины</b>	+НПВС	Повышение риска кровотечения
	+Антикоагулянты	Повышение риска кровотечения



	+Аминогликозиды	Повышение риска нефротического действия
<b>Нитромидазолы</b>	+Кумарины	Усиление антикоагулянтного действия
<i>Метронидазол</i>	+Фторурацил	Угнетение метаболизма фторурацила (повышение его токсичности)
<b>Ко-тримоксазол и сульфаниламиды</b>		
<i>Ко-тримаказол</i>	+Амиодарон	Повышение риска желудочковой аритмии.
<i>Триметоприм</i>	+Циклоспорин	Повышение риска нефротоксичности
<i>Сульфадиазин</i>	+Циклоспорин	Повышение риска нефротоксичности. Снижение плазменных концентраций циклоспорина при в/в введении циклоспорина
<i>Сульфадимизин</i>	+Циклоспорин	Повышение риска нефротоксичности
	+Метотрексат	Усиление токсического действия метотрексата
<b>Противопрозоидные</b>		
<i>Гидроксихлорохин</i>	+Антиаритмические	Повышение риска желудочковой аритмии
	+Циклоспорин	Повышение плазменных концентраций циклоспорина (риск токсичности)
<i>Примахин</i>	+Мепакрин	Повышение плазменных концентраций примахина (риск токсичности)
<i>Хинин</i>	+Амиодарон	Повышение риска желудочковой аритмии.



	+Астемизол	Повышение риска желудочковой аритмии.
<b>Противотуберкулезные</b>		
<i>Изониазид</i>	+Циклосерин	Повышение риска токсического действия на ЦНС
	+Карбамазепин	Угнетение метаболизма карбамазепина (усиление его действия), повышение гепатотоксичности изониазида
	+Изофлуран	Гепатотоксичность, по-видимому, потенцируется изофлураном
	+НПВС	Острый гепатит
	+Метилдопа + диклофенак	Хронический гепатит
<i>Капреомицин</i>	+Ванкомицин	Повышение роста нефротоксичности и ототоксичности капреомицина
	+Цисплатин	Повышение роста нефротоксичности и ототоксичности капреомицина
<i>Циклосерин</i>	+Изониазид	Повышения риска токсического действия на ЦНС
	+Фенигонн	Повышение плазменных концентраций фенигонна (риск токсичности)
<b>ПРОТИВОГРИБКОВЫЕ СРЕДСТВА</b>		
<i>Амфотерицин</i>	+Циклоспорин	Повышение риска нефротоксичности



	+Сердечные гликозиды	Повышение угрозы токсичности при возникновении гипокалиемии
<i>Кетоконазол</i>	+Астемизол	Угнетение метаболизма астемизола. , описано токсическое влияние на сердце
<i>Клотримизол</i>	+Астемизол	Угнетение метаболизма астемизола. , описано токсическое влияние на сердце
<b>Триазолы</b>	+Астемизол	Угнетение метаболизма астемизола. , описано токсическое влияние на сердце
<i>Итраконазол</i>	+Винкристин	Может угнетаться метаболизм винкристина (повышается риск нейротоксичности)
<b>ГОРМОНЫ И ИХ АНАЛОГИ</b>		
<b>Глюкокортикоиды</b>		
<i>Нондролон</i>	+НПВС	Повышение риска желудочно-кишечных кровотечений и язвострогенного действия
	+Иммунодепрессанты	Резкое ослабление иммунитета
<b>Гормоны гипоталамуса и гипофиза</b>		
<i>Окситоцин</i>	+Адреномиметики	Усиление вазопрессорного действия вазоконстрикторных адреномиметиков
	+Простагландины	Усиление стимулирующего влияния на матку



	+Средства для наркоза	Ослабление действия окситоцина (повышение гипотензивного действия и риска аритмии)
<b>ИНТЕРМЕДИАНТЫ</b>		
<b>Аденозинергические</b>		
<i>Аминофиллин</i>	+Пропафенон	Повышение плазменных концентраций теофиллина
<i>Теофиллин</i>	+Изонназид	Повышение плазменных концентраций теофиллина (повышение риска судорог)
	+Галотан	Повышение риска аритмии при назначении галотана
<b>Дофаминомиметики (противопаркинсонические)</b>		
<i>Бромкриптин</i>	+Эритромицин	Повышение плазменных концентраций бромкриптина и повышение риска токсичности
	+Фенилпропаноламин	Повышение риска токсичности бромкриптина
<i>Леводопа</i>	+Моклобемид	Гипертензивный криз при сочетании с ингибиторами МАО (включая моклобемид)
<i>Пентоксифиллин</i>	+Кеторолак	Повышение риска кровотечений, вызываемых кеторолаком.
<b>ВИТАМИНЫ, МИКРО- И МАКРОЭЛЕМЕНТЫ</b>		
<b>Витамины</b>		
<i>Никотиновая кислота</i>	+Статины	Повышение риска миопатии



<b>Ретиноиды</b>	+Метотрексат	Повышение плазменных концентраций метотрексата. Риск гепатотоксичности
<i>Тиамин</i>	Цианокобаламин	Усиление аллергических реакций тиамина
<b>Макро- и микроэлементы</b>		
<i>Железа препараты</i>	+Цинка препараты	Снижение абсорбции перорального железа и абсорбции препаратов цинка
<i>Кальция соли</i>	+Сердечные гликозиды	Высокие дозы кальция в/в могут спровоцировать аритмии
<i>Магния соли</i>	+Миорелаксанты антидеполяризующие	Усиление действия антидеполяризующих миорелаксантов парентеральными солями магния
<b>РАЗНЫЕ</b>		
<b>Противоподагрические</b>		
<i>Аллопуринол</i>	+Азиотропин	Усиление действия азиотропина с повышением токсичности
	+Циклоспорин	Повышение плазменных концентраций циклоспорина (риск нефротоксичности)
	+Каптоприл	Повышение риска токсичности при сочетании с каптоприлом, особенно при почечной недостаточности



	+Меркаптопурин	Усиление действия меркаптопурина с повышением токсичности (снизить его дозу)
<i>Колхицин</i>	+Циклоспорин	Повышение риска нефротоксичности (повышение плазменных концентраций циклоспорина)
<b>Антиалкогольные</b>		
<i>Дисульфирам</i>	+Теофиллин	Угнетение метаболизма (повышение риска токсичности)
	+Темазепам	Угнетение метаболизма бензодиазепинов с повышением седативного действия (описано токсическое действие темазепама)
	+Метронидазол	Психотические реакции
	+Фенитоин	Угнетение метаболизма фенитоина (повышение риска токсичности)



А.Н.Юнусходжаев, Б.Ш.Шаисламов, М.И.Алиходжаева

# ОСЛОЖНЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ

Ташкент - «Fan va texnologiya» - 2014

Редактор:	Г. Шахамидова
Тех. редактор:	М. Холмухамедов
Художник:	Д. Азизов
Корректор:	Н. Хасанова
Компьютерная вёрстка:	Ш. Миркосимова

E-mail: [tipografiyasnt@mail.ru](mailto:tipografiyasnt@mail.ru) Тел: 245-57-63, 245-61-61.

Изд.лиц. АIN<sup>№</sup>149, 14.08.09. Разрешено в печать 21.10.2014.

Формат 100x70<sup>1</sup>/16. Гарнитура «Times New Roman». Офсетная  
печать. Усл.печ.л. 44,0. Изд. печ.л. 44,5.

Тираж 1000. Заказ №13.

Опечатано в типографии  
ООО «Professional Solution»  
Республика Узбекистан, г. Ташкент,  
Чиланзарский р-н, ул. Алмазарская 8/1  
Лицензия № 10-3236.  
Тел: 245-13-10 факс:245-70-86  
[profi.color@mail.ru](mailto:profi.color@mail.ru)



