

**ПРИОРИТЕТНЫЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ПРОЕКТ «ОБРАЗОВАНИЕ»
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ**

**В.К. ЛЕПАХИН, А.В. АСТАХОВА
Е.А. УШКАЛОВА, Т.С. ИЛЛАРИОНОВА
С.Б. ФИТИЛЕВ, И.И. ШКРЕБНЕВА**

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ИЗУЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ
ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ**

Учебное пособие

**Москва
2008**

Введение

Безопасность больных - глобальная проблема

Успехи современной медицины во многом связаны с разработкой и внедрением в практику новых высоко эффективных лекарственных препаратов. Вместе с тем новые лекарственные средства (ЛС), обладая мощной биологической активностью и выраженной терапевтической [эффективностью](#), несут в себе потенциальную опасность для больного и могут вызывать тяжёлые осложнения, иногда приводящие к инвалидизации или даже смерти. Недаром первый председатель Комитета по безопасности лекарств Великобритании сэр Деррик Данлоп сравнил современные лекарства с атомной энергией, способной принести как огромную пользу, так и огромный вред. Вот почему для проведения эффективной и безопасной фармакотерапии необходимо знать не только положительные стороны медикаментов, но и возможные неблагоприятные последствия лекарственной терапии.

Результаты [фармакоэпидемиологических исследований](#), проведенных за последние годы, выявили огромный масштаб проблемы и позволяют говорить о том, что недооценка и запоздалое её решение чреваты развитием самых серьезных последствий.

Об огромном масштабе проблемы лекарственных осложнений свидетельствуют опубликованные в научной литературе статистические данные. Установлено, что в среднем неблагоприятные побочные реакции (НПР) возникают у 10-20% госпитализированных больных, в развивающихся странах этот показатель составляет 30-40%. Больные, поступающие в стационары в связи с возникшими НПР, составляют 2,5-28% от общего числа госпитализированных пациентов. Только в США вследствие развития НПР ежегодно госпитализируется от 3,5 до 8,8 млн. человек; от осложнений, связанных с применением ЛС, ежегодно погибает 200 тыс. человек. Экономические затраты, связанные с устранением последствий предотвратимых НПР только у амбулаторных больных, составляют в США 177,4 млрд. долларов в год.

Эти данные убедительно свидетельствуют о важности проблемы НПР на ЛС, решение которой становится одной из актуальнейших задач органов здравоохранения во всем мире.

Смертность в результате НПР вышла на четвертое место после смертности от сердечнососудистых, онкологических заболеваний и травм.

НПР стали не только серьёзной медицинской, социальной, но также и экономической проблемой. Затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют в США около 76,6 млрд. долларов в год. По данным другого исследования, 1/7 от всех госпитальных койкодней приходится на долю больных с НПР, что сопряжено с финансовыми расходами, равными приблизительно 3 млрд. долларов в год.

Учитывая важность и масштаб проблемы лекарственных осложнений, во многих странах были приняты специальные законы о лекарственных средствах, которые, в частности, обязывают медицинских и фармацевтических работников, а также производителей лекарств сообщать в соответствующие государственные службы здравоохранения о выявленных и подозреваемых случаях неблагоприятных побочных действий лекарств.

С целью организации и проведения работы по контролю безопасности лекарств во многих странах стали создаваться специальные службы фармакологического надзора, включающие в себя национальные и региональные центры по изучению неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства. Основным звеном всех систем контроля безопасности лекарств являются медицинские и фармацевтические работники практического здравоохранения. Для того, чтобы эффективно участвовать в работе по контролю НПР, а также профилактике их возникновения специалисты должны хорошо представлять себе не только масштаб проблемы, но и иметь представление о методах выявления и оценки НПР, а также знать и помнить о возможности возникновения НПР на применяемые ими лекарственные препараты.

Основной задачей данного учебника является предоставление современной информации о проблемах безопасности лекарств и осложнениях лекарственной терапии, о путях их решения и профилактики, о задачах службы контроля безопасности лекарств ([фармаконадзора](#)) как специалистам, работающим в этой области, так и (что еще более важно) будущим медицинским работникам и широкому кругу работников практического здравоохранения.

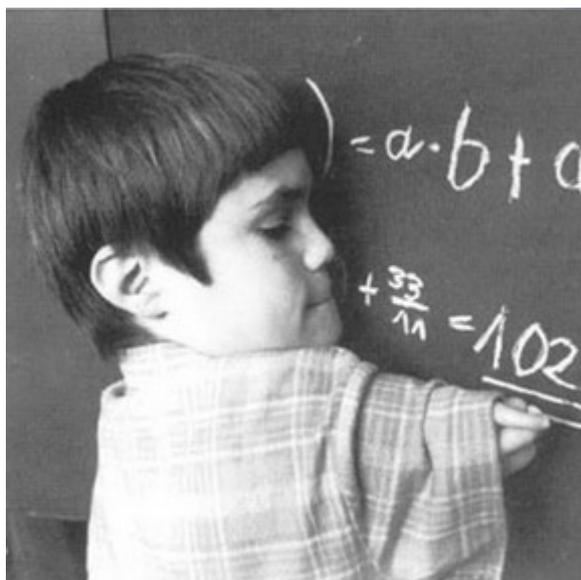
Глава 1. Общие вопросы безопасности лекарств

- 1.1. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств (фармаконадзор)
- 1.2. Основные этапы исследования безопасности лекарств
 - 1.2.1. Доклинические (экспериментальные) исследования: возможности и ограничения
 - 1.2.2. Клинические испытания – первые представления о безопасности нового препарата для человека
 - 1.2.3. Изучение безопасности лекарств после их внедрения в широкую медицинскую практику
- 1.3. Организация систем контроля безопасности лекарств (фармаконадзора) в разных странах
- 1.4. Международное сотрудничество в области контроля и безопасности лекарственных средств
- 1.5. Контроль безопасности лекарств в России
- 1.6. Основные задачи фармаконадзора
- 1.7. Медицинские ошибки
 - 1.7.1. Определение и эпидемиология
 - 1.7.2. Наиболее распространенные ошибки при применении ЛС в клинической практике
 - 1.7.3. Препараты и лекарственные формы, при применении которых чаще всего регистрируются ошибки
 - 1.7.4. “Виновники” и причины ошибок
 - 1.7.5. Последствия ошибок
 - 1.7.6. Меры, направленные на предотвращение ошибок
- 1.8. Факторы, способствующие росту числа НПР
 - 1.8.1. Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств
 - 1.8.2. Самолечение и реклама лекарств
 - 1.8.3. Воспроизведенные (генерические) препараты
 - 1.8.4. Биологически активные добавки (БАД)
 - 1.8.5. Фальсифицированные лекарства

1.1. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств (фармаконадзор)

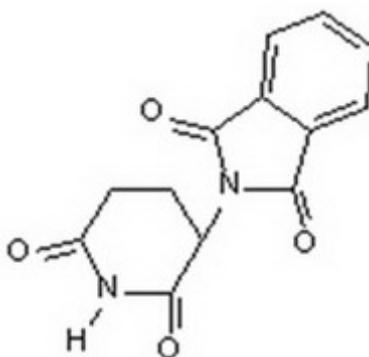
Неблагоприятные побочные реакции (НПР) лекарств являются, как правило, следствием их фармакологического действия или необычной реакции организма больного на лекарственное вещество. Первое объясняется тем, что не существует препаратов с абсолютным избирательным действием и, попадая в организм человека, лекарственное вещество оказывает влияние не только на больной орган или патологический процесс, но одновременно действует и на другие органы и ткани, вызывая те или иные изменения в них. Эти изменения могут приводить как к незначительным функциональным нарушениям, так и к весьма серьёзным осложнениям и даже к летальным исходам.

“Талидомидовая трагедия” – наиболее известный пример серьёзного [непредвиденного неблагоприятного действия](#) нового лекарственного препарата на плод, следствием чего явилось появление более 10 тыс. новорожденных с врожденными аномалиями (Рисунок 1).



[Рисунок 1](#) . Талидомидовая трагедия

Препарат талидомид, разрешённый для применения в 1956 г. в Западной Германии под названием контерган и в 1958 г. – в Великобритании под названием дистал, был рекомендован беременным женщинам в качестве безопасного снотворного, успокаивающего, противорвотного средства (Рисунок 2). Он входил в состав многих комбинированных препаратов, рекомендуемых для снятия боли при кашле и для лечения бессонницы.



[Рисунок 2](#) . Структура талидомида

Специалисты обратили внимание на увеличение числа новорожденных с отсутствующими или укороченными конечностями (фокомелия и микромелия) (Рисунок 3). Врачи не могли понять причину необычных врожденных аномалий конечностей у этих детей и связывали это явление в основном с возможной перенесенной беременными женщинами вирусной инфекцией. Доктор Ленц был первым, кто на состоявшейся в Дюссельдорфе в 1961 г. конференции по педиатрии предположил, что причиной аномалии является лекарственный препарат контерган или талидомид.



Рисунок 3. Фокомелия и микромелия у новорожденных, вызываемые талидомидом во время беременности

В Западной Германии провели специальное исследование в 10 акушерских клиниках, и в результате было обнаружено, что за десятилетний период до внедрения талидомида в медицинскую практику (1949-1959 гг.) не было зарегистрировано ни одного случая фокомелии и микромелии у новорожденных. Но уже в 1959 г. выявили 10 таких случаев, в 1960 г. – 26 случаев, в 1961 г. – 477 случаев.

В другом исследовании установили, что из 46 женщин, у которых родились дети с подобными врожденными уродствами, 41 принимала в период беременности талидомид. В контрольной группе у 300 беременных, не принимавших препарат, родились нормальные дети. В дополнительных экспериментальных условиях на некоторых видах животных также удалось подтвердить, что этот препарат обладает тератогенными эффектами и вызывает характерные аномалии развития конечностей у плода. В результате полученных данных талидомид был запрещён для применения в медицинской практике и изъят с фармацевтического рынка в ноябре 1961 г.

Впоследствии было установлено, что в Западной Европе в общей сложности родилось более 10 тыс. детей с деформациями конечностей и другими дефектами в результате применения беременными женщинами талидомида. Большая часть таких случаев приходилась на Германию. В Великобритании таких детей насчитывалось около 500.

В истории медицины имеется большое число примеров тяжёлых осложнений лекарственной терапии, включая летальные исходы (таблица 1).

Таблица 1

Некоторые примеры серьёзных, частых или неожиданных НПР на лекарственные средства за последние 100 лет

Год	Наименование лекарства	Побочные эффекты
880	Хлороформ	Остановка сердца
1923	Цинкофен	Гепатит
1925	Соединения висмута	Синдром Николау
1933	Аминофеназон (амидопирин) и пирамидон	Агранулоцитоз
1938	Сульфаниламид (в	Отравления с

	диэтиленгликоле)	летальным исходом
1942	Соединения висмута	Гепатит, недостаточность почек
1946	Стрептомицин	Глухота
1950	Диоксид тория	Злокачественные новообразования
1952	Хлорамфеникол	Апластическая анемия
1953	Фенацетин	Нефропатия
1954	Сталинол	Отравления с летальным исходом
1958	Изониазид	Гепатит
1961	Талидомид	Фокомелия (рис. 3)
1962	Прокаинамид	Системная красная волчанка
1963	Препараты, содержащие мышьяк	Канцерогенные эффекты (кожа,лёгкие)
1963	Соли золота	Дискразии крови
1963	Хлорохин	Ретинопатии
1964	Фенилбутазон и родственные соединения	Апластическая амнезия,агранулоцитоз
1964	Аспирин и другие НПВС	Язвы ЖКТ и кровотечения
1964	Антитиреоидные препараты	Агранулоцитоз
1964	Сульфонамиды	Агранулоцитоз
1964	Резерпин	Депрессия
1964	Ингибиторы MAO (тратранилципронил)	Гипертензивные кризы (взаимодействие с лекарствами и пищей)

1965	Барбитураты	Привыкание
1966	Оральные контрацептивные средства	Тромбоэмболии
1966	Метилдофа	Гемолитическая анемия
1967	Ингаляционные симпатомиметики	Увеличение смертности у астматиков
1968	Ртутные диуретики	Нефротический синдром
1969	Аминорекс	Лёгочная гипертензия
1970	Клиохинол	Миело-оптическая нейропатия
1970	Нитрофурантоин	Полинейропатия, пневмония
1970	Фенацетин	Карцинома почек
1971	Изониазид (рифампицин)	Поражения печени
1972	Диэтилстилбестрол	Карцинома влагалища, урогенитальные врождённые аномалии
1972	Соединения висмута	Энцефалопатия
1972	Эритромицин (эстаолат)	Холестатический гепатит
1973	Амиодарон	Гипо- и гипертиреоз
1973	Нейролептики	Тардивная дискинезия
1973	Ко-тримоксазол	Синдром Стивена-Джонсона и другие серьезные реакции гиперчувствительности (рис. 4)
1974	Практолол	Склерозирующий перитонит (глазо-слизисто-кожный)

		синдром)
1974	Клиндамицин	Псевдомембранозный колит
1974	Пергексиллин	Гепатит
1975	Клозапин	Агранулоцитоз
1976	Глафенин	Анафилактический шок
1977	Вакцина против гриппа	Полирадикулоневрит
1978	Пергексиллин	Полинейропатия, гепатит
1979	Триазолам	Психоз, аномалии поведения, антероградная амнезия
1980	Тиениловая кислота	Поражение печени и почек
1981	Тиклопидин	Агранулоцитоз
1981	Пенициламин	Индукция аутоиммунных заболеваний
1981	Фенфлюрамин	Лёгочная гипертензия
1982	Кетоконазол	Гепатит
1982	Беноксапрофен	Фотодерматит
1982	Фенилпропаноламин	Гипертензия
1983	Зимелдин	Полирадикулоневрит
1983	Осмосин (индометацин)	Язвы кишечника
1983	Зомепирак	Анафилактический шок
1984	Вальпроат натрия	Тератогенные эффекты Спина бифида

1985	Цианиданол	Гепатит, гемолиз
1985	Миансерин	Агранулоцитоз
1985	Изоксикам	Токсический эпидермальный некролиз (рис. 5, 6, 7)
1986	Номифензин	Лихорадка, гепатит, гемолитическая анемия
1986	Пириметамин, сульфадоксин	Синдром Стивена-Джонсона
1986	Альметрин	Полинейропатия
1986	Супрофен	Синдром почечных болей
1986	Офлоксацин	Психоз
1988	Пропанидин (сомбревин)	Анафилактический шок
1988	Динопростон	Разрывы матки
1988	Гризеофульвин	Тератогенные, мутагенные и канцерогенные эффекты
1988	Цефтриаксон	Камни желчных путей
1989	Бета-адреномиметики ингаляционные	Увеличение смертности астматиков
1990	Витамин А	Тератогенные эффекты
1990	Аспирин	Синдром Рейя
1990	Пирпрофен	Гепатит
1991	Дефероксамин	Оппортунистические инфекции (перснии, мукомикозы)
1991	Фенфлюрамин (пондеракс)	Лёгочная гипертензия,

	дексфенфлюрамин (адифакс, изолипан)	поражения клапанов сердца
1993	Пипольфен	Синдром остановки дыхания у детей
1993	Ретиноиды (изотретиноин роакутан), этретинат (тигазон), третиноин, ацитретин (неотигазон)	Тератогенные эффекты (врождённые уродства у плода)
1994	Интерферон-альфа	Пневмония, суициды
1994	Тамоксифена цитрат	Канцерогенные эффекты
1994	Фторхинолоны(перфоксацин)	Тендиниты(разрывы ахилова сухожилия)
1995	Лизиноприл	Апластическая анемия
1995	Тиaproфеновая кислота	Цистит
1995	Фелбамат	Апластическая анемия
1996	Мефлохин	Побочные эффекты со стороны ЦНС
1997	Индинавир	Гемолитическая анемия

На следующих рисунках представлены клинические проявления серьезных НПР аллергического генеза.



[Рисунок 4.](#) Папулы, характерные для поражения кожи при синдроме гиперчувствительности к ароматическим противосудорожным средствам.



[Рисунок 5.](#) Токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла)



[Рисунок 6.](#) Некроз кожи при токсическом эпидермальном некролизе.



[Рисунок 7.](#) Язвы и эритема слизистой полости рта и губ при токсическом эпидермальном некролизе.

Приведённые данные свидетельствуют о необходимости изучения не только фармакологической активности, но и тщательного исследования переносимости каждого нового фармакологического средства. С этой целью должно проводиться всестороннее изучение его влияния на функцию всех жизненно важных органов и тканей. В настоящее время во всех развитых странах законодательно приняты и утверждены требования к экспериментальным и [клиническим и послерегистрационным исследованиям](#) новых фармакологических средств. При этом особое внимание уделяется изучению их безопасности.

1.2. Основные этапы исследования безопасности лекарств

Исследование безопасности новых фармакологических средств можно подразделить на три основных этапа:

1. доклинические (экспериментальные) исследования,
2. [клинические исследования](#),
3. послерегистрационные исследования.

Каждый этап является чрезвычайно важным и необходимым для решения вопроса о возможности продолжения исследования нового препарата и его применения в медицинской практике.

1.2.1. Доклинические (экспериментальные) исследования: возможности и ограничения

При доклинических исследованиях в экспериментах на разных видах животных изучают острую и хроническую [токсичность](#), а также специфические виды токсичности ([канцерогенность](#), [мутагенность](#), эмбриотоксическое действие и [тератогенность](#)) нового фармакологического средства.

При экспериментальном токсикологическом исследовании выявляют степень безопасности испытуемого препарата. Результаты этих исследований позволяют ориентировать [исследователей](#) в отношении возможных неблагоприятных побочных эффектов в случае дальнейшего проведения клинических испытаний.

Первое представление о безвредности изучаемого фармакологического вещества получают при изучении острой токсичности. Важным показателем токсичности является соотношение средней смертельной дозы (вызывающей гибель 50% животных) со средней "терапевтической" дозой, вызывающей ожидаемый фармакологический [эффект](#).

Изучение хронической токсичности фармакологического средства проводится на разных видах животных.

Учитывая тот факт, что практически не существует лекарственных веществ с абсолютно избирательным действием, и то, что фармакологическое средство может оказывать влияние на многие органы и ткани, при изучении хронической токсичности проводят исследования функционального состояния всех жизненно важных систем и органов (дыхания, сердечнососудистой системы, крови, печени, почек, эндокринных желез). Кроме того, регистрируют изменения веса животных и их поведения. Периодически контролируют морфологические изменения в органах и тканях. Срок изучения хронической токсичности должен значительно превышать предполагаемый курс применения препарата в клинике.

Доклинические исследования являются необходимым и весьма важным этапом изучения новых фармакологических средств, однако они не могут гарантировать их безопасности при использовании в клинической практике. Подтверждением этому является большое число конкретных наблюдений.

Хлороформ – пример того, как непросто и не сразу принимались адекватные профилактические меры в ответ на выявленные тяжелые случаи побочных эффектов. Этот препарат впервые стали применять в качестве средства для наркоза у животных в 1847г. И в том же году в Великобритании он был впервые применен у человека. С расширением использования хлороформа все чаще стали появляться сообщения о внезапных летальных исходах во время начала наркоза. Нередко погибали молодые практически здоровые люди, которым проводили малые хирургические операции под хлороформным наркозом. В 1877 г. Британская медицинская ассоциация возглавила исследование результатов экспериментального изучения препарата и фатальных клинических случаев. В итоге был сделан вывод о том, что хлороформ опасен не только тем, что он в больших дозах угнетает дыхание, но и оказывает неблагоприятное воздействие на сердце (вплоть до остановки сердца) даже при его использовании в малых дозах.

Изучение этого вопроса было первым большим совместным исследованием, в котором принимали участие специалисты разных стран. Но история с хлороформом на этом не закончилась. Многие врачи не согласились с такими выводами, потому что они не наблюдали подобных случаев в своей практике, так как это осложнение возникало относительно редко. Спустя 42 года после первого было

инициировано дополнительное изучение препарата на собаках. Результаты этого исследования показали безопасность хлороформа.

Противоречивость проведенных исследований послужила основанием для проведения еще одного исследования, выводы которого были еще более категоричными: "хлороформ безопасен в той же степени, что и виски или вода". Однако продолжающаяся регистрация случаев осложнений с летальными исходами у людей позволила заключить, что результаты экспериментальных исследований нельзя экстраполировать на людей. В последующем было установлено, что хлороформ у людей повышает чувствительность миокарда к катехоламинам, что может вызывать фибрилляцию желудочков сердца. Именно такие процессы имели место в момент индукции анестезии у больных, особенно с нарушенным нервно-психическим статусом.

Бета-адреноблокатор пропранолол – еще один пример, подтверждающий положение о том, что доклиническое изучение фармакологических веществ не обеспечивает их полной безопасности при последующем применении в клинической практике. Это связано с тем, что при экспериментальных исследованиях на животных не всегда воспроизводятся многие НПР, возникающие у человека.

Препарат был изъят с фармацевтического рынка Великобритании и ряда других стран в связи с выраженными серьезными побочными реакциями (керато-конъюнктивиты, склерозирующие перикардиты и перитониты), некоторые из которых стали причиной летальных исходов. Ретроспективный анализ показал, что токсикологические испытания на животных были проведены очень тщательно и в полном объеме в соответствии с требованиями. Однако экспериментальные исследования на нескольких видах животных не позволили найти модель для воспроизведения указанных побочных эффектов, возникающих у людей.

Считается, что изучение общей токсичности препарата на животных позволяет предсказать переносимость его человеком только на 65-70%. Это связано, прежде всего, с видовыми различиями животных и человека в чувствительности к ксенобиотикам.

Приведенные примеры свидетельствуют о необходимости продолжения изучения нового препарата уже в клинических условиях с учетом данных, полученных в эксперименте.

1.2.2. Клинические испытания – первые представления о безопасности нового препарата для человека

Основной целью клинических испытаний является изучение переносимости и терапевтической или профилактической эффективности испытуемого препарата у человека.

[Клинические испытания](#) обычно проводятся в три или четыре фазы.

Фаза 1 – первое представление о переносимости испытуемого препарата. Как правило, эта фаза исследования проводится на небольшом числе здоровых добровольцев (10-20 человек). При этом изучается влияние препарата на функцию жизненно важных органов, и проводятся фармакокинетические исследования.

Фаза 2 – уточнение дозировки и схемы применения испытуемого препарата, определение его терапевтической эффективности, продолжение изучения его переносимости. Эти исследования проводятся на относительно небольшом числе больных (100-200 человек).

Фаза 3 – контролируемые исследования в сравнении со стандартным лечением соответствующего заболевания. Число больных может составлять сотни и даже тысячи, продолжительность испытания может достигать 6-12 месяцев. На этой же фазе клинических испытаний уточняются терапевтические свойства испытуемого препарата и накапливаются данные о спектре и частоте возникновения неблагоприятных побочных реакций.

Фаза 4 – проводится после регистрации нового препарата с целью дальнейшего изучения его эффективности и переносимости, выявления НПР, возникающих относительно [редко](#).

Клинические испытания позволяют установить терапевтическую или профилактическую [эффективность](#) нового препарата и выявить наиболее часто возникающие НПР на его применение. При этом

[редко](#) встречающиеся осложнения (включая серьёзные и даже летальные) могут остаться не выявленными. Это связано, прежде всего, с тем, что клинические испытания проводятся на относительно небольшом числе больных (1-2 тыс., а иногда значительно меньше). В то же время в соответствии со статистическими требованиями для выявления НПР, возникающей с частотой 1:10000, в исследование необходимо включить 30000 больных, а чтобы выявить три подобных случая число больных должно составлять 65000. И это без учёта фонового (базового) числа возникающих сходных клинических проявлений. Кроме того, клинические испытания проводятся в относительно искусственных условиях, когда больные для исследования подбираются согласно определённым критериям включения и исключения, лечение проводится под очень строгим контролем, исключаются сопутствующие патологии и использование других лекарственных препаратов. Как правило, клинические испытания не проводятся на пожилых людях, беременных женщинах и детях.

После регистрации нового лекарственного препарата и внедрения его в широкую медицинскую практику условия его применения в реальной жизни значительно отличаются от клинических испытаний, и возрастает во много раз число больных, имеющих индивидуальные особенности в чувствительности к ксенобиотикам.

1.2.3. Изучение безопасности лекарств после их внедрения в широкую медицинскую практику

Не только население, но и многие медицинские работники ошибочно считают, что разрешение соответствующего контрольно-разрешительного органа на использование в медицинской практике нового препарата после экспериментальных и клинических испытаний является гарантией его безопасности. Однако, практика показала, что это далеко не так.

Многочисленными исследованиями было установлено, что выявление всего спектра НПР возможно только в процессе широкого клинического применения препаратов. При этом, от момента внедрения нового препарата в медицинскую практику до обнаружения у него способности вызывать определённые осложнения может проходить довольно много времени, иногда несколько десятков лет. Так, например, для того, чтобы установить тот факт, что аминофеназон (амидопири, пирамидон), поражая костный мозг, угнетает кроветворение, потребовалось 47 лет его широкого применения. Амидопирин применяется в медицине с 1889 г., и только в 1933 г. появилось предположение о том, что он и другие препараты, содержащие бензеновое кольцо, могут быть причиной развития агранулоцитоза. В связи с этим безрецептурная продажа амидопирина была запрещена в Великобритании в 1936 г., а в США – в 1938 г. В дальнейшем (1970-80-е гг.) препарат был запрещен к применению в 38 странах.

На установление [причинно-следственной связи](#) между приёмом ацетилсалициловой кислоты (аспирина) и желудочными кровотечениями ушло почти 40 лет и ещё около 20 лет на то, чтобы этот факт стал общепризнанным. Аспирин был внедрен в медицинскую практику в 1899 г., и только в 1938 г. было установлено, что он может вызывать эрозивное поражение желудка.

Оральные контрацептивные средства внедрены в практику в 1957 г., и до 1965 г. не было доказательств того, что они вызывают венозные тромбозы.

В Великобритании за период с 1971 по 1994 гг. было зарегистрировано в качестве лекарственных средств 525 новых химических соединений. Из них после определённых сроков использования в медицинской практике из-за проблем безопасности (серьёзных НПР) 35 препаратов были изъяты с фармацевтического рынка самими разработчиками и ещё 22 были запрещены для применения Комитетом по безопасности лекарств. Все эти 57 лекарственных средств были разрешены для применения после тщательных экспериментальных исследований и клинических испытаний, по результатам которых контрольно-разрешительные органы Великобритании сделали заключение об их безопасности. Только через некоторое время после широкого применения выяснилось, что [риск](#) при их использовании значительно превышает пользу ([терапевтический эффект](#)).

В связи с тем, что доклинические и [клинические испытания](#) не позволяют выявить весь спектр возможных НПР и частоту их развития, очевидна необходимость продолжения исследований и оценки НПР

на лекарственные препараты после их регистрации. С этой целью во многих странах стали создаваться специальные центры и службы по контролю безопасности лекарств.

1.3. Организация систем контроля безопасности лекарств (**фармаконадзора**) в разных странах

Осложнения лекарственной терапии, выявление все большего числа НПР, в том числе и очень серьезных, с летальными исходами, протекавшими иногда по типу лекарственных трагедий, способствовали осознанию важности проблемы побочного действия лекарств и необходимости контроля их безопасности.

С целью предупреждения НПР на новые лекарственные средства в разных странах были приняты постановления и законы, направленные на обеспечение безопасности больных.

Так, в России уже в 1936 г. Бюро учёного медицинского совета Народного комиссариата здравоохранения РСФСР приняло резолюцию "О порядке испытания новых лекарственных средств и методик, которые могут представлять опасность для здоровья и жизни человека". В этой резолюции был определён необходимый объём исследований для получения информации о безопасности новых лекарственных препаратов и медицинских методов.

Конгресс США в ответ на трагедию, вызванную отравлением диэтиленгликолем, принял в 1938 г. Федеральный закон о пищевых продуктах, лекарственных и косметических препаратах, устанавливающий порядок получения разрешения на применение в медицинской практике нового лекарственного препарата. Согласно принятому закону, фармацевтические фирмы были обязаны представлять государственному контрольно-разрешительному органу документацию (New Drug Application), содержащую доказательства не только эффективности препарата, но и его безопасности.

Постепенно в разных странах стали создаваться специальные государственные организации, ответственные за проведение работы по выявлению и исследованию НПР.

Великобритания была одной из первых стран, где был создан специальный орган для контроля безопасности лекарств. В июне 1963 г. при министерстве здравоохранения Соединённого Королевства учредили Комитет по безопасности лекарств. В 1964 г. в Великобритании была начата так называемая "[программа жёлтых карт](#)" (Рисунок 8). Эта программа спонтанных добровольных сообщений о НПР получила своё название благодаря жёлтому цвету специальных форм-извещений о НПР, которые медицинские и фармацевтические работники должны были заполнять в случае обнаружения побочных явлений во время или после применения лекарственного препарата. Начиная с 1986 г., в Великобритании число ежегодно присылаемых сообщений находится в пределах 15-20 тысяч.



[Рисунок 8.](#) Жёлтая карта – карта-извещение (Великобритания) о НПР, выявленных методом спонтанных сообщений.

Следует отметить, что Советский Союз был также в числе первых стран, организовавших специальный центр по изучению НПР. В 1969 г. при Минздраве СССР был создан Отдел учёта, систематизации и экспресс-информации о побочном действии лекарственных средств.

В некоторых странах были разработаны законодательные акты, обязывающие субъектов обращения лекарственных средств проводить изучение безопасности новых препаратов и после их регистрации (постмаркетинговые наблюдения).

Функции служб контроля безопасности лекарств (КБЛ) возлагались на специально организованные в странах центры (или сети центров), ответственные за проведение работы по выявлению, регистрации и оценке НПР, а также предоставлению специалистам соответствующей информации.

Структура, размеры, местоположение в контрольно-разрешительной системе, оснащение, юридические полномочия таких центров в разных странах существенно различаются.

В большинстве стран национальные центры по контролю безопасности лекарств (НЦ КБЛ) включены в структуру контрольно-разрешительных систем, регламентирующих обращение лекарственных средств. К таким странам относятся Австралия, Канада, США, Франция, Германия, Япония и многие другие.

В некоторых странах НЦ КБЛ входят в структуру контрольно-разрешительной системы, но располагаются на базе университетов или больниц. Так, в Новой Зеландии, Хорватии, Индонезии и Южно-Африканской Республике выполнение функций НЦ КБЛ поручено университетским центрам. Опыт работы этих центров показал, что такая система, обеспечивает довольно высокий уровень [фармаконадзора](#) в стране.

Во Франции система КБЛ сразу создавалась как децентрализованная или региональная. В 1973 г. в качестве эксперимента Министерство здравоохранения одобрило создание 6 региональных центров фармаконадзора в различных провинциях. К 1979 г. число таких центров увеличилось до 15, а к настоящему времени – до 31. В 1980 г. система КБЛ во Франции была утверждена законом, и с этого времени врачам и фармацевтическим компаниям вменялось в обязанность сообщать о выявленных случаях НПР в региональные центры КБЛ. Национальный центр фармаконадзора Франции принимал и вводил в базу данных только те [сообщения о НПР](#), которые были представлены через региональные центры. Число сообщений о НПР, направляемых врачами, постоянно возрастало. Если в 1977 г. было прислано 1396 сообщений, в 1982 г. – 4373 сообщения, то в 1987 их уже было 7352, а общее число сообщений в базе данных к 1987 году превысило 51000.

В Великобритании первоначально был организован один национальный центр КБЛ, входящий в структуру контрольно-разрешительной системы, а через некоторое время было создано 5 региональных центров, которые функционируют на базе университетских стационаров. На региональные центры возлагается ответственность за стимулирование активности медицинских учреждений в обеспечении сообщениями о НПР.

В Японии выбрали другую систему. Министерство здравоохранения обязало большое число больниц, названных “контролирующими больницами”, проводить работу по выявлению и учету НПР. Клиницисты этих больниц должны сообщать национальному центру КБЛ обо всех наблюдаемых НПР. Кроме того, 2477 “контролирующих аптек” назначены ответственными за информирование о НПР на безрецептурные препараты.

В Канаде и Новой Зеландии НЦ КБЛ функционируют и как информационные центры по вопросам отравлений. Такое совмещение функций может служить целесообразной моделью для других стран, так как неблагоприятная [побочная реакция](#) и интоксикация часто взаимосвязаны.

1.4. Международное сотрудничество в области контроля и безопасности лекарственных средств

В 1967 г. Всемирная ассамблея здравоохранения (ВАЗ) приняла резолюцию, послужившую основой для создания международной системы мониторинга лекарств. Для выполнения этого проекта был создан специальный [Сотрудничающий центр ВОЗ по международному мониторингу лекарств](#). Сначала в данной программе приняли участие 10 стран: Австралия, Великобритания, Канада, Новая Зеландия, Ирландия, Нидерланды, США, ФРГ, Чехословакия и Швеция.

В 1970 г. к Программе ВОЗ по международному мониторингу лекарств присоединились ещё 8 стран (Болгария, Дания, Израиль, Норвегия, Польша, Финляндия, Югославия и Япония).

В настоящее время в Программе ВОЗ участвует более 100 стран.

Центром ВОЗ были разработаны и направлены в страны-участницы Программы унифицированные формы-извещения для представления информации о подозреваемых НПР. Поступающие от национальных центров сообщения обрабатывались, анализировались и заносились в базу данных.

В течение двух лет пробной фазы проекта в Центр ВОЗ поступило 24 719 сообщений о НПР.

Важной работой Центра ВОЗ была также разработка методов выявления и изучения НПР конкретных препаратов и изучение возможности использования получаемой информации для совершенствования фармакотерапии. В настоящее время Центр ВОЗ в среднем получает 150-200 тыс. сообщений в год. В глобальной базе данных ВОЗ в настоящее время содержится более 4 млн. сообщений.

Получая информацию из 100 стран, Центр ВОЗ имеет уникальную возможность для раннего выявления даже редко возникающих серьёзных НПР на новые лекарственные средства. Одна из наиболее важных функций ВОЗ – предоставление информации по проблемам безопасности лекарств всем заинтересованным организациям и в первую очередь контрольно-разрешительным органам стран. Вся информация о поступивших в Центр ВОЗ сообщениях периодически направляются странам-участницам Программы.

По запросам соответствующая информация может быть предоставлена [исследователям](#) лекарственных средств и фармацевтической промышленности.

С 1982 г. ВОЗ выпускает информационные письма (WHO Newsletters), которые содержат [сообщения о НПР](#), полученные из национальных центров и бюллетеней о безопасности лекарств разных стран. В случае возникновения серьёзных проблем с каким-либо препаратом ВОЗ рассылает всем странам срочные сообщения (Alerts). В последние годы, используя возможности интернета, ВОЗ организовала обмен информацией о безопасности лекарств между национальными центрами разных стран с помощью электронных сообщений (система Vigimed). С 1996 г. в интернете функционирует специальный сайт Программы ВОЗ ([http /www.who-umc.org](http://www.who-umc.org)).

ВОЗ постоянно оказывает помощь странам по всем вопросам, касающимся безопасности лекарств. Проводятся специальные образовательные программы (симпозиумы и семинары) по фармаконадзору в разных регионах мира.

Актуальные вопросы безопасности лекарств регулярно обсуждаются на ежегодных совещаниях представителей национальных центров, участвующих в Программе ВОЗ по международному мониторингу лекарств.

Весьма важным и плодотворным является сотрудничество ВОЗ с такими международными организациями, как Международное общество по фармаконадзору (ISOP), Совет международных организаций по медицинским наукам (CIOMS), Международная федерация ассоциаций фармацевтических производителей (IFPMA).

1.5. [Контроль безопасности лекарств в России](#)

В 1997 г. была предпринята первая попытка организовать систему контроля безопасности лекарств в России нового типа. Приказом Минздрава РФ на базе кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов был создан Федеральный центр по изучению

побочных действий лекарственных средств. Этот Центр начал работу в стране по выявлению и регистрации НПР, инициировал организацию региональных центров (РЦ) в 30 субъектах РФ и подготовил методические рекомендации по их организации и работе. Уже в первые годы функционирования новой системы [фармаконадзора](#) были организованы РЦ в Екатеринбурге, Рязани, Омске, Приморском крае, Челябинске и других регионах России. Результаты работы российской системы фармаконадзора были высоко оценены ВОЗ, и Россия была официально принята в Программу ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. К сожалению, в результате ряда реформ и реорганизаций Федеральный центр был ликвидирован, большая часть региональных центров прекратила свою работу из-за отсутствия должной поддержки органами здравоохранения, как местного, так и федерального уровня. В то же время некоторые региональные центры продолжают активно работать и сейчас, но уже в автономном режиме только для своих регионов.

В настоящее время решение Росздравнадзора восстановить систему фармаконадзора в стране и поднять ее на должный современный уровень явилось чрезвычайно важным и актуальным.

С этой целью Росздравнадзор организовал Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦ МБЛС) на базе экспертной организации ФГУ "Научный центр экспертизы средств медицинского применения" (приказ от 26 октября 2007 г.). Кроме того, Росздравнадзор рекомендовал руководителям органов здравоохранения всех субъектов Российской Федерации определить ответственные учреждения или подразделения по проблемам изучения НПР и обеспечить контроль за своевременным представлением информации о выявляемых НПР в Федеральный центр (письмо от 29 января 2008 г.). Практически речь идет о создании региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств во всех субъектах Российской Федерации.

Организация сети РЦ может способствовать не только получению более полной и достоверной информации о безопасности лекарств. Получаемая от врачей региона информация может помочь в решении конкретных задач региона и страны в целом (например, определение истинной частоты возникновения НПР с учетом влияния экологических факторов, характера пищи, генетических различий, условий производства лекарств, выявление тератогенных, [канцерогенных эффектов](#) и др.).

При создании новой, отвечающей мировым стандартам системы фармаконадзора, весьма полезно учитывать как опыт зарубежных стран, так и опыт, полученный в России.

Сравнительный анализ существовавшей в СССР централизованной системы контроля безопасности лекарств и созданной в 1997 г. в России региональной системы однозначно свидетельствует в пользу организации в нашей стране региональной системы фармаконадзора. При этом в равной степени необходимы как Федеральный центр, являющийся ядром системы, координирующий работу региональных центров, обеспечивающий ведение национальной базы данных и т.д., так и региональные центры, обеспечивающие работу по выявлению и анализу НПР на местах.

Ключевой фигурой системы контроля безопасности лекарств является врач, который принимает участие в выявлении и изучении НПР при условии, что он осознает ее значимость, необходимость и заинтересован в этом участии. В этой связи особую роль играет разъяснительная работа. Врачи должны быть уверены, что их [сообщения о НПР](#) будут восприняты серьезно и получат должный отклик. Принцип конфиденциальности является особо важным, так как врач должен испытывать доверие к РЦ и знать, что присылаемая им информация не будет использована для принятия дисциплинарных или каких-либо других мер к нему. Следует помнить, что доверие к системе приобретает медленно, и оно укрепляется только при его подтверждении.

В России в 1998 году был принят закон «О лекарственных средствах», согласно положениям этого закона (пункты 1 и 2 ст.41):

... субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать федеральному органу исполнительной власти в сфере здравоохранения, органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере здравоохранения, федеральному органу контроля качества лекарственных средств и территориальным органам контроля качества лекарственных средств о всех случаях побочных действий

лекарственных средств и об особенностях взаимодействия лекарственных средств с другими лекарственными средствами, которые не соответствуют сведениям о лекарственных средствах, содержащимся в инструкциях по их применению.

... за несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных пунктом 1 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут дисциплинарную, административную или уголовную ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Сведения о безопасности препаратов, поступающие из регионов в единый банк данных о НПР в Федеральный центр, крайне необходимы для подготовки предложений по профилактике осложнений, а также предоставления достоверной информации о возможных лекарственных осложнениях представителям медицинской общественности.

Работа РЦ в сфере фармаконадзора играет большую роль и в подготовке специалистов в этой области, в формировании ответственной и гражданской позиции медицинских работников. Кроме того, повышение уровня компетентности специалистов в данной области клинической фармакологии играет важную роль в педагогической и образовательной деятельности.

Ниже приводится перечень тех задач, решение которых возложены на Федеральный и региональные центры мониторинга лекарственных средств.

Ниже приводится перечень основных задач Федерального и региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств.

Основные задачи ФЦ МБЛС:

- организация работы по выявлению и учету НПР на лекарственные средства;
- анализ и систематизация поступающих в Центр сообщений о НПР отечественных и зарубежных лекарственных препаратов, а также сообщений, опубликованных в отечественной и зарубежной литературе;
- оказание методической помощи в организации и работе региональных центров, предоставление РЦ информации по вопросам лекарственной безопасности;
- подготовка и предоставление Росздравнадзору предложений, обобщенных данных о НПР на лекарственные средства для принятия необходимых административных мер (изменения и дополнения в инструкцию по применению, ограничение или запрещение применения лекарственных препаратов в медицинской практике и др.);
- организация работы по широкому ознакомлению медицинских и фармацевтических работников, а также населения с вопросами безопасности лекарственных средств;
- подготовка методических рекомендаций по профилактике и лечению осложнений лекарственной терапии.

Основные задачи РЦ МБЛС:

- организация работы по выявлению и учету НПР в регионе;
- анализ, систематизация, [верификация](#) сообщений о НПР;
- выявление факторов [риска](#) развития НПР;
- выявление увеличения частоты возникновения известных НПР;
- информирование медицинской общественности о НПР и других проблемах, связанных с лекарственными осложнениями;
- информирование ФЦ МБЛС о выявленных в регионе НПР по установленной форме;
- подготовка предложений ФЦ МБЛС и местным органам власти в связи с возникшими проблемами в области безопасности лекарств;

- организация специальных исследований в регионе с целью получения дополнительной информации, если это необходимо (например, выявление частоты возникновения каких-либо видов НПР - агранулоцитозов, тератогенных эффектов, [соотношения польза/риск](#) и др.).

Международный опыт работы РЦ и относительно небольшой отечественный показывают, что организация РЦ и обеспечение их функционирования возможны как на базе лечебно-профилактических, учебных, так и административных медицинских учреждений. Весьма желательным является привлечение к этой работе специалистов в области клинической фармакологии. В тех регионах, где имеются токсикологические центры или отделения, может быть целесообразным организовать РЦ на их базе или совместно с ними. Такой контакт центра фармаконадзора с токсикологическим может быть весьма полезным. Российский и зарубежный опыт также свидетельствует об успешном функционировании РЦ мониторинга безопасности ЛС на базе центров лекарственной информации.

Для успешного функционирования, а также для административной и финансовой поддержки РЦ, необходимо их тесное сотрудничество с работниками местного управления здравоохранением.

Немаловажным в обеспечении работы РЦ в соответствии с современными требованиями является их техническая и кадровая оснащенность.

Самой сложной задачей, которую должны решать Федеральный и региональные центры, является обеспечение получения от врачей информации обо всех регистрируемых ими НПР. Как правило, не все врачи принимают участие в этой работе и даже те из них, которые ориентированы на выявление и учет НПР, информируют не обо всех НПР. Одна из причин такого положения дел кроется в том, что врачи не всегда уверены в наличии связи приема лекарств с возникшим осложнением. Кроме того, они иногда боятся, что наблюдаемые неблагоприятные явления могут связать с их некомпетентностью и повлечь ответственность за нее.

Недостаточная активность врачей в этой работе является общей проблемой, существующей во всех странах, где имеются аналогичные центры, но есть различия в степени её выраженности.

В связи с этим для преодоления указанных недостатков особая роль должна быть отведена планомерной, разъяснительной работе для формирования правильного понимания поставленной задачи и отношения к проблеме в целом.

Внимание медицинского персонала, от которого ожидается поступление сообщений, следует обратить на то, что:

- информация, поступающая от них, является конфиденциальной (не подлежит разглашению);
- сообщать следует не только о [достоверных](#), но и о подозреваемых НПР на препарат и комбинации препаратов;
- вывод о наличии достоверной связи не удастся сделать сразу, вначале идет накопление информации, позволяющей заподозрить эту связь.

Заключение

Решение Росздравнадзора о создании современной системы [фармаконадзора](#) в России, в которой наряду с Федеральным будут функционировать региональные центры мониторинга безопасности лекарств является чрезвычайно актуальным.

Реализация всех намеченных целей в области фармаконадзора возможна только при условии осознания значимости проблемы прежде всего врачами и организаторами здравоохранения и объединения усилий различных специалистов – организаторов здравоохранения, медицинских и фармацевтических работников, особенно клинических фармакологов, эпидемиологов.

Повышению эффективности и качества работы системы фармаконадзора в России будут способствовать:

- Повышение уровня компетентности медицинских и фармацевтических работников в вопросах лекарственных осложнений. С этой целью необходимо введение в программу обучения студентов медицинских и фармацевтических факультетов вопросов, касающихся безопасности лекарств. Кроме того, весьма важным является включение этой темы в программы постдипломного повышения квалификации врачей.
- Более полное и своевременное обеспечение информацией по проблемам безопасности лекарств медицинской общественности (издание специальных журналов и бюллетеней, информационных писем, более частое проведение специальных симпозиумов, конференций, семинаров и т. п.).
- Обеспечение финансирования, достаточного для функционирования Федерального и региональных центров.
- Установление постоянного рабочего контакта и взаимодействия между Федеральным центром по контролю безопасности лекарств и региональными центрами.
- Оказание помощи региональным центрам федеральными и местными органами здравоохранения (моральная и материальная поддержка).
- Внедрение в практику работы службы фармаконадзора различных современных методов выявления и изучения побочного действия лекарств, позволяющих определять частоту возникновения побочных реакций, выявлять отсроченные побочные реакции (тератогенные, [канцерогенные эффекты](#) и др.).
- Еще большее вовлечение отечественных и зарубежных производителей лекарств в информирование о выявляемых побочных реакциях, а также об их решениях по ограничению или изъятию с фармацевтического рынка лекарственных препаратов в связи с побочными эффектами.
- Привлечение к работе по контролю безопасности лекарств ведущих научно-исследовательских институтов Российской академии медицинских наук.

1.6. Основные задачи фармаконадзора

Большую роль в совершенствовании работы по выявлению НПР, их изучении и в разработке мер по предотвращению лекарственных осложнений играет новое направление клинической фармакологии, получившее название [Pharmacovigilance](#) или "*Фармаконадзор*", которое возникло в последние годы и бурно развивается.

Pharmacovigilance дословно переводится на русский язык как *фармакобдительность*. Этот перевод достаточно точно отражает смысл и назначение этой медицинской дисциплины. Однако, учитывая тот факт, что первоначально термин [pharmacovigilance](#) применялся только для обозначения контроля безопасности лекарств, нами было предложено использовать определение [фармакологический надзор](#) – "*Фармаконадзор*".

Согласно определению ВОЗ, "*фармаконадзор* – это наука и деятельность, направленные на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и/или любых других возможных проблем, связанных с лекарственными средствами".

За последние годы фармаконадзор развился в специальную научную дисциплину, имеющую свои научные принципы и методологию, международное научное общество и специальные журналы.

В настоящее время предмет этой новой дисциплины стал выходить далеко за рамки выявления и исследования неблагоприятных побочных реакций на лекарственные препараты, и в сферу интересов и задач фармаконадзора включены [контроль безопасности](#) препаратов крови, биологических препаратов, средств традиционной медицины (включая лекарственные растения), вакцин и изделий медицинского назначения.

[Фармаконадзор](#) включает в себя также рассмотрение следующих вопросов:

- медицинские ошибки,
- применение некачественных и фальсифицированных препаратов,
- использование лекарственных средств по неизученным и неразрешённым показаниям,
- острые и хронические отравления,
- смертность, вызванная лекарственными средствами,
- злоупотребление лекарственными препаратами,
- неблагоприятные взаимодействия лекарств с химическими веществами, другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

Фармаконадзор призван обеспечить безопасность больных при применении лекарственных средств. Большую роль в выполнении этой задачи играют образовательные и информационные программы для медицинских работников и населения.

Конечной целью фармаконадзора является снижение заболеваемости и смертности, вызываемых лекарственными средствами.

Достичь этой цели можно только при осуществлении комплексной стратегии в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов, которая включает в себя:

- создание национальной (государственной) службы фармаконадзора;
- обучение и подготовку специалистов здравоохранения в области оценки соотношения пользы/риска и рационального использования лекарственных средств;
- изменение стереотипов в работе врачей с целью сокращения ненужного и нерационального назначения лекарственных препаратов;
- изменение отношения больных к необоснованному применению лекарств, особенно при самолечении. Фармаконадзор играет важную роль в принятии решений в области фармакотерапии как на индивидуальном, так и на региональном, национальном и международном уровнях.

Учитывая важность проблемы безопасности лекарств, **Всемирная организация здравоохранения рекомендует всем странам:**

- разработать законодательные/регулирующие положения в области фармаконадзора;
- разработать национальную политику, программу и план действий в области фармаконадзора;
- оказывать поддержку в отношении национальной программы по фармаконадзору;
- создать национальный центр фармаконадзора в качестве отдельной организации с соответствующими полномочиями и ответственностью, достаточным бюджетом и подготовленным персоналом;
- предоставлять информацию о безопасности лекарств специалистам и населению;
- обучать медицинских работников рациональному использованию лекарств и мониторингу фармакотерапии;
- периодически проводить оценку влияния деятельности в области фармаконадзора на безопасность фармакотерапии.

Достижение этих целей возможно только при комплексном подходе и сотрудничестве различных отделов министерств здравоохранения, контрольно-разрешительных органов, профессиональных организаций, фармацевтической промышленности, научно-исследовательских институтов и различных общественных организаций.

1.7. Медицинские ошибки

Проблемы, связанные с применением лекарственных средств, играют значительную роль в неблагоприятных исходах лечения. Большинство из них обусловлено медицинскими ошибками. Впервые проблема медицинских ошибок была поднята на государственном уровне в США в 1999 г., когда в докладе Института медицины (Institute of Medicine – IOM) Национальной академии наук, который был назван "To Err Is Human: Building a Safer Health System" ("Ошибаться свойственно человеку: построение более безопасной системы здравоохранения"), было показано, что некачественная медицинская помощь является важной причиной заболеваемости и смертности населения. Основываясь только на данных скоромощных больниц, IOM подсчитал, что ошибки приводят к 44000-98000 смертей в год, вызывая гибель большего количества людей, чем автомобильные аварии (43458 случаев), рак молочной железы (42297) и СПИД (16516), и ежегодно обходятся здравоохранению страны в дополнительные затраты в 17-29 млрд. долларов.

Учитывая глобальный характер проблемы медицинских ошибок, исполнительный комитет ВОЗ в 2002 г. рассмотрел специальную резолюцию "Качество здравоохранения и безопасность больных" и утвердил стратегию по повышению безопасности пациентов, в которой намечены основные меры по улучшению качества оказания медицинской помощи населению. Важное место в этой стратегии отведено рациональному использованию ЛС, которое приобретает значение центральной проблемы здравоохранения.

1.7.1. Определение и эпидемиология

Национальный координирующий совет США по сообщению и предотвращению ошибок, связанных с ЛС (the National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention – NCCMERP) дает следующее определение ошибкам при применении ЛС: **"Любое предотвратимое событие, которое может вызвать или привести к неправильному использованию ЛС или нанести вред пациенту, когда ЛС находится под контролем профессионала здравоохранения, пациента или потребителя"**.

В первичном звене оказания медицинской помощи, по данным различных исследований, ошибки при применении ЛС встречаются с частотой от 5 до 80 на 100000 консультаций. В общей структуре медицинских ошибок ошибки фармакотерапии составляют 11-42% и занимают второе место после ошибок диагностики (26-78%).

1.7.2. Наиболее распространенные ошибки при применении ЛС в клинической практике

Ошибки происходят на разных этапах применения ЛС – от назначения до введения. Наиболее распространенные ошибки, выявленные в [фармакоэпидемиологических исследованиях](#), приведены в таблице 2.

Назначение неправильного ЛС чаще всего является ошибкой врача и в большинстве случаев связано с его недостаточным уровнем знаний. Частота неправильных назначений ЛС колеблется от 0,03 до 16,9%. При этом около 2% назначений не только не правильны, но и потенциально опасны для здоровья пациента.

Таблица 2

Наиболее распространенные ошибки при применении ЛС в клинической практике

Назначение, отпуск или введение неправильно выбранного ЛС
Назначение ЛС пациенту с гиперчувствительностью к нему
Одновременное назначение ЛС, вступающих в

лекарственные взаимодействия
Назначение, приготовление или введение неправильной дозы ЛС
Неправильный путь введения ЛС
Пропуск дозы, неправильная кратность введения (особенно для внутривенных инъекций)
Смешивание в одной емкости несовместимых препаратов для внутривенного введения
Ошибки, связанные с переключением с одного пути введения ЛС на другой

В случае безрецептурных препаратов неадекватное ЛС может быть рекомендовано пациенту фармацевтом. В России в связи с несоблюдением приказа о рецептурном отпуске и возможностью приобретения большинства ЛС без рецепта врача подобные ошибки фармацевтов встречаются и при отпуске рецептурных препаратов. Такие ошибки может совершать и сам пациент/потребитель в случае самолечения, которое, по данным ВОЗ, относится к числу главных причин осложнений лекарственной терапии в мире.

Относительно частой ошибкой являются ошибки фармацевтов при отпуске препаратов. Во многих случаях это обусловлено созвучными торговыми названиями ЛС и неразборчивым почерком врачей при написании рецептов. К ошибкам при отпуске могут приводить и аббревиатуры, используемые в рецептах и списках назначения, в том числе и сокращение названий ЛС. Например, в начале 2008 г. Агентство США по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными средствами ([FDA](#)) предупредило профессионалов здравоохранения о выявленных случаях неправильного применения эдетата натрия вместо эдетата кальция, приведшим к серьезным побочным реакциям, в том числе с летальными исходами. Ошибкам способствовал тот факт, что в рецептах для оба препарата часто используют аббревиатуру ЭДТА.

Ошибки, связанные с введением препарата, совершают в основном медицинские сестры. Одной из наиболее частых причин ошибок такого типа является сходный внешний вид упаковок, содержащих разные ЛС (Рисунок 9).

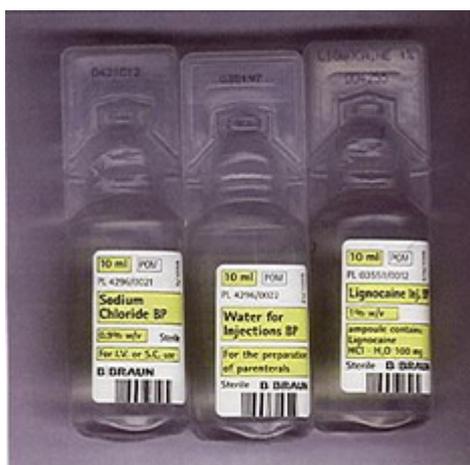
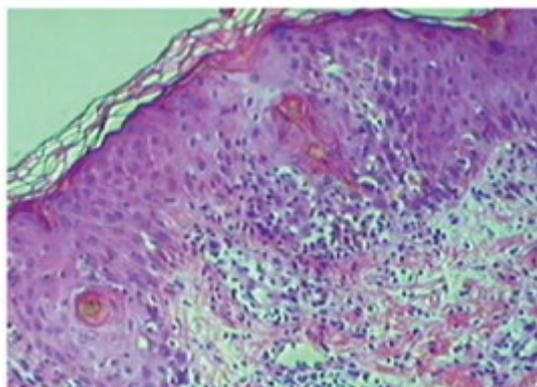


Рисунок 9. Внешний вид ампул, содержащих разные ЛС.

Назначение ЛС пациенту с гиперчувствительностью к данному препарату является преимущественно ошибкой врача (Рисунок 10. Рисунок 11). Такие ошибки могут совершать и фармацевтические работники.



[Рисунок 10.](#) Синдром гиперчувствительности к фенобарбиталу у 6-летней девочки



[Рисунок 11.](#) Синдром гиперчувствительности к фенобарбиталу. Гистопатология кожи: периваскулярная лимфоноуклеарная инфильтрация с экзоцитозом лимфоцитов и некрозом кератиноцитов (HE, 60x).

Одной из наиболее широко распространенных ошибок врачей является одновременное назначение ЛС, вступающих между собой в клинически значимые лекарственные взаимодействия. Эта ошибка может быть обусловлена как недостаточными знаниями врачей, так и недостатком информации о взаимодействии ЛС на рабочем месте. Во многих странах эту проблему решают путем разработки специальных программ, которые устанавливаются в компьютерах врачей и фармацевтических работников. В России подобные программы еще не получили широкого распространения. Ошибки с назначением, приготовлением или введением неправильной дозы ЛС чаще встречаются в гериатрической и педиатрической практике. Наиболее распространенная ошибка в педиатрии – 10-кратное изменение дозы в связи с неправильной постановкой запятой в десятичных дробях, в гериатрии – отсутствие коррекции дозы с учетом возрастных изменений физиологических процессов. Дозу часто не корректируют и пациентам с почечной и печеночной недостаточностью, что во многих случаях связано с неадекватным обследованием больного. Распространенной ошибкой является отсутствие мониторинга концентраций ЛС в крови, например, при применении нефротоксичных антибиотиков (аминогликозиды, ванкомицин) и коррекции их доз на основании результатов мониторинга.

При парентеральном введении ЛС, выпускаемых в форме порошка или концентрированных растворов, ошибки могут происходить вследствие добавления неправильного количества растворителя и приготовления раствора неправильной концентрации. Ошибки с дозами жидких пероральных лекарственных форм могут возникать из-за путаницы с объемами, когда в рецепте указывается, что препарат надо применять по чайной, столовой ложке и т. д., с твердыми – при необходимости делить таблетку на несколько частей (особенно у пожилых пациентов). Достаточно частой ошибкой является назначение и/или отпуск детям лекарственной формы препарата, предназначенной для взрослого и, соответственно, содержащей большую дозу действующего вещества.

Неправильный путь введения ЛС чаще встречается при применении инъекционных лекарственных форм. Наиболее частая ошибка – внутривенное введение ЛС, предназначенных для

внутримышечного введения. Особенно часто эта ошибка происходит при введении ЛС, имеющих отдельные лекарственные формы для внутривенного и внутримышечного введения, например антибиотика имипенема. Известной ошибкой, приводящей к серьезным последствиям – некрозу тканей, является подкожная или внутримышечная инъекция хлорида кальция, предназначенного только для внутривенного введения. Такого рода ошибки также достаточно часто происходят с каплями, например, когда ушные капли закапывают в глаз или наоборот. К более редким случаям относится применение внутрь ректальных растворов и лекарственных форм для наружного применения. Нередки случаи, когда пероральные лекарственные формы пролонгированного действия назначаются врачами в режиме "по потребности", т. е. в тех случаях, когда необходимо быстрое развитие фармакологического [эффекта](#) препарата.

Ошибки, связанные с переключением с одного пути введения ЛС на другой, также, в основном, касаются дозы и кратности введения. Например, амоксициллина/клавуланат применяют внутрь в дозе 0,375-0,625 мг каждые 8 часов, а внутривенно – по 1,2 г каждые 6-8 часов. При переключении с внутривенного на пероральный путь, если не указать конкретную дозу препарата и количество приемов, что встречается в медицинской практике, возможно продолжение применения амоксициллина/клавуланата внутрь в дозе 1,25 г каждые 6 часов. Ошибки, связанные с дозами, могут совершать врачи, медицинские сестры, фармацевты, сами пациенты или их опекуны.

Медицинские работники, чаще медсестры, готовящие больному раствор для парентерального введения, содержащий несколько ЛС, могут не учитывать их химические свойства и смешивать в одной капельнице или шприце фармацевтически несовместимые препараты.

К числу распространенных, но редко учитываемых ошибок, относится задержка с назначением лечения, неправильная кратность введения или пропуск приема, приводящие к созданию неадекватных концентраций ЛС в крови и способствующих неудаче лечения или развитию токсических эффектов ЛС.

1.7.3. Препараты и лекарственные формы, при применении которых чаще всего регистрируются ошибки

Препараты и лекарственные формы, при применении которых чаще всего регистрируются ошибки, указаны в таблице 3. Наиболее часто ошибки ассоциируются с применением препаратов, имеющих множественные дозы, лекарственные формы и/или концентрации, а также множественные контейнеры для дозирования жидких лекарственных форм (ложки и мензурки разных объемов).

Таблица 3

Препараты и лекарственные формы, при применении которых чаще всего регистрируются ошибки

Препараты с большим диапазоном доз и большим количеством одинаковых ЛФ (таблетки, капсулы), содержащих разное количество действующего вещества
Комбинированные препараты
Пероральные лекарственные формы пролонгированного действия или другие лекарственные формы с нестандартной кратностью введения
Пероральные жидкие лекарственные формы, требующие разведения перед введением
Пероральные жидкие лекарственные формы,

имеющие разные концентрации
Пероральные жидкие лекарственные формы с множественными контейнерами для дозирования
Инъекционные лекарственные формы для введения многократных доз
Инъекционные лекарственные формы, имеющие несколько форм выпуска с разным количеством или разной концентрацией действующего вещества
Инъекционные лекарственные формы со сложным или необычным процессом приготовления
Инъекционные лекарственные формы, предназначенные для разных путей введения (например, наличие отдельных лекарственных форм для внутривенного и внутримышечного введения)
Инъекционные лекарственные формы, которые нельзя вводить внутривенно
Препараты, требующие сложных устройств для введения

Следует подчеркнуть [риск](#) ошибок, связанный с применением комбинированных препаратов. Он обусловлен тем, что не только пациенты, но часто и врачи не знают их точного состава и дополнительно к комбинированному препарату принимают/назначают какой-либо из его ингредиентов, что способствует передозировке последнего. Такого рода ошибка особенно часто встречается при применении парацетамола, входящего в большое количество противопростудных комбинаций, а также выпускаемого в виде монопрепарата. Одновременное применение парацетамола в составе нескольких препаратов осложняет и тот факт, что это – одно из немногих ЛС, имеющих два международных непатентованных названия – парацетамол и ацетоминофен (используется преимущественно на американском континенте).

Вторая группа лекарственных форм, ассоциирующаяся с наиболее высоким риском ошибки, – это формы, требующие дополнительного приготовления перед введением (растворения, разведения и т. д.) и применения сложных устройств для введения, (турбохалеры, небулайзеры и т. д.). Третья группа – инъекционные лекарственные формы, о которых говорилось в предыдущем разделе. Здесь следует назвать также препараты, выпускаемые во флаконах, содержащих несколько доз, например, вакцины. Часто медсестры, привыкшие вводить больному содержимое всего флакона, вводят одному ребенку дозу вакцины, рассчитанную на 5 детей.

1.7.4. “Виновники” и причины ошибок

Несмотря на то, что ошибки могут совершать все стороны, участвующие в процессе лекарственной терапии (медицинские и фармацевтические работники, пациенты и потребители), большинство ошибок совершают работники здравоохранения. Более того, многие ошибки пациентов и потребителей при применении ЛС обусловлены или недостаточной, или неправильной информацией, представленной им врачами или фармацевтами, т. е. фактически являются ошибками работников здравоохранения.

В амбулаторной практике большинство ошибок совершается врачами на этапе назначения ЛС и связаны с неправильным выбором препарата, его дозы и пути введения, а также с одновременным назначением ЛС, способных вступать в клинически значимые лекарственные взаимодействия. По данным зарубежных исследований, частота ошибок фармацевтов при отпуске ЛС во внебольничных аптеках составляет от 4 до 12%, серьезных ошибок (способных нанести вред здоровью пациента) – 1-2%.

В госпитальной практике более половины всех ошибок приходится на медсестер. Наиболее часто они происходят при парентеральном введении ЛС. На втором месте по частоте совершения ошибок находятся врачи. Ошибки больничных фармацевтов составляют 11-17% от общего количества ошибок, совершаемых медицинскими работниками в стационаре.

Основной **причиной ошибок** медицинских работников, по данным многочисленных исследований, является недостаток знаний о ЛС, недостаточное обследование больного (включая сбор лекарственного [анамнеза](#)) и плохая организация труда, прежде всего, отсутствие “командного” духа и дефекты коммуникации между медицинскими работниками. Совершению ошибок способствуют большая нагрузка и усталость медицинских работников. Например, показано, что большинство ошибок при применении ЛС в отделении интенсивной терапии новорожденных происходит в ночную смену, а уменьшение количества больных, приходящихся на одну медсестру, значительно улучшает качество ее работы. Вторая по частоте предотвратимая причина ошибок – сходный вид упаковок ЛС и созвучные торговые названия, использование аббревиатур, небрежные и неразборчивые записи в списках назначений ЛС и рецептах.

По данным [FDA](#), проведшим ретроспективный анализ 5366 ошибок, их основными причинами оказались: недостаток знаний (44%), коммуникационные ошибки (15,8%), неправильный расчет дозы (13%) и неправильное приготовление препарата (5,8%).

1.7.5. Последствия ошибок

По результатам [фармакоэпидемиологических исследований](#), проведенных в разных странах, негативные последствия ошибок испытывают от 4 до 17% пациентов, около половины ошибок приводят к развитию НПР. В США ошибки ежегодно возникают при лечении примерно 670000 госпитализированных больных, приводя у 7000 из них к летальным исходам.

Финансовые затраты на предотвратимую заболеваемость и смертность, сопоставимы в США с затратами на лечение распространенных заболеваний. Например, в 1995 г. прямые затраты, связанные с устранением последствий НПР на ЛС только у амбулаторных больных, оценивались в 76,6 млрд. долларов. В этот же период расчетная стоимость лечения сахарного диабета составила 45,2 млрд. долларов, стоимость лечения сердечно-сосудистых заболеваний – 117-154 млрд. долларов. В 2000 г. аналогичные затраты уже превысили 177,4 млрд. долларов. В Гарвардском исследовании (США) показано, что на каждый доллар, истраченный на покупку лекарств, приходится доллар, истраченный на устранение последствий их неправильного использования.

В Великобритании только увеличение продолжительности госпитализации вследствие развития серьезных НПР приводит к дополнительным расходам около 4 млрд. долларов в год. Согласно данным службы судебно-медицинской экспертизы Великобритании, почти четверть (22%) летальных случаев, вызванных НПР ЛС, обусловлены ошибками фармакотерапии.

По результатам анализа [FDA](#), серьезные последствия ошибок наблюдались в 68.2% случаев, летальные исходы – в 9,8% случаев. Почти половина (48,6%) летальных исходов наблюдалась у пациентов старше 60 лет, 10,4% – у детей 0-9 лет. Наиболее частыми ошибками, приведшими к летальным исходам, были применение неправильной дозы ЛС (40,9%), неправильный выбор препарата (16%) и пути введения (9,5%).

Фармакологические группы и ЛС, применение которых наиболее часто ассоциировалось с ошибками, приведшими к летальным исходам, приведены в таблице 4.

Фармакологические группы и ЛС, применение которых наиболее часто ассоциировалось с ошибками, приведшим к летальным исходам (исследование FDA)

Фармакологические группы (ЛС)	Доля
ЛС, влияющие на ЦНС, и анальгетики (опиоиды, парацетамол)	26,9%
Противоопухолевые (цисплатин, винкристин)	15,4%
Сердечно-сосудистые (Бревиблок [эсмолол], лидокаин)	12,6%
Противомикробные (амфотерицин, Дифлукан [флуконазол])	7,5%
Гормоны и их аналоги (инсулин, Депо-медрол)	6,6%
ЛС, влияющие на водно-электролитный баланс (калия хлорид)	6,6%
ЛС, влияющие на вегетативную нервную систему (адреналин, сальбутамол)	5,5%
ЛС, влияющие на эритропоэз и коагуляцию (производные кумарина, гепарин)	5,3%

В связи с серьезными медицинскими и экономическими последствиями предотвращение ошибок фармакотерапии признано в США главным из 20 приоритетных направлений улучшения качества оказания медицинской помощи. В 2003 г. правительство США выделило 97,5 млн долларов на внедрение в медицинские учреждения технологий, позволяющих уменьшить количество ошибок, связанных с применением ЛС.

1.7.6. Меры, направленные на предотвращение ошибок

Полностью искоренить ошибки в медицинской практике, как и в любой другой сфере деятельности человека, невозможно – “человеку свойственно ошибаться”. Сущность человеческой природы изменить нельзя, поэтому никакие карательные меры в отношении лиц, допустивших ошибки, не могут привести к снижению их частоты. Более того, страх перед наказанием является основным барьером для выявления ошибок, изучения причин и механизмов их возникновения и разработки эффективных мер, направленных на их предотвращение.

Задачей любой национальной системы здравоохранения должно быть создание условий, позволяющих свести количество ошибок к минимуму. Решение этой задачи требует комплексного подхода.

Прежде всего, для того, чтобы устранять причины ошибок, нужно их хорошо знать. С этой целью в ряде стран внедрены программы сообщений об ошибках фармакотерапии, которые подвергаются тщательному анализу экспертов, работающих в системе фармаконадзора. В России сообщения об ошибках фармакотерапии можно посылать в Федеральный центр мониторинга безопасности ЛС в форме карты-извещения о НПР, расположенной на сайте www.regmed.ru (фармаконадзор). Ошибки, связанные с

применением ЛС, позволяют предотвратить и административные меры – внедрение службы клинической фармакологии и проверка назначений врача клиническим фармакологом, увеличение количества медсестер, снижение нагрузки медперсонала, улучшение организации работы, приводящее к улучшению коммуникаций между медицинскими работниками (“команда”), внедрение клинического аудита и программы оценки использования ЛС.

Крайне важно внедрение образовательных программ как для врачей, так и для потребителей ЛС, и обеспечение им доступа к полной и объективной информации о ЛС. При этом медицинские термины, используемые в информации для потребителей ЛС, должны быть адаптированы для того, чтобы они были понятны людям без специального образования.. Предотвращению ошибок могут способствовать и меры, направленные на улучшение технического оснащения медицинских учреждений – компьютеризация, доступность Интернета, оснащение электронными справочниками ЛС, программами по лекарственному взаимодействию. Однако самой главной мерой предотвращения ошибок остается ответственность медицинских работников за безопасность пациентов и желание активно участвовать в этом процессе.

1.8. Факторы, способствующие росту числа НПР

1.8.1. Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств

В некоторых странах под давлением представителей фармацевтической промышленности правительствами приняты решения об ускорении рассмотрения материалов на новые фармакологические средства и их регистрацию. Объясняли это необходимостью скорейшего обеспечения населения новыми эффективными препаратами. Однако практика показала, что ускорение процесса исследования и регистрации новых фармакологических средств привело к внедрению в медицинскую практику препаратов, недостаточно изученных в плане их безопасности.

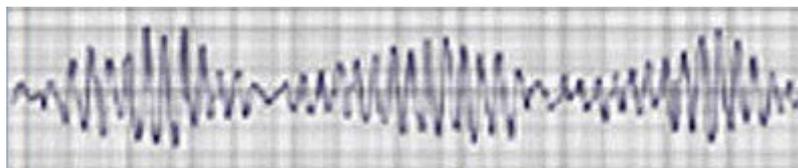
Так, в США срок экспертной оценки и регистрации новых препаратов сократился почти в 3 раза в результате принятой Конгрессом поправки к закону о лекарствах. После этого в течение только одного года (с сентября 1997 по сентябрь 1998 гг.) пять препаратов были изъяты с фармацевтического рынка вследствие обнаружения у них **серьезных НПР**:

фенфлюрамин (пондимин) и **дексфенфлюрамин (редукс)** – у 30% больных, принимавших эти препараты, возникли поражения клапанов сердца;

терфенадин (селдан) – смертельные аритмии при совместном применении с другими препаратами (Рисунок 12);

мибефрадил (позикор) – токсическое [взаимодействие](#) с другими препаратами;

бромфенак натрия (дуракт) – 20 серьезных поражений печени, 4 больных умерли от печёночной недостаточности, больным потребовалась пересадка печени.



[Рисунок 12](#). Аритмия Torsades de pointes. Может быть вызвана приемом препаратов из групп антигистаминных, антиаритмических, антипсихотических, антидепрессантных средств и антибиотиков

Тенденция ускорения регистрации новых фармакологических препаратов имеет место во многих странах. В связи с этим увеличивается возможность попадания на фармацевтический рынок препаратов, недостаточно изученных в плане безопасности, и возрастает необходимость проведения более тщательного мониторинга НПР на новые лекарственные препараты.

1.8.2. Самолечение и реклама лекарств

В России, как и в других странах, в настоящее время изменения в лекарственной политике и системе оказания медицинской помощи привели к тому, что многие лекарства, которые раньше отпускались по рецепту врача, теперь приобрели статус безрецептурных. Применение высокоактивных лекарственных средств (например, оральных контрацептивов, некоторых психотропных, нестероидных противовоспалительных средств и др.) в условиях самолечения не может не сказаться на частоте появления НПР, в том числе и серьезных. И с этой проблемой сразу же столкнулся вновь созданный Федеральный центр по изучению побочных действий лекарств, куда стали приходить сообщения о серьезных осложнениях. В центре были зарегистрированы тромбозы у молодых женщин, которые бесконтрольно принимали оральные контрацептивные средства (в частности, три-регол), кровотечения в результате применения нестероидных противовоспалительных средств.

Росту числа побочных реакций в современных условиях способствует и безудержная реклама эффективности препаратов без должного информирования потребителей о противопоказаниях, возможных побочных эффектах, последствиях взаимодействия с другими препаратами и пищевыми продуктами. В качестве примера можно назвать рекламу метформина – препарата, способного вызывать тяжелейшие осложнения в условиях его бесконтрольного использования.

Безответственная реклама лекарств приводит к росту числа больных, принимающих предлагаемые препараты без учёта противопоказаний к их использованию и возможных НПР.

Негативные последствия самолечения бывают связаны еще и с тем, что больные могут не знать многочисленных синонимов лекарств и в связи с этим принимать один и тот же препарат под различными названиями. В результате создаются условия для передозировки, а значит и для развития осложнений. В результате, препарат, безопасный при лечении под контролем врача, может оказаться небезопасным при самолечении. Кроме того, следует учитывать, что осложнения, возникшие при самолечении, весьма сложно выявлять и анализировать.

1.8.3. Воспроизведенные (генерические) препараты

Появление на фармацевтическом рынке большого числа воспроизведённых препаратов, также может увеличивать [риск](#) развития НПР. Поскольку эти препараты часто бывают дешевле оригинальных, пациенты предпочитают покупать именно их. Однако, практика показала, что один и тот же препарат, произведённый разными фирмами, может отличаться по своей переносимости и эффективности.

Такие препараты нередко отличаются друг от друга по составу входящих в них вспомогательных веществ, которые тоже могут вызывать у больных серьезные побочные реакции. Изменения в составе и в технологии изготовления лекарств могут влиять на их [биодоступность](#) и, в конечном итоге, на [эффективность](#) и безопасность. В инструкциях по применению воспроизведенных препаратов часто отсутствуют полные (необходимые или важные) сведения о возможных побочных эффектах и противопоказаниях к применению.

1.8.4. Биологически активные добавки (БАД)

Повсеместное распространение и популярность нетрадиционных методов лечения (лекарственные травы, биологически активные добавки) – ещё одна чрезвычайно важная проблема, игнорирование которой может привести к тяжелейшим последствиям.

В настоящее время лекарственные травы и БАД привлекают все большее внимание медицинских работников и представителей органов здравоохранения во всем мире в связи с тем, что все чаще стали регистрировать неблагоприятные побочные реакции, в том числе и с летальными исходами. В банке данных ВОЗ имеется около 10000 сообщений о НПР на лекарственные травы, которые являются компонентами многих БАД. В числе зарегистрированных НПР имеются такие, как

тахикардия, анафилактикоидные реакции, гепатиты, бронхоспазм, судороги, галлюцинации, гипертензия, сердечная недостаточность, тромбоцитопения, диарея, угнетение дыхания и др.

Анализ данных о безопасности БАД показал, что:

- в их составе могут быть высокоактивные лекарства и токсичные примеси;
- в информационных материалах нет полных сведений о составе и количестве входящих ингредиентов;
- в большинстве случаев нет сведений о противопоказаниях к назначению;
- нет сведений о взаимодействиях компонентов БАД с лекарственными средствами;
- в большинстве случаев не доказана безопасность компонентов БАД для беременных и плода;
- нет четких доказательств их эффективности при использовании по предлагаемым показаниям.

Примером присутствия в составе БАД токсичных примесей являются БАД китайского и индийского производства, в которых была обнаружена аристолохиевая кислота, обладающая нефротоксическими и канцерогенными свойствами. Только в *Бельгии было выявлено более 100 случаев нефропатий в результате применения этих натуральных, "безвредных" продуктов*. Появился даже термин "нефропатия в результате применения китайских трав". Проведение диализа и трансплантации почек потребовались 70 из 100 пострадавших больных.

Установлено, что в Бельгии около 10000 человек (с 1990 г.) лечились травами, в составе которых была аристолохия. В то же время препараты, содержащие аристолохиевую кислоту, изъяты с рынков Австралии, Германии, Египта и Венесуэлы в 80-е годы после появления публикаций, в которых сообщалось о наличии у неё канцерогенных свойств. В последующем подобные решения об ужесточении контроля и запрете применения аристолохии были приняты и в других странах. Например, Комитет по безопасности лекарственных средств Великобритании запретил импорт, продажу и применение медицинских "продуктов", содержащих аристолохию (запрет введен в действие с 28 июля 1999 г.). Такое решение последовало после регистрации двух случаев почечной недостаточности в терминальной стадии, вызванной аристолохией, присутствующей в лекарственных препаратах на основе трав, применяемых для лечения экземы. Так же, как и в Бельгии, в Великобритании получены доказательства того, что "препараты" были загрязнены аристолохией или она ошибочно присутствовала вместо других трав (например, вместо клематиса).

Проблемы со здоровьем могут возникать и при использовании многих разрешенных лекарственных трав, если не будут учитываться их свойства, взаимодействия, противопоказания к применению. Примером взаимодействия с некоторыми лекарственными препаратами, приводящего к изменению их действия, является зверобой – частый компонент БАД (Рисунок 13). В результате такого взаимодействия [эффективность](#) одних препаратов повышается, других снижается. В странах Европейского Союза контрольно-разрешительные органы здравоохранения приняли решение о внесении соответствующих дополнений и предостережений в инструкции по применению зверобоя. В связи с этими данными во многих странах пересматриваются требования, предъявляемые к контролю качества и безопасности БАД.



Рисунок 13. Зверобой. S. ZHOU. Reports of adverse effects in combining herbal medication and drugs bring up the need for safety monitoring and understanding of such treatment // INNOVATION, Vol. 8, N1

Центр ВОЗ по международному мониторингу лекарств в настоящее время разрабатывает общие стандартные подходы к контролю лекарственных трав. Эти стандарты будут касаться и подачи информации о них, включая научные названия и терапевтические показания.

Отсутствие четких требований к контролю качества входящих в БАД компонентов, к подаваемой о них информации, к регистрации и распространению этих "продуктов" чревато развитием самых серьезных последствий. В нашей стране эти "продукты" находят все большее применение, чему в значительной степени способствуют и сами врачи, которые активно вовлекаются в процесс популяризации и распространения данной продукции. В этой ситуации особую значимость приобретает проведение соответствующей разъяснительной работы всеми доступными средствами, включая средства массовой информации, о возможном [риске](#) использования БАД.

Чрезвычайно важным является также безотлагательное информирование медицинских работников, потребителей и распространителей продукции обо всех случаях возникновения осложнений. Очевидно, что лекарственные травы и пищевые добавки необходимо брать под жесткий контроль для гарантии их безопасного применения. Эта проблема требует объединения усилий врачей, фармакологов, фитохимиков, ботаников и, в первую очередь, работников здравоохранения, ответственных за внедрение этих "продуктов" в медицинскую практику.

1.8.5. Фальсифицированные лекарства

Подделка лекарственных препаратов с целью получения прибыли стала глобальной проблемой, поразившей практически все страны. С каждым годом возрастает число фальсифицированных лекарств, выявляемых как в индустриально развитых, так и в развивающихся странах. Причём подделываются препараты, пользующиеся наибольшим спросом. Это антибиотики, гормональные препараты, анальгетики, психотропные средства и др. В фальсифицированных препаратах дозы лекарственного вещества могут быть занижены или оно может вовсе отсутствовать. Иногда такие препараты содержат не те лекарственные вещества, которые заявлены на этикетке. По данным Института фармацевтической безопасности, в 2003 г. было зарегистрировано 327 преступлений, связанных с подделкой лекарственных средств. Большинство случаев имело место в США, Индии и Китае. В России эта проблема становится чрезвычайно актуальной. Если в 1997 году был обнаружен только 1 поддельный препарат, то в 2003 г. таких препаратов было уже более 200.

Анализ данных, полученных Минздравом РФ, показал, что примерно в 70% случаев фальсификации касались отечественных препаратов и в 30% случаев – зарубежных.

Среди обнаруженных фальсификатов отечественных препаратов наиболее часто встречались следующие: нистатин в таблетках, пенталгин в таблетках, цефазолин для инъекций, ампициллин, мирамистин, раствор сульфацил натрия в виде глазных капель. И число их растёт. Динамика выявления фальсифицированных лекарств в России представлена ниже.

Годы	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Число препаратов	1	9	29	105	101	178	201

Из зарубежных препаратов наиболее часто подделывались сульфацил натрия (глазные капли), сумамед в капсулах, церебролизин для инъекций, клафоран для инъекций, цефамезин для инъекций, рулид в таблетках, церукал в таблетках.

Ведущую роль в обнаружении фальсифицированных препаратов должна играть служба контроля качества лекарств Минздрава РФ с её контрольно-аналитическими лабораториями.

Вместе с тем, региональные и национальные центры фармаконадзора могут оказать существенную помощь в выявлении поддельных препаратов путём анализа сообщений о неожиданных НПР или об отсутствии эффекта лекарственных средств с последующим контролем их качества.

Вопросы для самопроверки и обсуждений

Глава 1. Общие вопросы безопасности лекарств

1. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств (фармаконадзор).
История вопроса.
2. Основные этапы исследования безопасности лекарств.
 1. Доклинические (экспериментальные) исследования: возможности и ограничения
 2. Клинические испытания - первые представления о безопасности нового препарата для человека
 3. Изучение безопасности лекарств после их внедрения в широкую медицинскую практику
3. Организация систем контроля безопасности лекарств (фармаконадзора) в разных странах
4. Международное сотрудничество в области контроля безопасности лекарственных средств. Национальные и международные законодательные и нормативные акты.
5. Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС
6. Контроль безопасности лекарств в России. Основные задачи фармаконадзора.
7. Содержание и частота представления регулярно обновляемой информации по безопасности лекарственных препаратов.
8. Система получения и анализ информации о побочных реакциях лекарственных средств.
9. Медицинские ошибки. Определение и эпидемиология. Наиболее распространенные ошибки при применении ЛС в клинической практике. Препараты и лекарственные формы, при применении которых чаще всего регистрируются ошибки. Последствия ошибок. Меры, направленные на предотвращение ошибок
10. Факторы, способствующие росту числа НПР. Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств. Самолечение и реклама лекарств. Воспроизведенные (генерические) препараты. Биологически активные добавки (БАД).
Фальсифицированные лекарства

Рекомендуемая литература:

Глава 1. Общие вопросы безопасности лекарств

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К., Брайцева Е.В. Методы выявления НПР лекарств, "Безопасность лекарств". – 2000. – № 2.
2. Астахова А.В., Лепяхин В.К., Чельцов В.В. Мониторинг лекарственных средств в России // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2003. – 1.
3. Бабаян Э.А. Некоторые аспекты побочного действия лекарств // "Побочное действие лекарств", М., 1976. - Вып. 6. – С. 7-10.
4. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. – М., 2003.
5. Приказ Минздрава СССР № 333 от 12.10.1973.
6. Приказ Минздрава РФ № 114 от 14.04.1997 г. "Об организации Федерального центра по изучению побочных действий лекарств".
7. Приказ Минздрава РФ № 131 от 5 мая 1997 г.
8. Топорков А.А. Государственное регулирование рынка лекарственных средств. В кн.: "Здравоохранение и фармацевтический рынок России". – СПб., 2003.
9. Amos H.E. Immunological aspects of practolol toxicity. Int. J. Immunopharmac. 1979, 1, 9.
10. Adams K, Corrigan J.M. Priority areas for national action: transforming health care quality. Washington, D.C.: National Academy Press; 2002.
11. Agency for Healthcare Research and Quality. 20 tips to help prevent medical errors. Patient Fact Sheet. AHR Publication No. 00-PO38. Rockville, MD: AHRQ, February 2000; available online at www.ahrq.gov/consumer/20tips.htm.
12. Agency for Healthcare Research and Quality. Medical errors: The scope of the problem. Fact sheet, Publication No. AHRQ 00-P037. Rockville, MD: AHRQ, February 2000; available online at www.ahrq.gov/qual/errback.htm.
13. Agency for Healthcare Research and Quality. Reducing errors in health care. Translating research into practice. AHRQ Publication No. 00-PO58. Rockville, MD: AHRQ, April 2000; available online at www.ahrq.gov/research/errors.htm.
14. Agency for Healthcare Research and Quality. Statement on medical errors. John M. Eisenberg, M.D., Director, Agency for Healthcare Research and Quality, before the Senate Appropriations Subcommittee on Labor, Health and Human Services, and Education, December 13, 1999, Washington. Rockville, MD: AHRQ, 1999; www.ahrq.gov/news/stat1213.htm.
15. American Pharmaceutical Association. Medication Errors. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 1999.
16. Ampt A., Westbrook J.I. Measuring nurses' time in medication related tasks prior to the implementation of an electronic medication management system. Stud Health Technol Inform. 2007;130:157-67.
17. Anselmi M.L., et al. Errors in the administration of intravenous medication in Brazilian hospitals. J Clin Nurs. 2007 Oct;16(10):1839-47
18. Bates D., Gawande A. Improving Safety with Information Technology. nejm 2003 Volume 348:2526-2534. <http://content.nejm.org/cgi/content-tweek/full/348/25/2485-d>
19. Bates D.W., Cullen D.J., Laird N., et al. Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. ADE Prevention Study Group. JAMA. 1995;274 :29 –34.
20. Bates D.W., et al. The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. J Am Med Inform Assoc. 1999;6:313 –21.
21. Begaud B., Evreux J.C., Jouglard J., Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. Therapie. 1985; 40: 111-18.

22. *Bobb A., Gleason K., Husch M., Feinglass J., Yarnold P.R., Noskin G.A.* The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med.* 2004; 164 : 785 –792
23. *Bond C.A., et al.* Medication Errors in United States Hospitals. *Pharmacotherapy* 2001;21:1023-36.
24. *Bond C.A., <Raehl C.L.* 2006 national clinical pharmacy services survey: clinical pharmacy services, collaborative drug management, medication errors, and pharmacy technology. *Pharmacotherapy.* 2008 Jan;28(1):1-13.
25. *Brennan T.A., et al.* Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. *N Engl J Med* 1991; 324: 370-6.
26. *Brown C.A., et al.* Improving Patient Safety through Information Technology. *Perspect Health Inf Manag.* 2005 Sep 27;2:5.
27. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To err is human. Building a safer health system. *Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S., eds.* Washington: National Academy Press, 1999.
28. *Conroy S, et al.* Interventions to reduce dosing errors in children: a systematic review of the literature. *Drug Saf.* 2007;30(12):1111-25.
29. *Coombes ID, et al.* Why do interns make prescribing errors? A qualitative study. *Med J Aust.* 2008 Jan 21;188(2):89-94.
30. *Davies D.M.* (Editor). 1. History in *Davies's Textbook of ADRs.* Fifth edition, Oxford, 1998, 4-9.
31. *de Carvalho M., Vieira A.A.* Medical errors in hospitalized patients // *J. Pediatr (Rio J.).* 2002 Jul-Aug; 78(4) : 261-8.
32. Doing what counts for patient safety: Federal actions to reduce medical errors and their impact, Report of the Quality Interagency Coordination Task Force (QuIC) to the President, February 2000; available online at www.quic.gov/report/toc.htm.
33. Editorials. The Haitian Diethylene Glycol Poisoning Tragedy. *JAMA,* 1998, v. 279, No. 5, 1215.
34. *Edwards I.R., Biriell C.* Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety,* 1994. 10: p. 93-102.
35. *Ernst F.R., Grizzle A.J.* Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41:192-199.
36. *Ferner R.E., Whittington R.M.* Coroners' cases of death due to errors in prescribing or giving medicines or to adverse drug reactions, Birmingham 1986-1991. *J R Soc Med* 1994;87:145-8.
37. *Fineberg H., V.We.* Can Do More to Avoid Medication Errors. *Medscape General Medicine.* 2006;8(4):31
38. *Fortescue E.B., et al.* Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics.* 2003;111 :722 –9.
39. *Geiling E.M.K., Cannon P.R.* Pathogenic effects of elixir of sulphanilamide (diethylene glycol) poisoning. *J. Am. Med. Ass.,* 1938, III, 919.
40. *Ghaleb M.A., et al.* Systematic Review of Medication Errors in Pediatric Patients *Ann Pharmacother.* 2006;40(10):1766-1776.
41. *Griffin J.P.* The evaluation of human medicines control from a national to an international perspective. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev.* 1998, 17 (1) 19-50.
42. *Grissinger M.* Medication errors in long-term care: part 1. *Consult Pharm.* 2007 Jul;22(7):544-6, 549-52, 555-6 passim.
43. *Harding L., Petrick T.* Nursing student medication errors: a retrospective review. *J Nurs Educ.* 2008 Jan;47(1):43-7.
44. *Have WH, et al.* Assessment of inhalation technique in children in general practice: increased risk of incorrect performance with new device. *J Asthma.* 2008. Jan-Feb;45(1):67-71.

45. *Hepler C.D., Strand L.M.* Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm.* 1990;47:533-43.
46. *Imbs J.L., Pouyanne P., Haramburu F., et al.* Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. *Regional Centers of Pharmacovigilance. Therapie,* 1999; 54 (1): 21-7.
47. *Jacobs S, et al.* Errors and adverse events in family medicine: developing and validating a Canadian taxonomy of errors. *Can Fam Physician.* 2007. Feb;53(2):271-6, 270.
48. *Jefferys D.B., Leakey D., Lewis J.A., et al.* New active substances authorized in the UK between 1972-1994. *Br. J. Clin. Pharmacol.,* 1998, 45, 151-6.
49. *Johnson J.A., Bootman J.L.* Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Int Med.* 1995;155:1949-56.
50. *Kaushal R., Jaggi T., Walsh K., Fortescue E.B., Bates D.W.* Pediatric medication errors: what do we know? What gaps remain? *Ambul Pediatr.* 2004;4 :73 –81.
51. Kelly W.N. Pharmacy contributions to adverse medication events. *Am J Health Syst Pharm* 1995, 52:385-90.
52. King W.J, et al. The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics.* 2003;112:506 –9.
53. *Knudsen P., et al.* Preventing medication errors in community pharmacy: root-cause analysis of transcription errors. *Qual Saf Health Care.* 2007 Aug;16(4):285-90.
54. *Knudsen P., et al.* Preventing medication errors in community pharmacy: frequency and seriousness of medication errors. *Qual Saf Health Care.* 2007 Aug;16(4):291-6
55. *Koczmara C, et al.* Dangerous abbreviations: "U" can make a difference! *Dynamics.* 2005 Fall;16(3):11-5.
56. *Lazarou J., et al.* Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA.* 1998;279:1200-5.
57. *Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N.* Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA,* 1998 Apr. 15; 279, (15):1200-1205.
58. *Leape L.L., et al.* The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II: *New Engl J Med* 1991; 324: 377-84.
59. *Lehmann D.F., et al.* Every error a treasure: improving medication use with a nonpunitive reporting system. *Jt Comm J Qual Patient Saf.* 2007 Jul;33(7):401-7
60. *Lesar T.S.* Medication Errors Related to Dosage Formulation Issues *Medscape Pharmacists* 2(2), 2001.
61. *Lombardi T .P., Kennicutt J.D.* Promotion of a Safe Medication Environment: Focus on the Elderly and Residents of Long-term Care Facilities. *Medscape Pharmacists* 2(1), 2001.
62. *Luk L.A., et al.* Nursing management of medication errors. *Nurs Ethics.* 2008 Jan;15(1):28-39
63. *MacKay A.D., Axford A.T.* Pleural effusions after practolol. *Lancet,* 1976, 1, 89.
64. *Marino B.L., Reinhardt K., Eichelberger W.J., Steingard R.* Prevalence of errors in a pediatric hospital medication system: implications for error proofing. *Outcomes Manag Nurs Pract.* 2000; 4: 129 – 135.
65. *Mayboom R.H.B.* Detecting ADRs. *Pharmacovigilance in The Netherlands, LAREB* 1998.
66. *McBride W.G.* Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet,* 1961, 4, 1358.
67. *Meehan T.P., et al.* Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
68. *Melmon K.L.* Preventable drug reactions-causes and cures. *N. Engl. J. Med.,* 1971, 284, 13.
69. *Moore N, et al.* Adverse drug reaction monitoring: Doing it the French way. *Lancet,* 1985; ii: 1056.
70. *Muehberger N., Hasford J., et al.* ADR monitoring-cost and benefit consideration. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety,* 1997, 6, 000-000.

71. National Academies Office of News and Public Information. Preventing death and injury from medical errors requires dramatic, system-wide changes. Washington, DC: National Academies, November 1999; available online at www4.nationalacademies.org/news.nsf/isbn/0309068371.
72. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCCMERP taxonomy of medication errors. Rockville, MD: USP, 1998; available online at www.nccmerp.org/aboutmederrors.htm.
73. New Bill Would Provide Grants to Avert Medication Errors. WASHINGTON (Reuters Health) May 03.
74. *Nix D.E.* Optimization of Antimicrobial Therapy to Minimize Medication Errors. *Medscape Pharmacists* 3(1), 2002.
75. *Parshuram C.S., et al.* Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ*. 2008 Jan 1;178(1):42-8.
76. *Pepper G.* Program and abstracts of the National Conference of Gerontological Nurse Practitioners 25th Annual Conference; September 27-October 1, 2006; Jacksonville, Florida.
77. *Phillips J., et al.* Retrospective Analysis of Mortalities Associated With Medication Errors. *Am J Health-Syst Pharm* 58:1824-1829, 2001
78. *Pierson S., et al.* Preventing medication errors in long-term care: results and evaluation of a large scale web-based error reporting system. *Qual Saf Health Care*. 2007 Aug;16(4):297-302.
79. *Potts A.L., et al.* Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics*. 2004; 113: 59 –63.
80. *Rawlins M.D., Thompson J.W.* Pathogenesis of ADR In: Textbook on adverse drug reactions. Oxford Univ. Press, 1977, 10-31.
81. *Reason J.* Human error: models and management. *BMJ* 2000; 320: 768-770.
82. *Rinke M.L., et al.* Prescribing errors in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2008. Jan; 24(1):1-8.
83. *Rupp M.T.* Value of community pharmacists' interventions to correct prescribing errors. *Annals of Pharmacotherapy* 1992; 26: 1580-4.
84. *Saginur M., et al.* The uptake of technologies designed to influence medication safety in Canadian hospitals. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(1):27-35.
85. *Sandars J., Esmail A.* The frequency and nature of medical error in primary care: understanding the diversity across studies *Family Practice* 2003; 20:231-6.
86. *Sousa P.* [Patient safety: the need for a national strategy]. *Acta Med Port*. 2006 Jul-Aug;19(4):309-17.
87. The importance of Pharmacovigilance, WHO, 2002.
88. *Thompson D., Oster G.* Use of terfenadine and contraindicated drugs. *JAMA*,1996, 275:1339-41.
89. *Thomsen L.A., et al.* Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. *Ann Pharmacother*. 2007 Sep;41(9):1411-26.
90. UK Department of Health. An organization with a memory. 2000, December.
91. *Upperman J.S., et al.* The impact of hospital-wide computerized physician order entry on medical errors in a pediatric hospital. *J Pediatr Surg*. 2005;40:57 –9.
92. *Venulet J., Ciucci A.G., Berneker G.C.* Standardized assessment of drug-adverse reaction associations with rationale and experience. *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 1980; 18: 381-820.
93. *Venulet J.* The WHO Drug Monitoring Programme: The Formative years (1968-1975). In: *Drug surveillance*; Geneva 1994, 13-21.
94. *Wade O.L., Beeley L.* Adverse reactions to drugs. Second edition, London 1976.
95. *Weingart S.N., Wilson R.M., Gibberd R.W., Harrison B.* Epidemiology of medical error. *BMJ* 2000; 320: 774-7.
96. WHO launches global patient safety campaign. *Bull World Health Organ* 2004 82; 889.

97. Wick J.Y. How to eliminate "do not use" abbreviations. *Consult Pharm.* 2007 Oct;22(10):870-3.
98. *Wiholm B.E, Olsson S., Wood S.* Spontaneous Reporting Systems outside the United States. *Pharmacoepidemiology*, 1994. Edited By B.L. Strom.

Коллекция ссылок на Интернет-ресурсы

Глава 1. Общие вопросы безопасности лекарств

1. <http://www.eurasiahealth.org>

“Здоровье Евразии” - информационная сеть для стран Центральной и Восточной Европы и Новых Независимых Государств

2. <http://www.who-umc.org/>

Сотрудничающий центр ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств

Центр мониторинга Уппсала (Швеция) (Uppsala Monitoring Centre - UMC)

(на англ.яз)

Центр мониторинга посвящает свою работу сбору, оценке и распространению информации, полученной от национальных программ фармаконадзора государств-членов, которая касается пользы, вреда, эффективности и риска применения лекарственных средств. “Работа UMC заключается в координации усилий ВОЗ и ее более чем восьмидесяти государств-членов в рамках программы международного мониторинга лекарственных средств; сборе, оценке и распространении информации, полученной от государств-членов, и касающейся пользы, вреда и рисков использования лекарственных средств и других веществ, применяемых в медицине для улучшения исходов лечения больных и общественного здравоохранения во всем мире; сотрудничестве с государствами-членами в развитии науки и практики фармакологической бдительности”. Веб-сайт содержит информацию о деятельности Центра, его публикации, новости, конференции и сведения о возможностях обучения, презентации/стендовые доклады, описывающие национальные мероприятия по фармаконадзору, видео презентации, глоссарий терминов и отсылки к другим ресурсам.

3. <http://emea.europa.eu>

Европейское агентство по оценке лекарственных средств (European Medicines Agency)

(на англ.яз)

Европейское агентство по оценке лекарственных средств (ЕМЕА) – это европейское агентство экспертизы медицинской продукции. До 2004 Европейское агентство по оценке лекарственных средств было известно как Европейское агентство по оценке качества продукции медицинского назначения. Агентство ЕМЕА было создано в 1995 г. при финансовой поддержке со стороны Европейского Союза и фармацевтической индустрии, а также с помощью непрямыи субсидии государств-членов в попытке гармонизировать работу существующих национальных медицинских регламентирующих органов. Посредством сети фармаконадзора Агентство постоянно следит за безопасностью лекарственных средств. Если при регистрации побочного действия лекарственного средства становится очевидной необходимость изменения баланса пользы и рисков медицинского продукта, ЕМЕА предпринимает соответствующие действия. В области экспертизы ветеринарной продукции медицинского назначения Агентство несет ответственность за установление безопасных пределов остаточных концентраций лекарственных средств в продуктах питания животного происхождения.

4. <http://eudravigilance.emea.europa.eu/highres.htm>

EudraVigilance (на англ.яз)

EudraVigilance – это европейская сеть обработки и система менеджмента данных о регистрации и анализе сообщений о подозрениях на неблагоприятные реакции, проявившиеся при создании

новых лекарственных препаратов, а также в ходе последующей рыночной авторизации медицинской продукции в Европейском экономическом регионе (ЕЕА). В частности, EudraVigilance поддерживает:

Электронный обмен сообщениями о подозреваемых неблагоприятных реакциях (в виде Отчетов о безопасности индивидуальных случаев) между Европейским агентством по оценке лекарственных средств (ЕМЕА), национальными компетентными властями, а также органами, ответственными за авторизацию маркетинга, и спонсорами клинических испытаний в Европейском экономическом регионе (ЕЕА);

Раннее выявление возможных сигналов, связанных с безопасностью использования продукции медицинского назначения у людей;

Непрерывный мониторинг и оценка потенциальных вопросов безопасности при получении извещений о неблагоприятных реакциях;

Процесс принятия решений на базе более обширных знаний характера побочных реакций продукции медицинского назначения, особенно, в рамках менеджмента рисков. Национальные мониторинговые системы

5. http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=5

Схема "желтой карты" [Yellow Card]

(на англ.яз)

Схема "желтой карты" – британская инициатива, осуществляемая Агентством по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения (MHRA) совместно с Комиссией по применению лекарственных средств у людей (CHM) с целью сбора информации о побочных действиях лекарственных средств (ADR) при назначении медикаментов. Она распространяется на все лицензированные лекарственные средства от препаратов и вакцин, отпускаемых по рецепту, до продукции безрецептурного отпуска, приобретаемой в аптеке или супермаркете. Схема включает также все сборы трав и нелецензированные лекарства, применяемые при лечении в косметологии. О побочном действии может сообщить каждый работник здравоохранения – врач, фармацевт и медсестра, а также пациенты и лица, осуществляющие за ними уход. MHRA и организации-предшественники в течение более чем 40 лет собирали по схеме "желтой карты" данные о предполагаемых неблагоприятных реакциях на прием лекарственных средств. Со времени создания схемы "желтой карты" в Великобритании было подано свыше 500000 форм-извещений. Данные схемы "желтой карты" можно найти на веб-сайте MHRA.

6. <http://www.fda.gov/medwatch/how.htm>

MedWatch

(на англ.яз)

MedWatch – это программа Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) США регистрации серьезных реакций, проблем качества продукции и ошибок использования изделий медицинского назначения, применяемых у людей, таких как лекарственные средства и медицинские устройства. Форма FDA № 3500 создана для использования работниками здравоохранения и потребителями в целях добровольной регистрации неблагоприятных событий, отмеченных спонтанно в ходе оказания клинической помощи, а не событий, произошедших во время клинических испытаний или иных исследований в условиях клиники. Такие обязательные отчеты подаются в FDA в соответствии с нормативно-правовыми актами в области исследования новых лекарственных средств/биологических препаратов или применения устройств в целях исследований (IDE).

7. <http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm>

Австралийский бюллетень побочного действия лекарственных средств (Australian Adverse Drug Reactions Bulletin)

(на англ.яз)

Австралийский бюллетень побочного действия лекарственных средств выпускается шесть раз в год Экспертным советом по побочному действию лекарственных средств. Экспертный совет по

побочному действию лекарственных средств (ADRAC), являющийся подкомитетом Австралийского комитета по оценке лекарственных средств (ADEC), был сформирован в 1970 г. в помощь Администрации по качественной клинической практике (TGA) для обеспечения безопасности фармакологического лечения. Он состоит из независимых медицинских экспертов, обладающих знаниями и опытом в соответствующей сфере оценки безопасности фармацевтической продукции. Администрация по качественной клинической практике проводит различные мероприятия по оценке и мониторингу для обеспечения приемлемого стандарта имеющихся в Австралии товаров медицинского назначения с целью гарантировать австралийскому обществу доступ к терапевтическим достижениям в пределах обозримого отрезка времени. Все выпуски бюллетеня представлены в свободном доступе.

8. <http://www.almp.hr/stranica/farmakovigilancija.htm>

Агентство лечебных препаратов и медицинской техники - Хорватия

(на хорват.яз)

Фармаконадзор: сообщения о побочном действии лекарственных средств, новости, обучение и конференции.

9. <http://www.pharm.med.kg/InfCenter/me.shtml?m=130&sm=130151>

Информационный центр по лекарственным средствам (Министерство здравоохранения Кыргызской Республики, Департамент лекарственного обеспечения и медицинской техники)

Центр предоставляет независимую, объективную информацию о лекарственных средствах по запросам работников системы здравоохранения и населения; · издает "Лекарственный бюллетень", "Информационный вестник", "Обзор цен на лекарственные препараты в Кыргызской Республике"; консультирует медицинских и фармацевтических работников по вопросам рационального использования лекарственных средств, формулярной системы; участвует в организации семинаров, лекций для различных групп работников здравоохранения; осуществляет мониторинг побочных реакций лекарственных средств. "Для предоставления единой информации о развитии побочной реакции на лекарственное средство утверждена МЗ КР специальная форма – сообщение о побочных реакциях лекарственных средств (Желтая карта), которая должна быть заполнена и направлена в Информационный центр по лекарственным средствам. Врачи и медицинские работники государственных учреждений здравоохранения, независимо от их ведомственного подчинения, обязаны предоставлять Центру информацию о любых побочных действиях лекарственного средства через свои лекарственные комитеты."

10. <http://www.pharma-center.kiev.ua/view/yvaga>

Государственный фармакологический центр (Украина) - Сообщения о побочных действиях лекарственных средств

(на украинском, русском и английском языках)

Центр осуществляет фармакологический надзор за побочными реакциями/действиями лекарственных средств, зарегистрированных в Украине (организация и осуществление фармаконадзора) и предоставляет предложения МЗ о порядке осуществления этого надзора и полном или временном запрете применения лекарственных средств. Информация базируется на данных спонтанных сообщений, полученных от врачей.

11. <http://www.pharm-cis.com/?id=3575>

Развитие системы мониторинга побочных действий лекарственных средств в Республике Казахстан: первые результаты

12. <http://www.pharmnews.kz/zakon/14-02-2005-prikaz-52.html>

Приказ Министра здравоохранения Республики Казахстан от 14 февраля 2005 года № 52 Об утверждении Инструкции по проведению мониторинга побочных действий лекарственных средств.

13. <http://www.regmed.ru/>

Государственный Реестр ЛС. Реестр зарегистрированных лекарственных средств - содержит наиболее полную, достоверную и актуальную информацию по всем зарегистрированным в

Российской Федерации лекарственным средствам, субстанциям и вспомогательным веществам. В состав информации входят сведения о регистрации, медицинском применении, условиях и сроках хранения лекарственных средств, составе ЛС, зарегистрированным ценам, принадлежности к перечням ЖНВЛС, кодам ТН ВЭД и АТС, и другую информацию.

Глава 2. Классификация НПР на лекарственные средства

- 2.1. Типы НПР и механизмы их развития
- 2.2. Факторы риска в развитии НПР
- 2.3. Необходимые условия для выявления НПР, возникающих с разной частотой

2.1. Типы НПР и механизмы их развития

Согласно терминологии, разработанной Всемирной организацией здравоохранения, неблагоприятная [побочная реакция](#) определяется как любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.

Неблагоприятные побочные реакции НПР на лекарственные средства многообразны по своим клиническим проявлениями, по механизмам и частоте их возникновения. Есть немало вопросов, касающихся патогенеза развития НПР и роли различных факторов в этих процессах, которые до сих пор остаются неясными. Этим объясняется сложность создания единой всеобъемлющей классификации НПР. Многие отечественные и зарубежные исследователи предлагали свои варианты систематизации основных видов побочного действия лекарств. Каждый из них имеет преимущества и недостатки.

В настоящее время современному уровню знаний соответствует в большей степени классификация, в основу которой положены предложения Wade & Beely, Rawlings & Thomson, модифицированные впоследствии Royer. Она используется как в работе национальных и региональных центров по изучению побочных действий лекарственных средств разных стран, так и в Программе ВОЗ по международному мониторингу лекарств. Согласно этой классификации, НПР условно подразделяются на четыре типа – А, В, С и D (Таблица 5).

Таблица 5

Классификация неблагоприятных побочных реакций

Неблагоприятные побочные реакции, зависмые от дозы (тип А)	Избыточный терапевтический эффект Побочные эффекты: - фармакологические - токсические Вторичные эффекты
Неблагоприятные побочные реакции, независмые от дозы (тип В)	Иммуноаллергические Неизвестного механизма
Неблагоприятные	Толерантность

побочные реакции вследствие длительной терапии (тип С)	Зависимость Синдром отмены Кумулятивные эффекты Эффекты подавления выработки гормонов
Отсроченные эффекты (тип D)	Мутагенность Канцерогенность Тератогенность

Неблагоприятные [побочные реакции типа А](#) обусловлены фармакологическими свойствами и [токсичностью](#) самого лекарственного средства или его метаболитов. Они предсказуемы на основании знаний их фармакологических свойств, возникают часто, зависят от дозы препарата, для них характерна невысокая летальность. На долю реакций этого типа приходится около 75 % от всех НПР на лекарственные препараты.

Усиление обычного терапевтического эффекта. НПР типа А могут проявляться усилением желаемого терапевтического эффекта при введении препарата в обычных рекомендуемых дозах. В отношении многих лекарственных средств доза должна подбираться индивидуально в зависимости от многих факторов, например, таких как состояние функций почек, печени, которые влияют на фармакокинетику препаратов, наличие тех или иных заболеваний у больного, от которых зависит проявление токсичности, генетически детерминированных особенностей обмена препаратов. Примером могут служить антикоагулянты. Назначение их в слишком малых дозах приводит к неадекватной пролонгации протромбинового времени, применение в слишком высоких – к кровотечениям. Гипогликемия может быть следствием лечения инсулином или антидиабетическими препаратами для приема внутрь в дозах не намного превышающих те, которые обеспечивают адекватный контроль уровня сахара в крови.

Фармакологические и токсические побочные эффекты. К сожалению, многие лекарственные препараты не обладают достаточной избирательностью действия, и влияя на различные рецепторы или системы организма, они помимо желаемого терапевтического, вызывают многие другие, так называемые побочные фармакологические эффекты. Эти эффекты зависят от фармакологических свойств препаратов. Так, например, бета-адреноблокаторы, оказывая действие на рецепторы сердца (с чем связывают их гипотензивный эффект), одновременно воздействуют на рецепторы бронхов, что приводит к бронхоспазму. При увеличении дозы (в рамках рекомендуемых) этих препаратов, при формировании относительной или абсолютной передозировки (например, при нарушении функции печени или почек, выводящих препараты из организма) будет усиливаться нормальный [терапевтический эффект](#) (снижение артериального давления), а также побочные фармакологические эффекты, обусловленные влиянием препарата на другие органы и системы (например, бронхи).

Препараты белладонны (атропин), назначаемые для снятия спазма гладких мышц при почечных, печёночных или кишечных коликах, воздействуя на м-холинорецепторы мышц глаза, повышают внутриглазное давление, что при глаукоме может приводить к отслойке сетчатки и необратимой слепоте.

В определенных клинических ситуациях [побочный эффект](#) может стать терапевтическим эффектом. Так, при использовании изопrenalина в качестве бронхорасширяющего средства возможно появление у больного характерного для него побочного эффекта в виде тахикардии и может возникнуть [риск](#) развития сердечной аритмии. Но способность препарата вызывать тахикардию может быть использована с терапевтической целью у больных с сердечной блокадой для увеличения частоты сердечных сокращений. Кодеин, используемый в качестве анальгетического средства, вызывает такой побочный эффект как запоры, при диарее это действие препарата оказывается терапевтическим.

Многие лекарственные препараты могут быть причиной **токсических побочных эффектов**. Токсический эффект не всегда связан со сверхдозировкой (экзогенный механизм возникновения), но и зависит от внутренних факторов, таких как индивидуальная чувствительность, обусловленная [метаболизмом](#), состояния других видов обмена, например, калия при дигиталисной интоксикации, нарушения выведения препарата (застойные почки при недостаточности кровообращения, повышение дозы

при гипопроотеинемии и т. д.). В развитии токсических эффектов большую роль играет так называемый терапевтический индекс препарата.

Разница между дозой, необходимой для достижения терапевтического эффекта, и дозой, которая вызывает токсический эффект, обозначается как терапевтический индекс. Препараты, для которых эта разница значительная, относятся к ЛС с большой шириной действия. Они редко вызывают токсические реакции. Напротив, для препаратов с малой шириной терапевтического индекса трудно бывает избежать развития токсических осложнений. К последним относятся, например, антибиотики аминогликозидного ряда, с которыми связывают вестибулярные нарушения, глухоту, поражения почек. Малая [широта терапевтического действия](#) свойственна многим препаратам, в частности, цитостатикам, теофиллину.

При разработке новых лекарственных препаратов предпринимаются попытки увеличить избирательность их действия, что позволяет снизить частоту возможных побочных эффектов.

Вторичные эффекты лекарственных препаратов тоже относят к [НПР типа А](#). Это такие эффекты лекарственных средств, которые напрямую не связаны с самим препаратом, а обусловлены последствиями его действия. Например, антибиотики широкого спектра при приеме внутрь могут угнетать нормальную кишечную флору кишечника. В результате создаются условия для развития суперинфекции, которая может быть вызвана резистентными микроорганизмами. Кандидозная инфекция часто является следствием лечения тетрациклинами. Другой пример – псевдомембранозные колиты, вызываемые линкомицином и клиндамицином.

Кортикостероиды и иммунодепрессанты угнетают защитные свойства организма, что является предрасполагающим фактором к развитию инфекции. В этих условиях возможна активизация латентных форм туберкулеза, оппортунистических инфекций, вызываемых микроорганизмами, не патогенными в нормальных условиях. Длительное применение иммунодепрессантов после трансплантации почек сопряжено с [риском](#) развития вирусных инфекций, вызываемых цитомегаловирусом, или грибковых инфекций, которые являются чрезвычайно серьезными, часто заканчиваются летальными исходами.

Неблагоприятные побочные реакции типа В чаще всего являются реакциями иммуноаллергической природы (например, анафилактический шок, синдром Стивенса-Джонсона). (Рисунок 14. Рисунок 15. Рисунок 16. Рисунок 17.). К этому типу относятся также некоторые генетически детерминированные реакции.



[Рисунок 14](#). Обширное поражение кожи, характерное для синдрома Стивенса-Джонсона. Темные участки – некроз эпидермы.



[Рисунок 15](#). Макулезная сыпь, характерная для синдрома Стивенса-Джонсона. Макулы могут сливаться в пузырь.



[Рисунок 16](#). Синдром Стивенса-Джонсона. Serious токсическая реакция на лекарственную терапию, в частности, сульфаниламидами



[Рисунок 17](#). Синдром Стивенса-Джонсона

Они возникают редко, не связаны с дозой препарата, часто серьезные. Эти реакции трудно предвидеть (непредсказуемые, неожиданные). Для реакций этого типа характерна высокая летальность. Считается, что реакции этого типа составляют около 25% от числа всех зарегистрированных.

Реакции повышенной чувствительности могут быть при всех путях введения препарата, в том числе и местном. При наличии повышенной чувствительности организма НПР возникают даже на очень малые дозы препарата.

Неблагоприятные побочные реакции типа В иммуноаллергического генеза – это результат ответной реакции на взаимодействие антигена с антителом. В роли антигена выступают многие лекарства или его метаболиты. Для развития реакций этого типа необходимо формирование повышенной чувствительности (сенсibilизации) после предшествующего контакта организма с препаратом или химически сходным соединением. Многие лекарственные препараты обладают антигенной активностью. Лекарства с высоким молекулярным весом, такие как белки и пептидные гормоны, могут действовать как полные антигены, поэтому они наиболее опасны с точки зрения вероятности возникновения таких реакций. Но большинство препаратов имеют низкий молекулярный вес и становятся полными антигенами только после их связи с белками организма. Некоторые аллергические реакции вызываются не самим лекарственным веществом, а его метаболитами или примесями.

К **генетически обусловленным реакциям типа В**, т. е. связанным с какими-либо врожденными нарушениями относят, например, некоторые редкие НПР, необычные реакции в результате дефицита или нарушений в ферментной системе. Механизм многих таких реакций остается не выясненным (Таблица 6).

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы – наиболее часто встречающийся дефицит ферментов у человека, особенно у американских и африканских негров и некоторых представителей средиземноморской расы. Этот фермент участвует в образовании восстановительного глутатиона, необходимого для стабильности эритроцитов. При дефиците этого фермента некоторые препараты, применяемые в обычных дозах, могут вызывать гемолиз. Такой препарат, как дапсон, в отличие от других, способен вызывать гемолиз и у многих индивидуумов с нормальной ферментной системой.

Таблица 6

Генетически обусловленные НПР типа В с известным генетическим дефектом

Фармакогенетический параметр	Неблагоприятная <u>побочная реакция</u>	Лекарственные средства
Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы	Гемолиз	Примахин Сульфаниламиды Дапсон Нитрофурантоин Аспирин Фенацетин
Дефицит метгемоглобинредуктазы	Метгемоглобинемия	Сульфаниламиды Фенацетин Дапсон Нитрофурантоин Примахин Местные анестетики (прокаин, прилокаин) Нитраты, нитриты Хлораты

Метгемоглобинемия индуцируют лекарственные препараты, которые увеличивают скорость окисления гемоглобина. Но метгемоглобинемия возможна и у лиц с нормальной скоростью окисления, при

использовании препаратов, перечисленных в таблице, в больших дозах. В норме метгемоглобинемия быстро регрессирует под влиянием метгемоглобинредуктазы, которая присутствует в красных кровяных клетках. При дефиците фермента развивается гемолиз, и восстановление идет очень медленно после выведения препарата из организма.

К [НПР типа В](#), генетически детерминированным, относят и *порфирию*. Различные врожденные формы порфирии являются следствием нарушений обмена порфирина, при котором имеется гиперпродукция фермента синтетазы аминолевуленовой кислоты. Многие медикаменты способствуют продукции этого фермента и в результате провоцируют острые приступы порфирии. К таким препаратам относятся барбитураты, кортикоиды, контрацептивные и антидиабетические средства для приема внутрь, этанол, сульфонамиды, гризеофульвин, анестетики, фенитоин, эстрогены.

Злокачественная гипертермия. Имеются убедительные доказательства генетической природы злокачественной гипертермии, при которой преимущественно поражаются скелетные мышцы [10, 24]. Летальность от злокачественной гипертермии составляет 60-70%. Ее могут вызывать такие препараты, как галотан, суксаметоний, тубокурарин, бупивакаин (эпидурально), общие и местные анестетики, изофлюран и другие препараты.

Периодический паралич также относят к [НПР типа В](#) генетической природы. Дефекты в мембране скелетных мышц могут иметь клинически значимые последствия, например, быть причиной приступов мышечной слабости в условиях гипер- и гипокалемии. Гиперкалемия может возникать под влиянием анестезии или после трансфузии гидрохлорида калия. Гипокалемию вызывают инсулин, минералокортикоиды, адреналин, этанол.

Неблагоприятные [побочные реакции типа С](#) – это реакции, которые возникают, как правило, после длительной терапии, в результате чего у больного могут появляться ятрогенные заболевания, может увеличиваться частота развития "спонтанных" заболеваний (например, ретинопатии и др.).

Реакции этого типа часто расцениваются как серьезные, способные существенно влиять на здоровье человека, и по своей природе зачастую необратимы к моменту их выявления. Они особенно трудны для изучения и выявления. Не всегда ясно определяется временной интервал между началом лечения и их развитием. К реакциям этого типа относятся [синдром отмены](#), [лекарственная зависимость](#), [кумулятивные эффекты](#) и [эффекты подавления выработки гормонов](#), [толерантность](#).

Примерами реакций типа С являются нейролептическая тардивная дискинезия, синдром отмены на гипотензивные средства, бета-адреноблокаторы, клонидин, празозин.

Реакции в результате отложений препарата в тканях тоже относят к [НПР типа С](#), они могут прогрессировать после отмены препарата. Например, хлорохин, противомалярийный препарат, предложенный в 1965 году для лечения ревматоидного артрита, определяется в тканях в течение нескольких лет после прекращения лечения. Препарат медленно выводится из организма человека. Его отложения в пигментном и корнеальном эпителии сетчатки глаз сопровождаются затуманенностью зрения. Но, если эти изменения под влиянием препарата носят обратимый характер после прекращения приема, то ретинопатия, вызываемая хлорохином, представляет большую угрозу, так как она обычно прогрессирует и приводит к необратимой потере зрения. Аналогичная ситуация складывается и при использовании фенотиазинов, способных откладываться в пигментном слое сетчатки и вызывать ретинопатию. Известные осложнения в результате длительной терапии кортикостероидами – остеопороз, атрофия кожи, также относятся к данному типу реакций.

Неблагоприятные [побочные реакции типа D](#), или *отсроченные реакции*, включают в себя [канцерогенные](#), [мутagenные](#), [тератогенные эффекты](#), [дефекты репродуктивной системы](#) и другие, которые могут возникать через месяцы или годы после лечения. Диагностика этих реакций еще более затруднительна и проводится с применением особых методических подходов. *Неоплазии* лекарственного происхождения наиболее серьезный тип отсроченных реакций. Для многих канцерогенов эффект зависит от дозы, и новообразования появляются в местах максимальной концентрации препарата. Так, мышьяк

откладывается в коже, где и возникают кератоз, гиперпигментация и другие кожные повреждения, которые могут приводить к множественной базально-клеточной карциноме. Установлено, что цитостатики оказывают повреждающее воздействие на клетки и при длительной терапии могут индуцировать лейкемию.

Имеются многочисленные сообщения об острой лейкемии вследствие лечения мелфаланом множественной миеломы. Циклофосфамид и ряд других препаратов обладают [канцерогенными эффектами](#).

Итак, выделяют четыре типа неблагоприятных побочных реакций. Однако следует иметь в виду, что это подразделение носит зачастую условный характер, так как в их развитии одновременно могут играть роль не один, а несколько механизмов (Таблица 7).

Таблица 7

Основные характеристики НПР

НПР типа А	НПР типа В	НПР типа С	НПР типа D
Возникают относительно часто (обычно более 1 на 100)	Наблюдаются редко (обычно менее 1 на 1000)	Возникают редко и после длительного приема препарата	Отсроченные эффекты препарата, которые возникают через месяцы или годы после лечения
Предсказуемы на основании знания фармакологических свойств	В основе развития часто лежит иммуноаллергический механизм, генетически обусловленные	Эффекты препарата, которые приводят к увеличению частоты "спонтанных" заболеваний	Возникают редко
С увеличением дозы увеличивается частота и тяжесть	Нет выраженной зависимости от дозы препарата	Характерные, серьезные, персистирующие	Включают канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы
Обусловлены фармакологическими свойствами препарата	Часто имеются предрасполагающие факторы (например, нераспознанная к моменту развития сенсibilизация)	Лекарственную природу трудно проследить	Диагностика этих эффектов затруднена

Связь со временем приема лекарства может прослеживаться, но не всегда	Часто прослеживается связь со временем приема препарата		
Могут быть иногда специфическими	Непредсказуемые, характерные реакции, часто серьезные		
Могут изучаться экспериментальным путем			

2.2. Факторы риска в развитии НПР

Большую роль в развитии неблагоприятных побочных реакций играют определенные факторы [риска](#), например, такие как возраст, вес тела, пол, функциональное состояние печени, почек, имеющиеся у больных заболевания, генетически обусловленные варианты обмена веществ. Все перечисленные факторы могут существенным образом влиять на фармакокинетические и фармакодинамические параметры лекарственных средств и соответственно влиять, как на их терапевтическое действие, так и на возникновение НПР.

Возраст. Влияние возрастного фактора на фармакокинетику лекарственных средств можно продемонстрировать на примере сульфаметоксипиридазина (Таблица 8).

Таблица 8

Возрастные изменения показателя $T_{1/2}$ сульфаметоксипиридазина

Возраст	Период полувыведения (ч)
Новорожденные	136
1мес.-2 года	54
2 года-12 лет	1
Взрослые	63
Пожилые	98

Как видно из приведенных данных, [период полувыведения](#) препарата значительно увеличен у новорожденных и пожилых людей, и, следовательно, у них будет увеличиваться [риск](#) развития побочных эффектов, вызываемых сульфаметоксипиридазином.

Заболевания печени. Очень немногие препараты у людей выводятся почками в неизменном виде. Большинство из них метаболизируются в печени. В связи с этим при нарушениях функции печени возможны изменения их нормального обмена. В результате нарушения [метаболизма](#) лекарственных препаратов могут возникать НПР, включая токсические. Так, угнетение функции костного мозга,

вызываемое хлорамфениколом, вероятнее у больных с тяжелыми поражениями печени. Больные с печеночной энцефалопатией или печеночной прекомой в [анамнезе](#) чрезвычайно чувствительны к действию наркотических анальгетиков, барбитуратов и транквилизаторов. Даже в небольших дозах эти препараты вызывают характерные изменения на ЭЭГ, и в больших дозах – кому. При заболеваниях печени снижается синтез псевдохолинэстеразы – фермента, ответственного за инактивацию некоторых препаратов, например суксаметина. В результате, при данном виде ферментной недостаточности у больных с нарушенной функцией печени может развиваться такое осложнение, как длительное апноэ в ответ на применение миорелаксантов. При тяжелых заболеваниях печени снижается синтез витамина К, необходимого для нормального функционирования свертывающей системы крови. Поэтому при назначении таким больным антикоагулянтов возможны геморрагии.

Недостаточность функции почек. Лекарства, которые выводятся в основном почками, могут быть причиной возникновения неблагоприятных побочных реакций у больных с нарушениями их функции (Таблица 9). В таблице 4 дается перечень некоторых таких препаратов.

Таблица 9

Лекарства, выводимые почками, которые могут вызывать НПР при почечной недостаточности

Неблагоприятные побочные реакции	Лекарственное средство
Избыточный терапевтический эффект	Фенобарбитал Хлорпропамид Галламин Неостигмин
Увеличение токсичности	Антибиотики-аминогликозиды Колистин и полимиксин В Цефалоридин Неостигмин Р-аминосалициловая кислота Дигоксин Прокаинамид Этакриновая кислота Пентолин Карбонат лития Фенформин Азатиоприн Метотрексат

При почечной недостаточности неблагоприятные побочные реакции могут появляться вследствие накопления в организме токсических метаболитов лекарственных веществ (Таблица 10).

Таблица 10

Лекарства, вызывающие НПР при почечной недостаточности в результате [кумуляции](#) их токсических метаболитов

Неблагоприятные побочные реакции	Лекарственное средство
---	-------------------------------

Угнетение костного мозга	Хлорамфеникол
Тошнота, рвота, периферическая нейропатия	Нитрофурантоин
Сыпь, фоточувствительность, тошнота, рвота	Налидиксовая кислота

Концентрация препаратов в крови может возрасти в результате нарушений их связывания с белками. Например, при уремии снижается связывание с белками фениитоина. Таким больным препарат следует назначать в меньших дозах для достижения адекватной терапевтической концентрации.

Некоторые препараты чрезвычайно опасны при почечной недостаточности. Лекарства, которые вызывают рвоту, такие как морфин, петидин, и некоторые антибиотики для приема внутрь, могут приводить к дегидратации и в результате к обострению уремии. Тетрациклины и кортикостероиды провоцируют увеличение содержания в крови мочевины при недостаточной функции почек. У больных с почечной недостаточностью снижается [выведение](#) калия, что ведет к гиперкалемии при назначении таким больным калий сберегающих диуретиков (спиронолактона, амилорида).

Таблица 11

Заболевания, при которых изменяется биодоступность препаратов

Заболевание	Побочный эффект	Препарат
Гипопротеинемия	Увеличение числа побочных эффектов препаратов, связывающихся с белками	Преднизолон
Гипотиреоз	Увеличение чувствительности в результате замедления элиминации	Дигоксин
Сердечная недостаточность	Увеличение риска токсических проявлений за счет снижения печеночного клиренса	Лидокаин

На [биодоступность](#) препаратов и тканевую чувствительность оказывают влияние и другие заболевания. В таблицах 11 и 12 даются только некоторые, наиболее часто встречающиеся примеры.

Скорость обмена препаратов. Выделяют неблагоприятные побочные реакции, которые определяются скоростью обмена препаратов, изменениями их в месте действия и изменениями тканевой чувствительности (разная чувствительность рецепторов и др.).

Скорость обмена лекарств – это один из факторов, от которого зависит концентрация препарата в месте действия. Индивидуальные различия в скорости обмена лекарств в значительной степени находятся под генетическим контролем.

Таблица 12

Заболевания, которые изменяют тканевую чувствительность

Заболевание	Побочный эффект	Препарат
Дыхательная недостаточность	Кома, усиливающаяся при любых угнетениях дыхания	Все снотворные, седативные, наркотические анальгетики
Миастения гравис	Увеличение чувствительности к препаратам, которые блокируют нервно-мышечную передачу	Тубокурарин, панкуроний, галламин, аминогликозиды, хинидин
Хроническая сердечная недостаточность	Усиливается препаратами, вызывающими задержку жидкости, бета-адреноблокаторами	Кортикостероды, фенилбутазон, индометацин, карбеноксалон, пропранолол
Бронхиальная астма	Бронхоспазм	Бета-адреноблокаторы, аспирин
Увеличение простаты	Острая задержка мочи	Диуретики, эфедрин, трициклические антидепрессанты
Инфекционный мононуклеоз	Увеличение частоты возникновения сыпи	Ампициллин



Рисунок 18. Эритематозная сыпь с макуло-папулезными элементами, вызванная приемом ЛС. Некоторые высыпания инфильтрированы по типу крапивницы. Часто возникает в области живота, как у данного пациента, также может возникать в местах сдавления

В человеческой популяции выделяют три генетических варианта скорости обмена лекарств – *медленный, средний и быстрый*. В таблице 13 приведены генетически обусловленные различия в скорости ацетилирования у различных этнических групп населения.

Таблица 13

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

Этническая группа	Быстрые ацетиляторы, %
Корейцы	89
Японцы	88-89
Китайцы	78-85
Африканцы	43-51
Европейцы	32-51
Египтяне	18

Корреляция между скоростью обмена и фармакологическими эффектами выявлена для многих препаратов. В связи с этим, лечение может быть неэффективным в случае быстрого обмена препаратов, и, напротив, у лиц с медленным вариантом обмена возрастает риск возникновения НПР. Это особенно важно в отношении препаратов с малой шириной терапевтического действия. Так, у больных, у которых обмен антикоагулянтов идет медленно, препараты даже в очень небольших дозах вызывают адекватный [терапевтический эффект](#), а в случае назначения таким больным антикоагулянтов в обычных дозах может возникнуть кровотечение. У лиц с медленным типом ацетилирования чаще развиваются и НПР на такие препараты, как изониазид (например, периферические нейропатии), на гидралазин (антиядерные антитела и др.).

Антиаритмические средства еще один пример влияния типа ацетилирования на вероятность возникновения НПР. От их концентрации в крови во многом зависят проаритмогенные эффекты препаратов этой группы. У лиц с медленным типом обмена концентрация препаратов бывает в 2-50 раз выше, чем у лиц с быстрым обменом. Поэтому такие препараты, как флекаидин, мексилетин, бета-адреноблокаторы,

пропафенол чаще вызывают желудочковые аритмии и синусовую блокаду у медленных ацетилаторов, чем у быстрых.

Итак, НПР на ЛС многообразны по механизмам их возникновения, по клиническим проявлениям и частоте возникновения, что определяет и разнообразие методов, используемых для их выявления.

2.3. Необходимые условия для выявления НПР, возникающих с разной частотой

Одним из важных условий выявления (особенно редких НПР) является достаточная численность больных, принимающих препарат. В таблице 14 приводятся основные статистические требования к количественной выборке больных в зависимости от частоты возникновения предполагаемой НПР. Как видно из таблицы, число необходимых больных для выявления НПР, возникающих с определенной частотой, определяется с учетом базовой (спонтанно возникающей) частоты развития сходных по проявлениям реакций, заболеваний в популяции. Так, если требуется выявить побочные реакции, возникающие с частотой 1 на 1000 потребителей на фоне базовой частоты, равной 1 на 10000, необходимо, чтобы популяция для исследования состояла из 7300 больных, принимающих препарат. Для выявления НПР с частотой 1 на 1000 при базовой частоте развития 1 на 100 больных число больных, принимающих препарат, должно быть не менее 136400.

Таблица 14

Статистические требования

Предполагаемая частота НПР	Частота спонтанно возникающих подобных реакций	Необходимое число больных для выявления
100 1 на 100	0 1 на 10000 1 на 1000 1 на 100	<u>360</u> 520 730 2000
500 1 на 500	0 1 на 10000 1 на 1000 1 на 100	<u>1</u> <u>800</u> 3200 6700 35900
000 1 на 1000	0 1 на 10000 1 на 1000 1 на 100	<u>3</u> <u>600</u> 7300 20300 136400
000 1 на 5000	0 1 на 10000 1 на 1000	<u>18</u> <u>200</u> 67400

	1 на 100	303 000 325 5000
--	----------	---------------------

Чем выше базовая частота спонтанно возникающих эффектов, сходных с НПР, тем значительно увеличивается размер популяции, необходимой для проведения исследования. Исследования такого типа требуют времени, и поэтому выявление редких реакций бывает отсроченным.

Приведённые выше данные свидетельствуют о том, что многие НПР (особенно редко встречающиеся) могут быть выявлены только на стадии широкого использования препаратов, после клинических испытаний. С этой целью используются различные методы выявления НПР (Таблица 15).

Таблица 15

ТРекомендуемые методы выявления НПР в зависимости от частоты их развития

Метод определения	Частота побочных реакций						
	>1/10	1/10 до 1/100	1/100 до 1/1000	1/1000 до 1/5000	1/5000 до 1/10000	1/10000 до 1/50000	> 1/50000
Метод спонтанных сообщений	—	+	++	++	++	++	+
Спонтанные сообщения на международном уровне ¹	—	—	+	++	++	++	++
Интенсивное мониторинговое наблюдение в стационарах	—	—	++	++	+	—	—
Мониторинг выписываемых рецептов	—	+	++	++	+	—	—
Исследование «случай-контроль»	—	—	+	++	++	—	—
Метод учета медицинских записей о больном	—	—	++	++	+	+	—

Примечание:

¹ Проводятся сотрудничающим центром ВОЗ и международными фармацевтическими фирмами. В Центр ВОЗ сообщения поступают из национальных центров 72 стран мира.

Обозначения:

— малоэффективен или не применяется;

+ может быть полезен;

++ очень подходит

Вопросы для самопроверки и обсуждений

Глава 2. Классификация НПР на лекарственные средства

1. Неблагоприятная побочные реакции (НПР) - определение, механизмы развития.
2. Классификация НПР.
3. НПР типа "А" (усиление фармакологического эффекта, фармакологические побочные и токсические побочные эффекты, вторичные эффекты): предсказуемость, частота, зависимость от дозы.
4. НПР типа "В" (иммуноаллергические реакции, генетически детерминированные реакции): предсказуемость, частота возникновения, зависимость от дозы, прогноз для жизни.
5. НПР типа "С" как результат длительной терапии: толерантность, синдром отмены, лекарственная зависимость, кумуляция.
6. НПР типа "D" - отсроченные реакции (канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы).
7. Факторы риска в развитии НПР: возраст, заболевания печени и почек, скорость обмена препаратов, генетические особенности, окружающая среда.
8. Необходимые условия для выявления НПР, возникающих с разной частотой - статистические требования к различным методам выявления.

Рекомендуемая литература:

Глава 2. Классификация НПР на лекарственные средства

1. *Астахова А.В., Брайцева Е.В.* Методические рекомендации по организации и работе региональных центров по изучению побочных действий лекарств. Экспресс-информация "Безопасность лекарств, 1997, 3, 10-16.
2. *Астахова А.В., Лепяхин В.К., Брайцева Е.В.* Методы выявления НПР лекарств. Экспресс-информация "Безопасность лекарств", 2000, 2, 5-16.
3. *Замотаев И.П.* Предмет и задачи клинической фармакологии. Побочное действие лекарств. М/, 1977.
4. *Купчинская Ю.К. и соавт.* Побочное действие лекарств. М., Медицина, 1972.
5. *Лопатин А.С.* Основные виды побочного действия лекарств. В кн. Побочное действие лекарств. М., 1976.
6. *Северова Е.Я.* Лекарственная непереносимость, М., Медицина, 1977.
7. *Тареев Е.М.* Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни, Сов. Мед., 1955, 3, 3-10.
8. *Acheson E.D.* Linkage of medical records. *Br. Med. Bull.*, 1968, 34, 206.
9. *Baldwin J.A.* Linked record medical information systems. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 1973, 184, 403.
10. *Davies D.M.* (Ed.). Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.
11. *Dunn H.L.* Record linkage. *Am. J. Publ. Health*, 1946, 36, 1412.
12. *Dunn F.J.* Meta-analysis. *WHO Drug Information*, V. 6, No. 4, 1992.
13. *Edwards R., Lindquist M., Wiholm B.E., et al.* Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*
14. *Edwards I.R. and Biriell C.* Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 1994. 10: p. 93-102.

15. *Einarson T.R., Leeder J.S., Kozen G.* A method for meta-analysis of epidemiologic studies. *Drug Intelligence and Clin. Pharmacy.* 1988, 22, 813-823.
16. *Finney D.* Statistical logic in the monitoring of reactions to therapeutic drugs. In: *Inmann W.H.W.* (Editor). *Monitoring for drug safety.* 2nd Lancaster: MTP Press 1986: 423-42.
17. *Einarson T.R.* Drug-related hospital admissions. *Annals of Pharmacotherapy,* 1993, 27, 832-840.
18. *Griffin J.P., Weber J.C.P.* Voluntary systems of adverse reaction reporting. *Adv. Drug React. Ac. Pois. Rev.* 1986; I: 23-55.
19. *Heasman M.A., Clarke J.A.* Medical record linkage in Scotland . *Health Bull.,* 1979, 37, 97.
20. *Inman W.H.W., Rawson N.S.B., Wilton L.V.* Monitoring for drug safety. 1985. 213.
21. *Inmann W.H.W.* Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. *BMJ,* 1981; 282: 1131-2.
22. *Jick H.* The discovery of drug-induced illness. *N. Engl. J. Med.,* 1977; 296: 481-5.
23. *Lawson D.M.* Hospital-based intensive drug monitoring. In: *Drug monitoring,* edited by Gross F.M. and *Inmann W.H.W.* 1977, 27-32.
24. *Meyboom R.H.B., Gribnau F.W.J., Hekster Y.A., et al.* Characteristics of topics in pharmacovigilance in the Netherlands. *Clin. Drug. Invest.* 1996; 4: 207-19.
25. *Meyboom R.H.B., Hekster Y.A., Egberts A.C.G., et al.* Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.,* 1997; 17:374-89.
26. *Meyboom R.H.B. et al.* Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Safety,* 1997. 16(6): p. 355-365.
27. *Mann R.D.* Prescription event monitoring: its role in ensuring new drug safety. *Prescriber* 1996.7, 102- 104.
28. *Mann R.D., Cubbota K., Pearce G. et al.* Salmeterol: A study by prescription-event monitoring in VR cohort of 15 407 patients. *J. of Clin. Epidemiology,* 1996, 49(2) , 247-250.
29. *Mann R.D., Wilton L.V. et al.* PEM in 1996: A method of Non-Interventional observational Cohort Pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and drug safety.* 1997, 6, 3, S5 S11.
30. *Pirmohamed M., Breckenridge A.M., Kitteringham N.R., et al.* Adverse drug reactions. *BMJ,* 1998, 316; 1295-1298.
31. *Rawlins M.D., Thompson J.W.* Pathogenesis of ADR In: *Textbook on adverse drug reactions.* Oxford Univ Press, 1977, 10-31.
32. *Royer R.J.* Mechanism of action of ADRs: an overview. *Pharmacoepidemiology and Drug Saf.,* 1997, 6 Suppl. 3: 843-850.
33. *Skegg D.C.G.* Medical Record Linkage in: *Monitoring for drug safety / Edited by Inmann W.H.W.* 1986, 291-303.
34. *Shapiro S.* Case-control surveillance. *Pharmacoepidemiology,* 2000, 210-230.
35. *Strom B.L.* (Editor). *Pharmacoepidemiology.* 2nd ed., Chichester: John Wiley, 1994.
36. *Venulet J.* The WHO Drug Monitoring Programme: The Formative years (1968-1975). In: *Drug surveillance; Geneva* 1994, 13-21.
37. *Wilholm B-E.* Scandianvian countries. In: *Monitoring for Drug Safety,* 1986.
38. *Wade O.L. and Beeley L.* Adverse reactions to drugs. 2nd ed., London, 1976.

Коллекция ссылок на Интернет-ресурсы

Глава 2. Классификация НПР на лекарственные средства

1. <http://www.regmed.ru/>
Научный центр экспертизы средств медицинского применения. Новости регистрации лекарственных средств. Госреестр цен. Информация Лицензионной комиссии МЗ РФ.
2. <http://www.regmed.ru/etap.asp?EtapNx=149>
Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств
3. <http://www.roszdravnadzor.ru/>
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития
4. www.pharmateca.ru/cgi-bin/statyi.pl?sid=1103&mid=1085056570&magid=92&full=1
5. <http://www.who.int/en/>
Всемирная организация здравоохранения
World Health Organization (WHO / OMS)
6. <http://www.who.int/medicines/en/>
Основные лекарственные средства и медицинская политика
Essential Drugs and Medicine Policy (EDM) / WHO / OMS
7. <http://www.chm.bris.ac.uk/motm/thalidomide/effects.html>
Bristol University School of Chemistry
8. <http://www.medline.ru/>
РОССИЙСКИЙ БИОМЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ Medline.ru
9. www.dermnetnz.org

Глава 3. Методы выявления и изучения НПР (принципы, достоинства, и недостатки)

- 3.1. Метод спонтанных сообщений
- 3.2. Мониторинг взаимосвязи "НПР–лекарство" с помощью учета выписанных рецептов
- 3.3. Исследование типа "случай-контроль"
- 3.4. Интенсивное мониторирование НПР в условиях стационара
- 3.5. Когортные исследования
- 3.6. Метод, основанный на учете всех медицинских записей о больном (УМЗБ)
- 3.7. Мета-анализ
- Заключение

3.1. Метод спонтанных сообщений

Метод спонтанных сообщений (МСС) является основным в работе служб контроля безопасности лекарств (фармаконадзора) во всех странах мира, в том числе и в бывшем СССР, и в России.

Согласно этому методу, медицинские работники разных специальностей добровольно или в соответствии с законодательными требованиями, информируют соответствующие контрольно-разрешительные органы здравоохранения (как правило, национальные центры по контролю НПР лекарств) о выявляемых НПР.

На базе поступающих сообщений формируются база данных о подозреваемых НПР, гипотезы, которые в дальнейшем проверяются и уточняются с помощью специальных исследований. МСС особо эффективен в выявлении реакций типа **A** и **B**. В таблице 16 приводятся примеры НПР, выявленных методом спонтанных сообщений.

Примеры неблагоприятных побочных реакций, выявленных методом спонтанных сообщений

ПРЕПАРАТ	НЕБЛАГОПРИЯТНАЯ <u>ПОБОЧНАЯ РЕАКЦИЯ</u>
Левомицетин	“Серый синдром” у новорожденных
Диэтилстилбестрол	Рак влагалища у девочек подростков
Бета-адреноблокаторы	Диплопия
Азапропазон	Фотосенсибилизация
Флюнарезин, цинаризин	Экстрапирамидные расстройства
Триазолам	Нарушения ЦНС
Оральные контрацептивные средства	Тромбоэмболии, взаимодействие с другими препаратами
Фенфлюрамин, дексфенфлюрамин	Поражение клапанов сердца
Эналаприл	Ангиоотек
Каптоприл	Гинекомастия
Индалпин	Агранулоцитоз
Клозапин	Агранулоцитоз
Фенилбутазон, оксифенилбутазон	Агранулоцитоз
Астемизол	Нарушения сердечного ритма

В некоторых странах, и таких стран становится все больше, разработаны законодательные акты, согласно которым государственные органы здравоохранения обязывают определенные группы специалистов информировать Национальные центры по контролю безопасности лекарств о выявляемых подозреваемых случаях НПР:

- Во Франции, Норвегии, Швеции такие обязательства (информировать о НПР) возложены на врачей и стоматологов.
- Во Франции, Германии, Италии, Японии, Великобритании, России и США, кроме врачей, информировать соответствующие органы контроля о НПР должны производители лекарств.
- В некоторых странах небольшая часть сообщений поступает от стоматологов, судебных медэкспертов и принимаются сообщения от медицинских сестер, фармацевтов и больных.

О чем следует сообщать

Службы контроля безопасности лекарств во всех странах мира, в том числе и в России, занимаются преимущественно выявлением НПР на лекарственные препараты. Кроме того, в ряде стран ведется учет НПР и на препараты традиционной медицины, биологически активные добавки (БАД), а также осложнений в результате злоупотребления лекарствами. Обязательной регистрации подлежат и неблагоприятные влияния препаратов на плод и новорожденных при беременности и грудном вскармливании. В настоящее время в России регистрации подлежат побочные эффекты и на БАД (см. Приложение 1).

Согласно требованиям служб фармаконадзора сообщать следует:

- **Обо всех эффектах новых препаратов.** В большинстве стран новыми считаются препараты в течение 5 лет после их регистрации. В Великобритании информация о таких препаратах помечается черным треугольником в "Британском формуляре" и во всех информационных и рекламных материалах. В Дании и Швеции в медицинских журналах приводится перечень препаратов, которые должны быть предметом особого внимания врачей. В Новой Зеландии и Ирландии в рекламных программах сообщается о появлении новых лекарственных препаратов в широкой практике. Есть страны, в которых предлагаются общие рекомендации относительно того, о каких новых препаратах следует информировать национальные центры.
- **О неизвестных и неожиданных эффектах "старых препаратов".**
- **О серьезных НПР на все препараты.** К серьезным реакциям относятся летальные исходы, жизнеугрожающие, влекущие за собой инвалидизацию больного, потерю трудоспособности или требующие госпитализации, [врожденные аномалии](#) и злокачественные опухоли.
- **О результатах наблюдений, в которых имеются четкие доказательства того, что препарат вызывает НПР** (например, положительная реакция на повторное назначение препарата).
- **Об опыте и результатах научных исследований препаратов, при которых выявляются НПР.**
- **О неожиданных терапевтических [эффектах](#) (ранее неизвестных).**

Помимо информирования о клинических проявлениях НПР учету подлежат и нарушения в лабораторных показателях, осложнения, связанные с качеством препарата, а также [отсутствие терапевтического эффекта](#), случаи развития резистентности, выявления и последствия применения поддельных (фальсифицированных) лекарств. В некоторых странах в национальные центры по контролю лекарств сообщают о последствиях передозировки (случайной или преднамеренной) лекарств.

Порядок предоставления информации о НПР

Для учета случаев НПР используется специальная форма-извещение (в разных странах утверждены различные формы). Форма-извещение о НПР, используемая в России, представлена в Приложении 1 к главе 3. В Приложении 2 приводится инструкция по заполнению карты о НПР.

Форма-извещение должна содержать, как минимум, следующую информацию:

✓ **О больном:** возраст, пол и краткая история болезни. Имеет смысл указывать этническую принадлежность больного, так как это может определять, например, различия в [метаболизме](#) препарата.

✓ **О неблагоприятной побочной реакции:** описание (природа, характеристика, локализация, тяжесть), результаты обследования и тестов, время появления, лечение НПР и исход.

✓ **О подозреваемом лекарстве** : название (торговое, международное; название ингредиентов, [производитель лекарственного средства](#)), доза, способ введения, время начала и окончания применения.

✓ **Обо всех других принимаемых препаратах**, включая препараты, использованные больными для самолечения: название, доза, пути введения, начало/конец терапии.

✓ **О факторах риска**: например, нарушение функции почек, применение [подозреваемого препарата](#) в прошлом, наличие аллергии, применение наркотиков и др.

✓ **Имя и адрес отправителя сообщения**: эта информация нужна на случай необходимости уточнения и верификации сообщения.

Конфиденциальность информации должна быть гарантирована.

Обработка и оценка поступающих сообщений-сигналов

Поступающие в национальные центры по мониторингу лекарств [сообщения о НПР](#) верифицируются, анализируются и систематизируются по определенной схеме. Каждое сообщение оценивается с целью определения [степени достоверности связи лекарства с возникшей НПР](#).

Для оценки сообщений о НПР необходимы:

- Качественная документация(например, правильно и четко заполненные карты-извещения);
- Знание и умение пользоваться кодированием информации, которая присутствует в [картах - извещениях](#). В странах, участвующих в программе ВОЗ по международному мониторингу лекарств, кодируются лекарства, симптомы НПР, заболевания и т.д. по единой схеме.

Таблица 17

Оценка и систематизация сообщений

Оценка и систематизация индивидуальных сообщений о НПР	
1.	В отношении НПР и лекарств, вызвавших ее: <ul style="list-style-type: none">• неизвестная или известная НПР• серьезная НПР или нет• новое лекарство или применяемое свыше 5 лет• высокая или низкая частота сообщений• научная и клиническая значимость сообщения
2.	В отношении качества документации: <ul style="list-style-type: none">• комплектность заполнения карты• возможность подтверждения данных в сообщении
3.	Кодирование: <ul style="list-style-type: none">• неблагоприятной побочной реакции• подозреваемого лекарства
4.	Определение степени достоверности связи «НПР- лекарство»

Оценка и анализ серии сообщений

Систематическая оценка серии сообщений необходима для:

- зачисления в категорию “сигнальной” информации;
- принятия административных мер;
- подготовки публикаций и предложений

Каждый “сигнал” (несколько однотипных сообщений о НПР) о НПР характеризуется с количественной и качественной стороны.

В таблице 18 приводится перечень критериев, которые используются для оценки сигналов.

Таблица 18

Критерии для оценки “сигналов”

Критерии	Объяснение
<i>Количественные</i>	
Сила связи	Число сообщений и их значимость
<i>Качественные</i>	
Постоянство данных	Наличие характерных признаков, присутствие или иногда появление противоположных данных.
Взаимосвязь приема лекарства с ответной реакцией	Место, время, взаимосвязь с дозой, обратимость.
Обоснование гипотезы	С точки зрения фармакологических и/или патофизиологических механизмов
Дополнительные данные для подтверждения	Результат повторного введения, наличие антител к лекарству, высокие концентрации препарата в крови, тканях, необычные метаболиты. Диагностические маркеры.
Аналогии	Предшествующий опыт применения родственных лекарств, известные реакции, вызванные лекарством.

Характер и качество данных	Характерные черты и объективность реакции, точность и достоверность документации, оценка степени достоверности.
----------------------------	---

Данные, полученные с помощью метода спонтанных сообщений, обычно используются для:

- **раннего предупреждения** о возможной связи подозреваемой НПР с лекарством. Сначала выдвигается гипотеза, предположение, которое надо проверить и объяснить. Гипотеза проверяется в [фармакоэпидемиологических исследованиях](#) или (иногда) в фармакологических экспериментах. В случае поступления серьезных [сигналов](#) о них уведомляются контрольно-разрешительные государственные органы здравоохранения, фармацевтические компании и медико-фармацевтические организации;
- **информирования, повышения уровня образования врачей и защиты больного.** Информация о выявленных НПР (в случае ее достоверности) распространяется через журналы, бюллетени. Она используется в образовательных целях (лекции, семинары, тренинги) и необходима пациентам с целью профилактики нанесения ущерба здоровью;
- **принятия административных мер** – внесение дополнений в инструкции, ограничение показаний, изъятие с рынка.

Достоинства и недостатки метода спонтанных сообщений

Широкое применение МСС объясняется, прежде всего, тем, что он имеет целый ряд преимуществ перед другими, к числу которых, в первую очередь, относится простота его реализации на практике. Кроме того, он не требует больших материальных затрат. Опыт показал, что один фармацевт, один врач и секретарь обычно могут обработать от 1000 до 3000 сообщений в год. К достоинствам метода относятся также возможность контролировать эффекты препарата с самого начала его появления в широкой медицинской практике и весь срок его пребывания на рынке, возможность выявления редких и неизвестных НПР. Метод позволяет охватить большое число больных и лекарств, больных стационаров и поликлиник, рассчитан на длительную перспективу.

Однако данная система сбора информации о НПР не лишена и таких существенных недостатков как:

- невозможность выявлять весь спектр неблагоприятных побочных реакций, вызываемых препаратом, например, его неэффективность при отсроченных осложнениях, таких как [канцерогенные эффекты](#);
- врачи сообщают не обо всех выявляемых НПР.

Даже в странах с хорошо отлаженной системой контроля безопасности лекарств, к которым относятся Австралия, Новая Зеландия, Великобритания, Швеция, Канада, присылается не более 10% сообщений от числа выявляемых серьезных НПР.

Перечисленные страны отнесены к категории стран с высоким уровнем сообщаемости о НПР, который количественно выражается величиной, равной 200 сообщений на 1 млн. жителей или числу сообщений на число врачей (более 100 сообщений на 1000 врачей). Во многих других странах эти цифры гораздо ниже.

Недостаточная сообщаемость о НПР ведет к задержке выявления новых серьезных НПР и, как следствие, недооценке частоты возникновения НПР и запаздыванию в принятии решений, направленных на профилактику их развития.

К недостаткам метода следует отнести и трудности в интерпретации полученных данных, поскольку нередко поступающие сообщения, требуют уточнения, проведения специальных исследований для подтверждения или опровержения возникшей гипотезы (Таблица 19).

Ограничены возможности метода и при определении истинной частоты развития НПР. Этот метод позволяет получить только предварительное представление о частоте НПР и только при условии определенного подхода к анализу сообщений.

Таблица 19

Достоинства и недостатки метода спонтанных сообщений

ДОСТОИНСТВА	НЕДОСТАТКИ
<ul style="list-style-type: none"> • Простота • Экономически недорогой • Позволяет осуществлять контроль безопасности препарата в течение всего периода его пребывания на рынке • Позволяет выявлять редкие и новые НПР • Охватывает большое число больных и лекарств • Позволяет получить предварительные сведения о частоте НПР и степени риска • Охватывает больных стационаров и амбулаторной практики • Позволяет определить механизм некоторых НПР и выявить группу риска при сопоставлении с данными по продаже и выписке рецептов 	<ul style="list-style-type: none"> • Не позволяет выявлять весь спектр побочных эффектов • Не сообщается обо всех выявляемых подозреваемых НПР • Не позволяет определять истинную частоту возникновения НПР • Не эффективен в выявлении отсроченных НПР • Затруднена интерпретация полученных данных из-за неполных и неточных сведений в сообщениях

Взаимосвязь препарата с НПР при использовании этого метода не может быть установлена достоверно до тех пор, пока не будет зарегистрирован хотя бы один случай, при котором наблюдали повторное возникновение НПР на повторное назначение препарата. Кроме того, необходима регистрация случаев, где исключаются другие лекарства и заболевания как причина возникшей НПР. Чем больше будет выявлено наблюдений с положительной ответной реакцией (т. е. возобновление симптомов НПР) на повторное назначение препаратов, тем вероятнее взаимосвязь "[лекарство](#) – НПР". В пользу этой взаимосвязи (при наличии положительной реакции на повторное назначение) будет свидетельствовать и регресс симптомов на отмену препарата и отсутствие их спонтанного появления вновь. К сожалению, постановка реакции на повторное назначение препарата не всегда приемлема с этической точки зрения, так как она может представлять опасность для больного.

В связи с тем, что МСС обладает ограниченными возможностями, большое внимание уделялось и уделяется разработке и внедрению в практику других методов, которые могли бы позволить решать и другие задачи, связанные с выявлением и изучением НПР: выявлять редкие, серьезные НПР, отсроченные по времени возникновения, определять степень абсолютного риска и др.

3.2. Мониторинг взаимосвязи "НПР–лекарство" с помощью учета выписанных рецептов

Как известная талидомидовая трагедия явилась стимулом к организации служб фармаконадзора во многих странах, в том числе и в СССР, так и возникшая через 10 лет после неё другая серьёзная проблема, связанная с применением препарата практолол, послужила основанием для активизации разработок новых методов выявления НПР. У сотен больных это лекарство явилось причиной развития тяжёлого осложнения, известного под названием "глазо-слизисто-кожного синдрома". Были зарегистрированы и летальные исходы в результате этой НПР, а также случаи слепоты, поражений слуха, перитонита вследствие изъязвления слизистых оболочек под влиянием препарата. Ранними проявлениями этого грозного осложнения были незначительные изменения функций тех или иных органов в виде псориазоподобных высыпаний, конъюнктивитов, сухости слизистой глаз. Врачи не считали нужным сообщать о них в соответствующие инстанции, полагая, что это обычные, с точки зрения практики, самостоятельные нарушения. Именно история с практололом продемонстрировала несовершенство метода спонтанных сообщений в плане выявления НПР и определения частоты возникновения НПР.



Рисунок 19. Изъязвление слизистой полости рта, связанная с приемом β -адреноблокаторов и НПВС

Предлагаемые новые методические подходы основывались на сопоставлении числа зарегистрированных осложнений с числом больных, принимающих препарат. Метод, основанный на учете выписанных рецептов (МУВР) – один из таких методических подходов, оказался высокоэффективным, при котором в работу вовлекается около 75% врачей общего профиля.

Метод, впервые предложенный в 1981 году, основан на учете назначений препарата по числу выписанных рецептов. Он наиболее широко используется при изучении новых препаратов, поступающих в широкую медицинскую практику после их регистрации.

При этом методе в течение определенного периода времени идентифицируются все больные, которые получают препарат, выбранный для изучения.

Метод был многократно применен, например, в Великобритании, с целью подтверждения и опровержения гипотез, касающихся НПР, выявленных в процессе клинических испытаний препарата.

Исследования с помощью учета выписанных рецептов – это когортные наблюдательные исследования. Согласно принципу данного метода, врач берет под контроль пациентов, которые получают препарат, выбранный для изучения. МУВР следует отличать от исследований IV фазы клинических испытаний и так называемых “насаждающих” (*seeding*) испытаний. Исследования, проводимые на IV фазе клинического изучения препаратов, – это обычно контролируемые рандомизированные исследования, проводимые на относительно небольшом числе больных. Характерно для четвертой фазы и использование формального протокола, где предусматриваются критерии включения и исключения больных из испытания.

“Насаждающие исследования” – это исследования, в которые для изучения препарата вовлекается много врачей, но у каждого отдельного врача таких больных, которые получают выбранный для наблюдения препарат, немного.

“Насаждающие исследования”, как правило, малоинформативны с научной точки зрения. Они проводятся в основном для ознакомления с препаратом большого числа врачей.

Итак, выявление взаимосвязи НПР с лекарственным препаратом с помощью учета выписанных рецептов – методический подход, при котором определяется число зарегистрированных НПР и число больных, принимавших препарат за установленный период времени (период наблюдения за когортой больных, включенных в исследование).

С помощью данного метода обычно проводится изучение новых, поступивших на рынок после регистрации препаратов, в расчете приблизительно на 10000 больных.

Решение о том, какой препарат будет взят под наблюдение, например, в Великобритании, принимает Научный центр по контролю безопасности лекарств. Сведения о том, сколько и какие именно больные получали препарат, поступают в “Агентство по учету рецептов” (АУР). В Великобритании врачи общей терапевтической практики регистрируют всех больных, кому оказывается медицинская помощь. Кроме того, через врачей общего профиля осуществляется назначение к специалистам, хирургам и акушерам. Все рецепты, выписываемые врачами общего профиля, фармацевты направляют в АУР для анализа и учета. В конечном итоге, это Агентство способно обеспечить национальные центры по безопасности лекарств информацией обо всех назначениях препарата.

Схематично сущность метода МУВР можно представить следующим образом. Врачам, участвующим в исследовании, раздается специальный вопросник в виде “формы-карты”. В этой карте, помимо вопросов, имеется информация-разъяснение. Врачу предлагается отмечать все события-явления, которые возникли у больных в период лечения препаратом, находящимся на изучении. В карте имеется пояснение относительно того, что такое “событие-явление”, которые классифицированы на группы (явления со стороны кожи (Рисунок 20), почек и т. д.), а также другая нужная информация, которая заносится в компьютерную базу данных (имя, адрес больного, дата выписки рецепта, имя и адрес врача).



[Рисунок 20](#). Эритематозная сыпь, вызванная приемом неизвестного лекарства.

Под "явлениями" подразумеваются все события и клинические проявления, возникшие у больного на фоне применения препарата: любые новые симптомы, заболевания, причины, послужившие основанием для обращения к врачу и для госпитализации, например, для проведения операции по поводу травмы или наступившей беременности. Регистрации подлежат и неожиданные обострения (или улучшения) сопутствующих заболеваний, любые подозреваемые НПР и любые другие жалобы, т. е. речь идет о необходимости учета всего того, что происходит с больными. Врач должен указать также показания к назначению препарата, отметить каким был эффект или указать на его отсутствие. Затем заполненные вопросники врачи направляют в адрес национальных центров по контролю безопасности лекарств.

Опыт применения этого метода в Великобритании показал, что большая часть сообщений от врачей поступает в первые 6 недель после получения форм-карт, 10-20% остальных через несколько месяцев. Считается, что метод является более чем удовлетворительным, если 55-75% докторов из числа тех, кому были направлены карты, отреагировали на запрос.

В центрах по контролю безопасности лекарств все присланные карты анализируются специалистами, задача которых состоит в выявлении серьёзных, неожиданных НПР, а также во взятии под контроль всех важных "явлений", беременностей и летальных исходов, зарегистрированных в период применения препарата.

Для проведения анализа могут потребоваться медицинские карты больных, записи в стационарах, данные аутопсии и сертификаты о смерти, которые можно получить у лечащего врача.

Вся полученная информация заносится в компьютер, затем проводится ее анализ с определенной периодичностью: после того, как численность наблюдаемых больных (когорты больных) достигает 2500 человек, 5000, 7500 и по завершении исследования (приблизительно 10000 больных).

Для каждого "явления" вычисляется частота его возникновения по определенной методике.

В Великобритании, в первые годы после внедрения в практику этого метода, было проведено около 50 исследований при изучении 50 препаратов.

Метод позволяет решать различные задачи, относящиеся к НПР, например, можно выявить и сравнить причины прекращения лечения препаратом. Такие исследования были проведены в Великобритании с препаратами ламотрижин, вигабатрин, финастерид, сальметерол и др.

Таблица 20

Достоинства и недостатки метода МУВР

Принцип метода
<ul style="list-style-type: none">• Учет назначений нового препарата (по числу выписанных рецептов)• Учет всех медицинских событий-явлений у больных на фоне применения препарата• Контакт с врачами, которые назначили препарат
Достоинства метода
<ul style="list-style-type: none">• В исследовании участвуют все врачи-терапевты общей терапевтической практики, которые назначают изучаемый препарат, в течение всего периода изучения, получают специальные карты для заполнения

<ul style="list-style-type: none"> • Уменьшается предвзятость в выборе больных • Систематичность исследования, данные получают после применения препарата у первых 10000-20000 больных • Обеспечивает выявление не только подозреваемых НПР, но и неожиданных НПР • Позволяет выявлять летальные исходы, влияние на беременность и неожиданные НПР • Позволяет выявлять НПР с длительным латентным периодом • Исследования относительно недорогие • Позволяет определять частоту возникновения НПР • Позволяет выявлять дополнительные (новые) позитивные эффекты препарата
Недостатки метода
<ul style="list-style-type: none"> • Ограниченное число больных • Отсутствие группы сравнения • Не все врачи присылают обратно "зелёные формы" • Метод не может быть эффективно использован в стационарах • В исследованиях участвуют только врачи общей терапевтической практики • Не учитывается соблюдение больными рекомендаций по применению препарата

Как и всякий другой метод, данный методический подход имеет свои достоинства и недостатки (таблица 20) и может быть использован для решения определённых задач.

В таблице 21 приводится сравнительная характеристика достоинств и недостатков метода спонтанных сообщений (МСС) и МУВР.

Таблица 21

Сравнение методов МСС и МУВР

Параметры оценки	Достоинства и недостатки методов	
	МСС	МУВР
Типы НПР	Выявление, в основном, подозреваемых ПНР	Выявление любых НПР
Масштабность	НПР на все	НПР на

	препараты в любое время	препараты, выбранные для изучения
Скорость проведения исследования, получения результатов	Быстро, если врач информирован о возможных проблемах	От 3 до 12 месяцев
Степень ответственности (вовлеченности) врача за проведение работы	Слабая	Выраженная
Выявление редких явлений (менее 1 на 1000)	Хорошее	Плохое
Определение истинной частоты возникновения НПР	Нет	Да
Проверка гипотез	Слабая	Хорошая
Контроль данных	Слабый	Хороший
Участники	Врачи всех специальностей и стоматологи	Только врачи общей практики

Итак, наблюдательные [когортные исследования](#), именуемые как мониторинг взаимосвязи наблюдение/явление с помощью учета выписанных рецептов, являются ценным методом в контроле безопасности новых, поступающих на рынок после регистрации, лекарств и находит всё большее распространение.

Однако его внедрение в практику возможно только при условии наличия в стране централизованной системы регистрации всех выписываемых рецептов

3.3. Исследование типа “случай-контроль”

[Исследования типа “случай-контроль” \(ИСК\)](#) – это еще один метод, который широко применяется для решения вопросов, связанных с выявлением и изучением НПР.

ИСК – это такие исследования, при которых подбираются две группы: больных с конкретным ятрогенным заболеванием или НПР (группа 1) и больных, у которых нет подобных заболевания или НПР (группа 2). Затем оценивается влияние препарата (и других факторов) на больных двух групп. ИСК применяются для выявления кумулятивных эффектов в результате длительного лечения препаратами, серьезных НПР, например, рака в результате применения конкретного препарата или желудочно-кишечных кровотечений вследствие терапии НПВС.

Схематично выделяют три варианта ИСК (Рисунок 21).

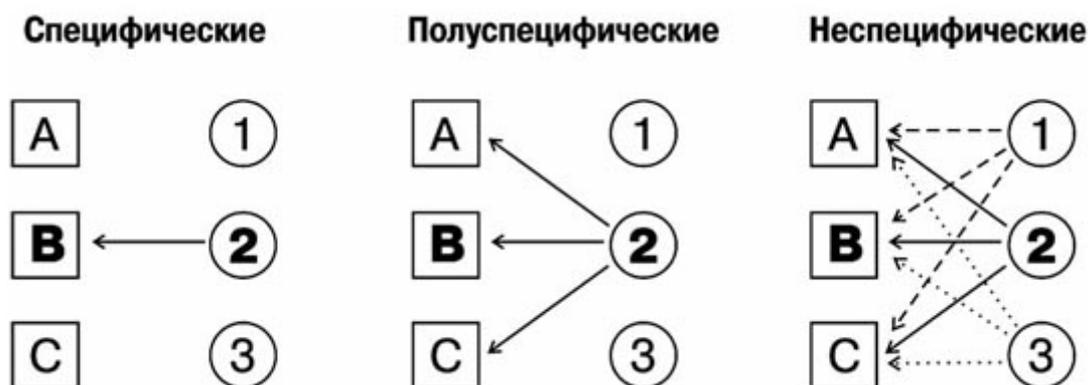


Рисунок 21. Варианты метода ИСК.

В первом варианте ИСК присутствуют только две составляющие. Например, ставится задача выявить больных с тромбозами в результате специфического влияния оральных контрацептивных средств (ОКС). Условно под цифрой 2 значится тромбоз, а в квадрате В – ОКС. Данный вариант ИСК самый простой и на практике такие исследования проводятся редко.

Чаще возникает необходимость выяснения роли различных других факторов влияния. Например, применительно к данному случаю можно задаться целью выявить роль возраста (А) и курения (С) в развитии тромбозов. При такой постановке вопроса ИСК будет отнесен к полуспецифическому варианту.

Третий вариант ИСК (неспецифический) проводится для выявления нескольких ятрогенных заболеваний или НПР (на рисунке они обозначены цифрами 1, 2, 3) под одновременным влиянием нескольких факторов (А, В, С). В этой ситуации метод ИСК позволяет генерировать и проверять многие предположения и гипотезы, приближаясь к возможностям когортных исследований.

Данный метод позволяет выявлять редкие, серьезные НПР, эффекты препаратов с длительным латентным периодом, а также оценить относительный риск применения препарата.

Как и другие методы, ИСК имеют свои преимущества и недостатки, которые представлены в таблице 22.

Таблица 22

Достоинства и недостатки метода "случай-контроль"

Принцип метода
<ul style="list-style-type: none"> • Подбирается группа больных с определенной НПР • Подбирается группа больных без такой же НПР • Сравнивают частота применения препарата в обеих группах

Достоинства метода
<ul style="list-style-type: none"> • Позволяет выявлять относительный риск • Позволяет изучать, выявлять редкие, серьезные НПР • Позволяет оценивать влияние многих других факторов • Менее дорогостоящий • Менее продолжительный по времени
Недостатки метода
<ul style="list-style-type: none"> • Позволяет выявлять только конкретные НПР, заболевания • Затруднен подбор больных • Трудно оценивать взаимосвязь лекарства и НПР • Не позволяет определять частоту возникновения НПР

3.4. Интенсивное мониторирование НПР в условиях стационара

Принцип метода основан на получении всеобъемлющей информации (медицинской, демографической, социальной, причины госпитализации) о больных одного или нескольких стационаров. Под контролем находятся все больные, учитываются все назначаемые лекарства и все подозреваемые неблагоприятные побочные реакции.

Исследования, проведенные с помощью данного метода в разных странах мира, позволили прийти к выводу о том, что частота развития неблагоприятных побочных реакций в действительности выше, чем предполагается. Так, по данным одного из исследований 5% больных госпитализируются в связи с возникшими у них НПР и приблизительно у 10% больных развиваются НПР в период лечения в стационаре.

Этот метод позволяет определить частоту неблагоприятных побочных реакций, так как известны составляющие для ее определения, позволяет выявить взаимодействия препаратов.

С помощью этого метода можно решать и более конкретные задачи, например, провести исследование с целью определения влияния препарата на определенные группы больных или определения влияния определенных препаратов, возможны сравнительные исследования. Но, к сожалению, и этот метод не лишен недостатков. Он дорогостоящий, в исследовании принимает участие небольшое число больных, и поэтому он не позволяет получить данные об абсолютной вероятности риска. К достоинствам такого подхода в изучении неблагоприятных побочных реакций относятся: возможность избежать недостатков, присущих методу спонтанных сообщений, применение клинических критериев для отбора пациентов в изучаемую группу и получение более достоверной информации (Таблица 23).

Таблица 22

Интенсивный мониторинг в стационаре

Принцип метода	Достоинства метода	Недостатки метода
Учет всех медицинских, социальных, демографических показателей	Учет влияния всех принимаемых лекарств	Относительно небольшое число больных

3.5. Когортные исследования

Когортных исследования, которые именуются еще контролируемыми наблюдениями, это такие исследования, при которых подбираются 2 большие группы больных для сравнения. Больные одной группы получают исследуемый препарат, больные контрольной группы этого препарата не получают. По прошествии определенного периода времени оцениваются результаты применения препарата с целью выявления НПР.

С помощью данного методического подхода можно выявить частоту возникновения НПР, сравнить частоту возникновения НПР (например, при разных заболеваниях), оценить степень абсолютного риска развития НПР.

Таблица 24

Достоинства и недостатки метода когортных исследований

Принцип метода	Достоинства метода	Недостатки метода
Наблюдение в течение определенного времени за больными, которые принимали конкретный изучаемый препарат.	Позволяет выявить риск возникновения НПР. Позволяет определять абсолютный и относительный риск.	Трудоемкий Дорогостоящий Продолжительный по времени проведения
Наблюдение в течение определенного периода времени за больными, которые не получали конкретный изучаемый препарат. Оценка частоты	Позволяет выявлять факторы риска и взаимодействия. Позволяет выявлять одновременно многие НПР. Позволяет определять частоту НПР.	

<p>возникновения НПР (одной или нескольких) в обеих группах. Возможны ретроспективные и проспективные исследования</p>		
--	--	--

Стандартные [когортных исследования](#), так же как и исследования типа “случай-контроль”, могут быть ориентированы на изучение [кумулятивных эффектов](#) в результате длительного применения препаратов. Когортные исследования являются базовыми в фармакоэпидемиологии, они могут быть ретроспективными и проспективными. Метод также широко используется для изучения препаратов, которые поступили в широкую практику после их регистрации (Таблица 24).

3.6. Метод, основанный на учете всех медицинских записей о больном (УМЗБ)

На практике очень трудно бывает выявить и определить частоту развития неблагоприятных побочных реакций, которые возникают спустя месяцы и даже годы после применения лекарств. Это стало возможно с появлением метода, который в английском варианте называется “Record linkage”, что означает “связь записей”.

Это методический подход, при котором учитываются все медицинские записи о больном на протяжении всей его жизни из разных источников информации (больницы, где лечился, роддома, выписанные рецепты, вакцинация, регистрация смерти). В результате на больного заводится медицинское досье.

Процедура учета и анализа записей значительно упростилась после появления компьютеров. Сам термин “связь записей” был предложен H.L.Dunn, и под ним подразумевалось сведение воедино всех записей о больном. Первое такое исследование с помощью метода УМЗБ было проведено в Оксфорде.

Первоначально было заведено таких досье (о рождении, смерти, поступлениях в больницы, родах) на 350 тыс. больных, а впоследствии на 2 млн. человек с включением уже и другой информации (о психических нарушениях, развитии рака, врожденных уродствах и т. д.).

В 60-х годах было предложено использовать “связь записей” для мониторинга лекарственных препаратов и НПР, в том числе и отсроченных по времени возникновения. *При исследованиях, проводимых с этой целью, ведется учет назначаемых препаратов, показаний к назначению, сопутствующих заболеваний, исходов терапии и т. д.*

В последующие годы этот метод совершенствовался, и с его помощью были проведены исследования не только в Великобритании, но и в США, Канаде и Скандинавских странах. С помощью данного метода возможно проведение исследований и с другими различными целями: для выявления неожиданных эффектов, для подтверждения появившегося предположения, для получения доказательств безопасности лекарств, для получения информации о внезапных летальных исходах в стационарах, о влиянии препаратов на плод и т.д.

К достоинствам метода, помимо больших возможностей, относится быстрота проведения исследования и низкая стоимость. К сожалению, и этот метод имеет недостатки, и один из них – недостоверные данные из источников информации о больных (Таблица 25).

Таблица 25

Метод, основанный на учете всех медицинских записей о больном

Принцип метода	Достоинства метода	Недостатки метода
Анализ данных (диагнозы, болезни, лечение, исходы и т.д.) из компьютеризированных регистров записей о больном с момента рождения и до смерти.	Позволяет выявлять отсроченные эффекты, внезапные летальные исходы, неожиданные эффекты. Возможность провести исследование быстро. Не дорогостоящий. Можно сочетать с любым другим методом.	Неполные и недостоверные данные о больных.

3.7. Мета-анализ

Данный методический подход основан на анализе и суммировании результатов опубликованных данных, полученных в нескольких специальных исследованиях, посвященных определению эффективности препаратов, выявлению НПР или определению частоты их развития.

Такой подход повышает статистическую значимость полученных результатов, позволяет выявлять причины вариабельности результатов исследования. К недостаткам данного метода относятся гетерогенность, разный уровень организации и проведения исследований, которые берутся для анализа. В таблице 26 приводятся сводные данные о принципах некоторых методов, их достоинствах и недостатках.

Таблица 26

Сводные данные о принципах, достоинствах и преимуществах методов выявления и изучения НПР

Метод	Принцип	Возможности и достоинства	Недостатки
Метод спонтанных сообщений	<ul style="list-style-type: none"> Выявление подозреваемых НПР типов А и В (преимущественно) на все препараты широкой медицинской практики 	<ul style="list-style-type: none"> Простота Недорогой Позволяет осуществлять контроль безопасности препарата в течение всего периода его 	<ul style="list-style-type: none"> Не позволяет выявлять весь спектр побочных эффектов Не сообщается обо всех выявляемых подозреваемых НПР Не позволяет

	<ul style="list-style-type: none"> • Врачи добровольно или согласно законодательным требованиям информируют обо всех подозреваемых НПР соответствующие органы контроля лекарств 	<p>пребывания на рынке</p> <ul style="list-style-type: none"> • Позволяет выявлять редкие и новые НПР • Охватывает большое число больных и лекарств • Позволяет получить предварительные сведения о частоте НПР и степени риска • Охватывает стационаров и амбулаторной практики • Позволяет выявить механизм некоторых НПР и выявить группу риска при сопоставлении с данными по продаже и выписке рецептов 	<p>определять истинную частоту возникновения НПР</p> <ul style="list-style-type: none"> • Не эффективен в выявлении отсроченных НПР • Затруднена интерпретация полученных данных из-за неполных и неточных сведений в сообщениях
<p>Интенсивное мониторингирование в условиях стационара</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Учет медицинских, демографических, социальных данных о больных стационара (нескольких стационаров) 	<ul style="list-style-type: none"> • Имеется информация обо всех назначениях и последствиях применения • Позволяет выявлять частоту возникновения НПР 	<ul style="list-style-type: none"> • Малочисленность наблюдений • Дорогостоящий метод
<p>Мониторинг взаимосвязи "назначение - неблагоприятное явление") с помощью учета выписываемых рецептов</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Учитываются все назначения нового (после регистрации) препарата. Контакт с врачами, которые выписывали рецепты 	<ul style="list-style-type: none"> • Выявление неожиданных НПР, летальных исходов, влияния на беременность, НПР с длительным латентным периодом, других явлений и событий 	<ul style="list-style-type: none"> • Нет группы сравнения • Ограниченное число больных • Не учитывается соблюдение больными рекомендаций по

	<ul style="list-style-type: none"> • Проводится регистрация всех событий (явлений) у больного на фоне приема препарата 	<ul style="list-style-type: none"> • Определение частоты возникновения НПР • Возможно проведение исследования за короткий период. Недорогой 	<p>применению препаратов</p>
Исследование типа "случай-контроль"	<ul style="list-style-type: none"> • Идентифицируются больные с определенным заболеванием или НПР • Идентифицируются больные, у которых нет этих заболеваний или НПР • Сравнивается частота применения препарата 	<ul style="list-style-type: none"> • Позволяет выявлять редкие, серьезные НПР, эффекты препаратов с длительным латентным периодом • Позволяет быстро оценить выдвигаемую гипотезу • Позволяет оценить влияние многих факторов • Позволяет оценить относительный риск применения препарата • Менее трудоемкий и дорогостоящий 	<ul style="list-style-type: none"> • Позволяет выявлять только конкретные НПР, заболевания • Затруднен подбор больных • Трудно оценить степень достоверности взаимосвязи лекарства и НПР • Не позволяет определять частоту возникновения НПР
Когортные исследования	<ul style="list-style-type: none"> • Когорта больных от 5 до 10 тыс. больных получает препарат • Группа больных, получающих препарат • Группа больных, не получающих препарат (контроль) • Через определенный период времени сравниваются 	<ul style="list-style-type: none"> • Позволяет выявлять одновременно многие, в том числе и неожиданные НПР • Позволяет определять частоту возникновения НПР • Позволяет определять степень абсолютного и относительного риска • Позволяет 	<ul style="list-style-type: none"> • Дорогостоящий • Продолжительный во времени

	результаты (какие эффекты, НПР)	выявлять факторы риска и взаимодействия	
Метод, основанный на учете всех медицинских записей о больном	<ul style="list-style-type: none"> Анализ данных (диагнозы, болезни, лечение, исходы и т. д.) из компьютеризированных регистров записей о больном с момента рождения и до смерти. Учет назначений препарата, НПР, исходов терапии 	<ul style="list-style-type: none"> Позволяет выявлять отсроченные эффекты, внезапные летальные исходы, неожиданные эффекты Возможность быстро провести исследование Недорогостоящий Можно сочетать с любым другим методом 	<ul style="list-style-type: none"> Неполные и недостоверные данные о больных
Мета-анализ	<ul style="list-style-type: none"> Суммируются результаты опубликованных исследований 	<ul style="list-style-type: none"> Увеличивается статистическая значимость результатов Идентифицируются источники вариаций в результатах исследований 	<ul style="list-style-type: none"> Гетерогенность включенных в анализ исследований

Заключение

Неблагоприятные побочные реакции, вызываемые лекарствами, включают широкий спектр различных симптомов, синдромов, заболеваний. В основе их развития лежат различные механизмы, они возникают с различной частотой, могут быть результатом влияния нескольких факторов и их взаимодействия. Все это затрудняет, а иногда делает невозможным выявление НПР каким-либо одним универсальным методом.

Сложности в выявлении НПР определяются не только их разнообразием и гетерогенностью, частотой развития. С появлением новых оригинальных препаратов усложняется процесс выявления побочных эффектов, так как не представляется возможным предвидеть все лекарственные осложнения исходя из опыта применения аналогов препарата со сходной химической структурой. С появлением таких новых препаратов увеличивается риск возникновения неожиданных, серьезных НПР.

Разнообразие неблагоприятных побочных реакций и лекарственных препаратов явились стимулом для разработки новых классификаций и методов выявления НПР.

Понимание логики развития событий, механизмов возникновения НПР ускоряет процесс выявления сигналов о НПР.

Использование методов, адекватных определенным типам НПР (Таблица 27), применение на практике критериев оценки [сигналов](#) способствуют принятию более правильных решений в отношении безопасности лекарств.

Таблица 27

Методы, рекомендуемые для выявления различных НПР

<u>НПР типа А</u>	<u>НПР типа В</u>	<u>НПР типа С</u>	<u>НПР типа D</u>
Клинические испытания (фаза III и IV)	Спонтанные сообщения	Исследования типа "случай-контроль"	Исследования типа "случай-контроль"
Когортные исследования	Мониторинг выписываемых рецептов	Когортные исследования с длительным наблюдением	Метод, основанный на учете записей о больном
Мониторинг выписываемых рецептов	Исследования типа "случай-контроль"	Анализ заболеваемости и потребления лекарств с использованием большого числа источников информации	
Спонтанные сообщения	Данные регистров заболеваний	Метод, основанный на учете записей о больном	
Экспериментальные исследования (например, на животных)	Метод, основанный на учете записей о больном. Изучение заболеваемости и потребления лекарств с использованием большого числа источников информации	Мониторинг выписываемых рецептов в течение длительного времени	

Существующие системы фармаконадзора, основанные на методе спонтанных сообщений, особенно эффективны в определении [НПР типа А](#) и [НПР типа В](#). С помощью данного метода были выявлены многочисленные НПР, которые явились в отдельных случаях причиной изъятия препаратов с фармацевтического рынка (Таблица 28).

Таблица 28

Препараты, выявленные методом спонтанных сообщений и изъятые с рынка в связи с серьезными побочными эффектами

Международное (торговое) название препарата	Причина изъятия	Год поступления в практику	Год изъятия
Бромфенак (дуракт)	Серьезные гепатотоксические эффекты	1997	1998
Энкаинид (энкаид)	Повышенная смертность	1987	1991
Флозеквинан (маноплакс)	Повышенная смертность	1992	1993
Темофлоксацин (омнифлокс)	Гемолитическая анемия	1992	1992
Беноксапрофен (орафлекс)	Некроз печени	1982	1982
Мибефрадил (посикор)	Взаимодействие со многими препаратами	1997	1998
Терфенадин (селдан)	Сердечные аритмии с летальными исходами	1985	1998

Но этот метод имеет целый ряд существенных недостатков, в первую очередь, не позволяет выявлять НПР типа С и D, частоту возникновения.

Эффективность метода спонтанных сообщений может быть повышена, если удастся преодолеть заведомо ложные представления о работе в области безопасности лекарств. Например, врачи не сообщают обо всех выявляемых случаях, так как:

- ✓ Уверены в том, что для применения разрешены только безопасные лекарства и поэтому возникающие НПР расценивают как свои ошибки.
- ✓ Боятся, что их могут привлечь к ответственности, так как есть сомнения в отношении правильности выбранного лечения.
- ✓ Недооценивают значимость проблемы.
- ✓ Игнорируют требования, в соответствии с которыми врачи обязаны информировать соответствующие инстанции о случаях НПР.
- ✓ Не уверены в том, что выявляемые ими случаи НПР будут интересны и значимы.

✓ *Из-за плохой организации работы – откладывание дел на завтра из-за отсутствия интереса, времени, неспособности найти карту-извещение и т. д.*

В связи с этим особая роль должна быть отведена планомерной разъяснительной работе среди медицинских работников о значимости их активного участия в своевременном выявлении НПР, формированию ответственного отношения к решению задач фармаконадзора.

Внимание медицинских работников, от которых ожидается поступление сообщений, следует обращать на то, что:

✓ *Информация о НПР, поступающая от них, является конфиденциальной (не подлежит разглашению).*

✓ *Сообщать необходимо и о случаях, когда имеются только подозрения о связи НПР с лекарством.*

✓ *Вывод о наличии достоверной связи НПР и лекарства не удастся сделать сразу, вначале идет накопление информации о подозрении на эту связь.*

Способствовать стимулированию активности медицинского персонала в работе по выявлению НПР и информированию центров о НПР могут и другие действия, например, такие как:

✓ *Уведомление отправителя сообщения о получении от него информации о НПР.*

✓ *Предоставление информации о НПР отправителю сообщения в виде статей из журналов, бюллетеней, в которых приводятся данные по проблеме НПР, принимаемых решениях в связи с НПР.*

✓ *Привлечение отправителей сообщений к участию в конференциях, симпозиумах, курсах повышения квалификации по проблеме НПР.*

✓ *Проведение совместных мероприятий, встреч со специалистами в области побочного действия лекарств.*

✓ *Поддержка развития клинической фармакологии и фармации.*

✓ *В программы обучения студентов следует включить вопросы контроля безопасности лекарств с целью формирования у них профессионального интереса и ответственного отношения к фармакотерапии.*

✓ *Проведение семинаров для врачей, фармацевтов по проблемам фармаконадзора.*

✓ *Предоставление врачам информации о новых серьезных НПР.*

Использование различных методов выявления и изучения НПР обязательное условие совершенствования мониторинга безопасности лекарств. Поскольку НПР типов С и D несут особый риск для здоровья человека, разработка новых и внедрение в практику уже известных методов, таких как исследования типа "случай-контроль", методов, основанных на учете выписываемых рецептов и медицинских записей о больном на протяжении всей его жизни, являются приоритетными направлениями в развитии системы фармаконадзора.

Разработку и внедрение подобных методов, отвечающих современным требованиям, в нашей стране следует признать особо актуальными, так как на практике используется фактически только метод спонтанных сообщений. В России не проводятся исследования с целью выявления отсроченных НПР, канцерогенных, тератогенных эффектов, других серьезных реакций и частоты их возникновения. Именно серьезные НПР и часто возникающие НПР играют особую роль в принятии своевременных административных мер, направленных на обеспечение безопасности лекарственной терапии.

Приложение 1.

**ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ (НПР) НА
ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС)**

I. Информация о больном и НПР

1. Ф.И.О. (инициалы или код б-ного)	2. Возраст	3. Пол	4. Вес	5. Рост
6. ОПИСАНИЕ НПР (указать, создавала ли НПР угрозу жизни – да, нет)			7. ИСХОД НПР А – выздоровление без последствий В – выздоровление с последствиями (указать с какими) С – госпитализация или ее удлинение (подчеркнуть) D – смерть в результате приема ЛС Е – смерть, возможно, связана с ЛС F – причина смерти неизвестна G – врожденная аномалия H – другой исход (указать какой) I – исход неизвестен	

II. ИНФОРМАЦИЯ О ПОДОЗРЕВАЕМОМ ЛС (ПЛС)

8. Подозреваемое ЛС (ЛС-ва) – название(я)		13. Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НПР ДА НЕТ НЕИЗВЕСТНО	
<ul style="list-style-type: none"> • Международное непатентованное название (МНН) • Торговое название и производитель • № серии • Просрочен ли срок годности ? ДА НЕТ НЕИЗВЕСТНО 			
9. Лекарственная форма	11. Разовая доза/суточная доза	12. Доза, вызвавшая НПР	14. Отмечено ли повторение НПР после повторного назначения ЛС? ДА НЕТ НЕИЗВЕСТНО
10. Путь введения			

15. Показания к назначению ПЛС (если назначался по незарегистрированному показанию, указать)					16. ПЛС назначено:
					<ul style="list-style-type: none"> • амбулаторно • в стационаре самолечение
17. Продолжительность терапии до начала НПР					
секунд	минут	часов	дней	месяцев	лет

III. СОПУТСТВУЮЩИЕ ЛС И АНАМНЕЗ

18. Сопутствующие ЛС (названия, дозы) и сроки назначения
19. Данные анамнеза (сопутствующие заболевания, аллергия, беременность, вредные привычки и т.д.)

IV. МЕРЫ КОРРЕКЦИИ НПР

Отмена ПЛС	<i>Без коррекции</i>
Снижение дозы ПЛС	
Лекарственная терапия НПР (какие ЛС применяли)	Отмена сопутствующего ЛС (какие ЛС отменены)

V. ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ

Данные клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая определение концентрации ЛС в крови/тканях, если таковые имеются и связаны с НПР (пожалуйста, приведите показатели нормы и даты)

VI. информация, относящаяся к ПЛС и НПР

Получал ли больной ПЛС (или другие препараты, содержащие то же действующее вещество) ранее? Если да, то какие НПР возникали –	ДА	Нет	Неизвестно
--	----	-----	------------

сходные или другие? Если другие, укажите, пожалуйста, какие			
Другие ЛС вызвали сходные НПР? Если да, то какие ЛС?	ДА	Нет	Неизвестно
Имелись ли у больного сходные клинические проявления НПР, не связанные с приемом ЛС? Если да, то какие?	ДА	Нет	Неизвестно
Могли ли другие факторы влиять на развитие НПР (системные заболевания, лекарственная зависимость, окружающая среда, аллергия, этническая принадлежность?) Если да, то какие?	ДА	Нет	Неизвестно

VII. СТАТУС ПРЕПАРАТА

Клинические испытания (фаза)	Использование в медицинской практике
------------------------------	--------------------------------------

VIII. ДРУГИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ИСХОДА

IX. НПР выявил:

Врач ✕ Медсестра ✕ Фельдшер ✕ Провизор ✕ Фармацевт ✕ Пациент ✕

Наименование медицинского учреждения, страна, город и имя отправителя (почтовый и электронный адрес, телефон, факс)

Дата заполнения

Подпись

ПРИМЕЧАНИЕ. Нужный ответ подчеркнуть. Карту следует направить в соответствующий региональный центр или ФЦ МБЛС Адрес: Москва, 127051, Петровский бульвар, д. 8 . Тел. (495) 8 495 2346104 * 3086, факс: 8 499 190 34 61, e-mail: ADR@regmed.ru

Приложение 2.

Инструкция по заполнению формы-извещения о неблагоприятной побочной реакции (НПР)

I. Общие замечания

В соответствии с требованиями Федерального закона « О лекарственных средствах» от 22.06.98 № 86 все субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать о выявляемых случаях неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные средства по установленной форме.

Для организации работы по выявлению НПР, их регистрации и анализа в РФ созданы Федеральный и региональные центры по мониторингу безопасности лекарственных средств (МБЛС).

С целью получения унифицированной информации о НПР на лекарственные средства должна использоваться специальная учетная форма – извещение, которую, в случае выявления НПР, следует заполнить и направить в соответствующие региональные и/или Федеральный центры МБЛС.

Сообщать следует:

- о серьезных НПР;
- о НПР, которые потребовали снижения дозы препарата, отмены препарата и/или назначения корректирующей терапии;
- о неожиданных НПР
- о случаях спонтанных аборт на фоне применения лекарственного средства
- о неблагоприятных эффектах взаимодействия лекарственных средств;
- о неожиданных (ранее неизвестных) терапевтических эффектах;
- о случаях неэффективности;
- о результатах наблюдений, в которых имеются четкие доказательства того, что препарат вызывает НПР (например, развитие аналогичной реакции на повторное назначение препарата).
- об изменениях лабораторных показателей
- о развитии резистентности к лекарственным средствам
- о последствиях передозировки (случайной или преднамеренной)
- о случаях злоупотребления и формирования зависимости к лекарственным средствам
- о последствиях ошибок при применении лекарственных средств (неправильный путь введения, отпуск или введение неправильного лекарства вследствие схожести упаковок или торговых наименований и др.).

Примечание. Регистрации подлежат не только достоверные, но и подозреваемые НПР.

Форма-извещение включает перечень вопросов, ответы на которые позволяют провести ориентировочное определение степени достоверности причинно-следственной связи. Поскольку анализ и интерпретация спонтанных сообщений от медицинских работников являются одними из основных направлений деятельности при осуществлении мониторинга безопасности лекарственных средств, особое внимание уделяется качеству информации, приводимой в карте-извещении о НПР. Карта должна быть оформлена аккуратно, в случае заполнения от руки – разборчивым почерком, с использованием только общепринятых сокращений.

Вся информация, изложенная в сообщении, является конфиденциальной, не может быть предметом профессионального разбирательства, при ее использовании в информационно-методических целях имена пациентов, сотрудников, заполнивших извещение, а также название медицинского учреждения упомянуты не будут.

II. Рекомендации по заполнению некоторых пунктов карты-извещения о НПР

- *Ф.И.О. пациента:* достаточно привести инициалы и/или другие данные, которые помогут идентифицировать пациента в случае необходимости (например, номер истории болезни). Определенные трудности могут возникнуть при описании НПР, возникшей у беременной женщины, роженицы, плода и/или ребенка. Если при развитии НПР был затронут только организм матери, то в сообщении приводятся данные матери. В случае преждевременного прерывания беременности в качестве пациента описывается беременная женщина. В случае обнаружения врожденных аномалий во внутриутробном периоде развития или после рождения сообщение приводится относительно плода/ребенка, при этом необходимые данные относительно беременной женщины не должны быть утеряны и полностью приводятся в карте-извещении. Если НПР развилась как у беременной женщины/матери, так и у плода/ребенка, то в этом случае рационально подготовить 2 отдельных извещения, дав в тексте этих сообщений перекрестные ссылки друг на друга и/или скрепив их вместе.
- *Возраст:* указывается возраст пациента на момент развития НПР. Для пациентов в возрасте 3 лет и старше следует указать число полных лет, для пациентов в возрасте от 1 мес. до 3 лет - число полных месяцев жизни. Возраст пациентов младше 1 месяца следует указывать в днях (при необходимости в часах, минутах).
- *Пол:* укажите пол пациента. При описании врожденных аномалий необходимо указать пол плода/ребенка.
- *Описание НПР:* следует привести описание развившейся НПР с указанием диагноза (по возможности, например, геморрагический синдром, агранулоцитоз, приступ стенокардии и пр.) с указанием всех особенностей клиники, которые с точки зрения медицинского работника важны для правильной интерпретации случая.
- *Исход НПР:* отнеситесь внимательно к оценке исхода НПР. Следует помнить, что любая НПР может привести к определенным клинически и экономически значимым последствиям.
- *Подозреваемое ЛС (ПЛС-ва):* при заполнении этого пункта укажите международное непатентованное, торговое название, фирму-производителя, лекарственную форму, а также номер серии и срок годности ЛС. Следует указать, если нужно, какие компоненты применялись для изготовления лекарственной формы (например, если речь идет о растворах, которые готовятся непосредственно перед введением).
- *Показание к назначению ПЛС:* показание к назначению ЛС определяется так, как оно звучит в диагнозе. В случае, если препарат назначен по показаниям, не внесенным в инструкцию по применению, необходимо указать это.
- *Доза препарата:* следует указать разовую, суточную дозу ПЛС и кратность его назначения. В случае быстрого развития НПР необходимо указать дозу, которая спровоцировала развитие НПР (например, если медицинский работник успел ввести только половину от содержимого шприца).
- Укажите *даты начала и конца применения ПЛС, продолжительность терапии до начала развития НПР и дату начала НПР.* В случае быстрого развития НПР следует указать промежуток времени, прошедший от введения ПЛС до начала развития симптоматики НПР (сколько прошло секунд, минут или часов).
- Не забудьте заполнить *пункты № 11 и 12*, в которых учитывается ответная реакция на отмену препарата и его повторное назначение. Ответы на эти вопросы крайне важны для оценки причинно-следственной связи НПР с ПЛС.
- При описании *сопутствующих ЛС и анамнеза* следует указать все препараты, которые больной получал на момент развития описываемого случая с указанием доз и показаний к назначению. При возможности следует указать препараты, которые больной получал в недавнем прошлом, но отмененные на момент развития НПР.
- При описании *сопутствующих заболеваний и состояний* следует обратить особое внимание на наличие у пациента отягощенного аллергологического анамнеза (или указать на отсутствие такового), вредных привычек (наркомания, злоупотребление алкоголем, курение), вирусных гепатитов, ВИЧ-инфекции, беременности.

- При описании *мер коррекции состояния* требуется указать, было ли отменено ПЛС, или снижена доза ПЛС, и какие меры коррекции состояния были использованы (с указанием их продолжительности). При описании фармакологических мер коррекции применявшиеся препараты приводятся с указанием дозы, кратности назначения и пути введения. В этом же пункте необходимо оговорить необходимость госпитализации или продления ее сроков с указанием числа койко-дней.
- При описании *дополнительных данных* в соответствующую графу вносят особые результаты клинических, лабораторных, рентгенологических исследований и аутопсии, включая концентрацию ЛС в крови/тканях, по возможности в динамике с указанием дат. Для результатов лабораторных методов исследования следует приводить показатели нормы упоминаемых показателей.
- *Информация, относящаяся к ПЛС и НПР VI пункта карты:* заполнение этого раздела крайне важно для оценки причинно-следственной связи между ПЛС и НПР, так как позволяет определить реакцию больного на препарат, подозреваемый в развитии НПР, и сходные с ними препараты, которые применялись ранее.
- *Другие особенности клиники и исхода:* в этом разделе медицинский работник может указать всю, по его мнению, важную информацию, которая может помочь при анализе сообщения, но не вошла в другие разделы карты.
- В конце сообщения следует указать наименование медицинского учреждения, имя отправителя (почтовый и электронный адрес, телефон, факс). Эти данные считаются конфиденциальными, и могут быть использованы для обратной связи и получения дополнительных данных.

Вопросы для самопроверки и обсуждений

Глава 3. Методы выявления и изучения НПР (принципы, достоинства, и недостатки)

1. Метод спонтанных сообщений. Принцип метода. Структура бланка спонтанного сообщения о подозреваемой НПР. Особенности заполнения пунктов бланка спонтанного сообщения.
2. Особенности НПР, о которых необходимо сообщать с помощью спонтанных сообщений. Порядок предоставления информации о НПР с помощью спонтанных сообщений.
3. Особенности обработки спонтанных сообщений, научная ценность получаемой информации.
4. Достоинства и недостатки метода спонтанных сообщений.
5. Причины низкой сообщаемости о НПР и пути их преодоления.
6. Мониторинг взаимосвязи "НПР-лекарство" с помощью учета выписанных рецептов: принцип метода, достоинства и недостатки.
7. Особенности исследований типа "случай-контроль", достоинства и недостатки метода.
8. Интенсивное мониторирование НПР в условиях стационара: принцип метода, достоинства и недостатки.
9. Основные особенности выявления НПР с помощью когортных исследований.
10. Основные особенности изучения НПР с помощью метода, основанного на учете всех медицинских записей о больном.
11. Мета-анализ: принцип метода, достоинства и недостатки.
12. Особенности выявления различных типов НПР. Методы, наиболее информативные в выявлении НПР типа А, В, С, D.

Рекомендуемая литература:

Глава 3. Методы выявления и изучения НПР (принципы, достоинства, и недостатки)

1. Астахова А.В., Брайцева Е.В. Методические рекомендации по организации и работе региональных центров по изучению побочных действий лекарств // Экспресс-информация "Безопасность лекарств". – 1997. – 3. – С. 10-16.
2. Астахова А.В., Лепяхин В.К., Брайцева Е.В. Методы выявления НПР лекарств // Экспресс-информация "Безопасность лекарств". – 2000. – 2. – С. 5-16.
3. Замотаев И.П. Предмет и задачи клинической фармакологии. Побочное действие лекарств. М., 1977.
4. Купчинская Ю.К. и соавт. Побочное действие лекарств. – М.: Медицина, 1972.
5. Лопатин А.С. Основные виды побочного действия лекарств // В кн. Побочное действие лекарств. – М., 1976.
6. Северова Е.Я. Лекарственная непереносимость. – М.: Медицина, 1977.
7. Тареев Е.М. Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни // Сов. Мед., 1955. – 3. – С. 3-10.
8. Acheson E.D. Linkage of medical records. *Br. Med. Bull.*, 1968, 34, 206.
9. Baldwin J.A. Linked record medical information systems. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 1973, 184, 403.
10. Davies D.M. (Ed.). *Textbook of adverse drug reactions*. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.
11. Dunn H.L. Record linkage. *Am. J. Publ. Health*, 1946, 36, 1412.
12. Dunn F.J. Meta-analysis. *WHO Drug Information*, V. 6, No. 4, 1992.
13. Edwards R., Lindquist M., Wiholm B.E., et al. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*
14. Edwards I.R., Biriell C. *Harmonisation in Pharmacovigilance. Drug Safety*, 1994. 10: p. 93-102.
15. Einarson T.R., Leeder J.S., Kozen G. A method for meta-analysis of epidemiologic studies. *Drug Intelligence and Clin. Pharmacy*. 1988, 22, 813-823.
16. Finney D. *Statistical logic in the monitoring of reactions to therapeutic drugs*. In: Inmann W.H.W. (Editor). *Monitoring for drug safety*. 2nd Lancaster: MTP Press 1986: 423-42.
17. Einarson T.R. *Drug-related hospital admissions. Annals of Pharmacotherapy*, 1993, 27, 832-840.
18. Griffin J.P., Weber J.C.P. *Voluntary systems of adverse reaction reporting. Adv. Drug React. Ac. Pois. Rev.* 1986; 1: 23-55.
19. Heasman M.A., Clarke J.A. *Medical record linkage in Scotland. Health Bull.*, 1979, 37, 97.
20. Inman W.H.W., Rawson N.S.B., Wilton L.V. *Monitoring for drug safety*. 1985. 213.
21. Inmann W.H.W. *Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. BMJ*, 1981; 282: 1131-2.
22. Jick H. *The discovery of drug-induced illness. N. Engl. J. Med.*, 1977; 296: 481-5.
23. Lawson D.M. *Hospital-based intensive drug monitoring*. In: *Drug monitoring*, edited by Gross F.M. and Inmann W.H.W. 1977, 27-32.
24. Meyboom R.H.B., Gribnau F.W.J., Hekster Y.A., et al. *Characteristics of topics in pharmacovigilance in the Netherlands. Clin. Drug. Invest.* 1996; 4: 207-19.
25. Meyboom R.H.B., Hekster Y.A., Egberts A.C.G., et al. *Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. Drug Saf.*, 1997; 17:374-89.
26. Meyboom R.H.B. et al. *Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. Drug Safety*, 1997. 16(6): p. 355-365.
27. Mann R.D. *Prescription event monitoring: its role in ensuring new drug safety. Prescriber* 1996.7, 102- 104.
28. Mann R.D., Cubbota K., Pearce G. et al. *Salmeterol: A study by prescription-event monitoring in VR cohort of 15 407 patients. J. of Clin. Epidemiology*, 1996, 49(2) , 247-250.

29. Mann R.D., Wilton L.V. et al. PEM in 1996: A method of Non-Interventional observational Cohort Pharmacovigilliance. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 1997, 6, 3, S5 S11.
30. Pirmohamed M., Breckenridge A.M., Kitteringham N.R., et al. Adverse drug reactions. *BMJ*, 1998, 316; 1295-1298.
31. Rawlins M.D., Thompson J.W. Pathogenesis of ADR In: *Textbook on adverse drug reactions*. Oxford Univ Press, 1977, 10-31.
32. Royer R.J. Mechanism of action of ADRs: an overview. *Pharmacoepidemiology and Drug Saf.*, 1997, 6 Suppl. 3: 843-850.
33. Skegg D.C.G. Medical Record Linkage in: *Monitoring for drug safety / Edited by Inmann W.H.W.* 1986, 291-303.
34. Shapiro S. Case-control surveillance. *Pharmacoepidemiology*, 2000, 210-230.
35. Strom B.L. (Editor). *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed., Chichester: John Wiley, 1994.
36. Venulet J. The WHO Drug Monitoring Programme: The Formative years (1968-1975). In: *Drug surveillance; Geneva 1994*, 13-21.
37. Wilholm B.-E. Scandianvian countries. In: *Monitoring for Drug Safety*, 1986.
38. Wade O.L., Beeley L. *Adverse reactions to drugs*. 2nd ed., London, 1976.

Коллекция ссылок на Интернет-ресурсы

Глава 3. Методы выявления и изучения НПР (принципы, достоинства, и недостатки)

1. http://www.eudra.org/en_home.htm

Европейское агентство оценки медицинских продуктов

European Agency for the Evaluation of Medicinal Products or European Medicines Evaluation Agency (EMA)

2. <http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwq/pharmwebq7.html>

Фармацевтическая страница,

PharmWeb World Drug Alert

3. <http://soft.mydiv.net/pda/cname29/cname43/index37.html>

PNEUMOTOX On Line

Лекарственно-индуцированные заболевания легких

Глава 4. Лекарства при беременности

- 4.1. Действия лекарственных средств на плод

- 4.2. Классификация степеней риска
- 4.3. Контролируемое применение препаратов с тератогенными свойствами
- 4.4. Проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных
- 4.5. Лекарства и вскармливание грудным молоком
- Заключение

4.1. Действия лекарственных средств на плод

К настоящему времени накоплен значительный опыт, свидетельствующий о том, что многие лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденных. Наибольшую опасность представляют [тератогенные эффекты](#), под которыми понимают анатомические пороки развития, нарушения гистогенеза с последующей функциональной неполноценностью органов и систем у плода. По данным венгерской службы контроля контроля врожденных аномалий (которая считается одной из лучших в мире), тератогены окружающей среды бывают причиной возникновения аномалий развития плода приблизительно в 3% случаев, из них 1% приходится на долю лекарственных препаратов.

Этиология большинства врожденных уродств остается не выясненной окончательно. Многие авторы полагают, что генетические факторы и хромосомные аномалии ответственны за их развитие приблизительно в 20% случаев, и 10% врожденных уродств связывают с инфекционными и другими заболеваниями женщин во время беременности.

Применение лекарственных препаратов в первый триместр беременности (период органогенеза), сопряжено с особым риском развития тератогенных эффектов. Лечение лекарственными средствами во второй и третий триместры, хотя обычно и не связано с появлением выраженных аномалий развития плода, но может осложняться различными нарушениями функций органов плода, психического и физического статуса новорожденных.

В соответствии с существующими требованиями все новые фармакологические препараты, до их разрешения для применения в клинической практике, проходят исследования на [тератогенность](#) в экспериментах на животных. К сожалению, результаты этих экспериментов далеко не всегда являются гарантией безопасности испытуемого препарата для человека. Например, талидомид, снотворное средство, которое очень широко назначалось беременным женщинам, как оказалось, является истинным тератогеном. Однако в экспериментальных исследованиях на разных видах животных тератогенных эффектов препарата не наблюдали.

Выявление тератогенного действия лекарственных средств в клинике затруднено в связи с тем, что имеется определенный естественный фон аномалий развития плода, связанных с другими причинами (вирусные инфекции, экология, алкоголизм и др.).

Кроме того, во многих странах отсутствуют системы контроля безопасности лекарств, применяемых во время беременности, не разработаны достаточно эффективные и надежные методы изучения этого вида неблагоприятных побочных реакций.

Очевидно, что выявление тератогенных свойств у лекарственных препаратов наиболее вероятно тогда, когда вызываемые ими врожденные уродства возникают часто, когда они необычны или тяжелы. Гораздо сложнее обнаружить такого рода аномалии, если они возникают редко и проявляются незначительными нарушениями. В результате тератогенное действие некоторых лекарственных препаратов может оставаться незамеченным и неучтенным долгое время.

Существует немало лекарственных средств, которые потенциально опасны для плода, и их действие может проявляться при наличии определенных факторов риска. В этой связи важно при назначении таких лекарств беременным женщинам очень серьезно подходить к оценке соотношения пользы

и риска. Не менее важным является также предотвращение беременности при лечении препаратами, обладающими тератогенными свойствами.

Рекомендации некоторых авторов избегать применения препаратов во время беременности, зачастую нереалистичны. У беременных могут быть очень серьезные заболевания (например, бронхиальная астма, диабет, артериальная гипертония, эпилепсия и др.), которые требуют активного лечения. Для обеспечения эффективной и безопасной терапии в подобных ситуациях необходимо большее внимание уделять повышению уровня компетентности врачей и фармацевтов в вопросах оценки соотношения пользы и риска при применении лекарств во время беременности.

4.2. Классификация степеней риска

Основываясь на данных, полученных в исследованиях на людях и, в большей степени, на животных, а также оценке соотношения пользы и риска, лекарственные средства предложено классифицировать (США) по степени риска для плода.

К **категории А** относятся лекарственные препараты, 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.

В **катеорию В** входят лекарства, у которых не выявлена [тератогенность](#) в эксперименте, в контролируемых исследованиях на беременных этот вопрос не изучался. В эту категорию попадают также лекарства, у 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 – препараты с выявленным неблагоприятным действием на плод в исследованиях на животных, но адекватного изучения этих препаратов в клинических условиях не проводилось. Сюда же входят препараты, не проходившие тестирования ни в эксперименте, ни в клинике.

К **категории D** относятся лекарственные средства, обладающие тератогенными свойствами. Предпочтение в определенных 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.

В **катеорию X** входят лекарственные средства с доказанной [тератогенностью](#) при использовании в клинических условиях. Эти медикаменты противопоказаны для применения в период беременности (Таблица 29).

Таблица 29

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

Лекарства	Последствия для плода
Аминоптерин	Множественные аномалии, постнатальная задержка развития плода, аномалии черепно-лицевого отдела, смерть плода

Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, дефекты сердечно-сосудистой системы
Диэтилstilбестрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанные аборт, расщепление конечностей, косолапость
Эрготамин	Спонтанные аборт, симптомы раздражения ЦНС
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца, феминизация мужского плода, аномалии сосудов
Газовые анестетики (галотан)	Спонтанные аборт
Иод ¹³¹	Кретинизм, гипотериоз
Метилтестостерон	Мускулинизация женского плода
Прогестины	Мускулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовое сращение
Хинин	Задержка психического развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, смерть плода
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек и желудочно-кишечного тракта
Триметадон	Характерное лицо (V-образные брови и низко поставленные глаза), аномалии сердца, глаз, задержка психического развития
Ретиноиды –	Аномалии конечностей,

аналоги витамина А (изотрети-ноин-роаккутан, этретионат, тигазон, аци-третин)

черепно-лицевых отделов, аномалии сердца и ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

* По данным Lock and Kacew (1988), Schardein and Keller (1989), Kacew and Lock (1990), Cordero (1990), Kauffman (1990), Kacew (1993).

В Австралии и Швеции помимо указанных категорий, лекарственные препараты подразделяются еще и на группы, соответствующие определенной степени риска (Таблица 30).

Таблица 30

Определения категорий риска, предложенные в США, Австралии и Швеции

Категория риска	Классификация США	Классификация Австралии	Классификация Швеции
А	В контролируемых исследованиях на людях не выявлено риска для плода; вероятность повреждения плода маловероятна	Лекарства, которые принимало большое число беременных женщин и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на увеличение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод	Лекарства, которые принимало большое число беременных женщин и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на репродуктивную функцию, увеличение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод.
В	В исследованиях на животных не выявлено влияния препаратов на плод, однако изучения этого вопроса не проводилось в контролируемых исследованиях на беременных. Или выявлены побочные эффекты препаратов, но которые не подтверждены в контролируемых исследованиях на женщинах	<ul style="list-style-type: none"> Лекарства, которые принимало только небольшое число беременных женщин и женщин детородного возраста, не наблюдали какого-либо их влияния на увеличение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод. Ограничен опыт изучения побочных эффектов препаратов у женщин. <p>Результаты экспериментальных исследований делятся на три группы: В1 – исследования на животных не выявили увеличения частоты</p>	<ul style="list-style-type: none"> Лекарства, которые принимало только небольшое число беременных женщин и женщин детородного возраста, не наблюдали их влияния на увеличение частоты аномалий, прямого или косвенного повреждающего воздействия на плод. Ограничен опыт изучения эффектов препаратов у женщин. <p>Результаты экспериментальных исследований делятся на три группы: В1 – исследования на животных не выявили увеличения частоты повреждений плода или каких-</p>

	<p>первый триместр и в поздние сроки беременности</p>	<p>повреждений плода</p> <p>B2 – Результаты исследований на животных неоднозначны, убедительных доказательств повреждающего воздействия на плод не получено.</p> <p>B3 – В исследованиях на животных получены доказательства увеличения частоты повреждающего влияния на плод, но не определена клиническая значимость полученных результатов.</p>	<p>либо других нарушений репродуктивной функции</p> <p>B2 – Результаты исследований на животных неоднозначны, доказательств повреждающего воздействия на плод или каких-либо других нарушений репродуктивной функции не получено.</p> <p>B3 В исследованиях на животных выявлено увеличение частоты поражений плода или других нарушений репродуктивной функции, однако не определена клиническая значимость полученных результатов.</p>
<p>C</p>	<p>В исследованиях на животных выявлены побочные реакции у плода (тератогенные и эмбриотоксичные или другие), но не проводилось контролируемых исследований на женщинах. Лекарства этой категории могут назначаться только при условии, что потенциальная польза превышает риск для плода.</p>	<p>Лекарства, которые за счет своего фармакологического действия оказывают (или имеется на это подозрение) повреждающее влияние на плод и новорожденных, но не являются причиной врожденных уродств. Эти эффекты могут быть обратимыми</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Лекарства, которые за счет своего фармакологического действия оказывают (или имеется на это подозрение) повреждающее влияние на плод и новорожденных, но не являются причиной тератогенных эффектов. • В исследованиях на животных показано увеличение появлений повреждений плода или других нарушений репродуктивной функции
<p>D</p>	<p>Получены доказательства риска для плода в клинических условиях, но в определенных ситуациях их применение допускается. Например, по</p>	<p>Лекарства, которые увеличивают частоту возникновения аномалий плода или необратимых нарушений. Эти препараты могут также вызывать побочные фармакологические эффекты.</p>	<p>Лекарства, которые увеличивают (или имеется подозрение на это) частоту возникновения аномалий плода или необратимых нарушений. В эту категорию входят препараты, с первичной тератогенной активностью, которые оказывают прямое или косвенное повреждающее влияние на плод</p>

	жизненным показаниям или при тяжелых заболеваниях, при которых не могут быть использованы другие препараты, или же они не эффективны.		
X	В исследованиях на животных и людях выявлены аномалии развития плода или доказательства риска для плода базируются на опыте применения у людей. Риск от применения таких препаратов в период беременности превышает пользу. Применение в период беременности, а также в случае возможной беременности, противопоказано	Препараты с высокой степенью риска развития стойких поражений плода, не должны применяться в период беременности, и когда возможна беременность.	

Как видно из таблицы 30, австралийская и шведская классификации сходны между собой в значительной степени по распределению лекарств по категориям риска и несколько отличаются от классификации, используемой в США. Несмотря на более жесткие требования в системе США, некоторые препараты попадают в категорию безопасных для применения у беременных женщин, в то время как в Австралии и Швеции они зачислены в категорию более опасных препаратов с точки зрения риска для плода (например, ретинол). По мнению авторов исследования, проведенного в Италии с целью сравнительной оценки трех предложенных классификаций на примере 1032 препаратов, такие расхождения связаны с тем, что в американской классификации учтен только фактор риска, но не учитывалась доза препарата. Согласно современным данным, [тератогенность](#) ретинола подтверждена в экспериментальных условиях и описаны случаи возникновения аномалий у плодов, матери которых принимали в период беременности витамин А в больших дозах.

В таблице 31 приводится перечень некоторых препаратов, отнесенных к категории X в США в сравнении с классификациями, применяемыми в Австралии и Швеции.

Многие исследователи подчеркивают важность учета доз потенциально тератогенных препаратов при составлении такого рода классификаций для более точного определения степени риска для плода.

Таблица 31

Лекарства, отнесенные к категории X в США, в сравнении с категориями, принятыми в Австралии и Швеции [5]

Лекарства	Категория риска		
	Классификация США	Классификация Австралии	Классификация Швеции
Эстрадиол	X	B1	B2
Контрацептивные средства для приема внутрь	X	B3	B3
Кломифен	X	B3	B3
Триазолам	X	C	C
Мисопростол	X	X	C
Норэтистерон	X	D	D
Эtretинат	X	X	D
Даназол	X	D	D

Несмотря на различия в классификациях степеней риска, они помогают врачам в выборе безопасных и эффективных лекарственных средств для лечения беременных женщин. Кроме того, делается вывод о том, что назначать лекарственные препараты в период беременности следует только при абсолютной необходимости.

Тератогенные эффекты – это только один из вариантов наиболее серьезных побочных реакций на лекарственные препараты.

Неблагоприятное действие лекарств на плод и новорожденных может проявляться и другими эффектами, например, такими как выкидыши, недоношенность, смерть плода, внутриутробная гипотрофия, геморрагический синдром, угнетение дыхания и сердечной деятельности, нарушения сердечного ритма, неврологические расстройства, острая почечная недостаточность, глухота, слепота и другими тяжелыми нарушениями функций жизненно важных органов и систем организма плода (Таблица 32).

Таблица 32

Лекарственные средства, обладающие тератогенным и эмбриотоксическим действием (категория D)

Класс	Лекарство	Последствия для плода
Антибиотики	Стрептомицин Тетрациклин	<ul style="list-style-type: none"> • Ототоксичность • Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
Антидепрессанты	Литий	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденные заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз
	Диазепам	<ul style="list-style-type: none"> • Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей
	Имипрамин	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс-синдром
	Нортриптилин	<ul style="list-style-type: none"> • Неонатальный дистресс-синдром, цианоз, гипертония, тремор, задержка мочи
Анальгетики	Аспирин	<ul style="list-style-type: none"> • Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия легочной артерии
	Индометацин	<ul style="list-style-type: none"> • Неонатальная гипертензия легочных артерий, нарушение сердечно-легочной адаптации, смерть

		плода
	Колхицин	<ul style="list-style-type: none"> Спонтанные аборт, трисомия 21
Антикоагулянты	Варфарин	<ul style="list-style-type: none"> Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Гипотензивные	Хлоротиазид Резерпин	<ul style="list-style-type: none"> Холестаз, панкреатит, Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
Противосудорожные	Фенобарбитал	<ul style="list-style-type: none"> Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия
	Фенитоин	<ul style="list-style-type: none"> Аномалии конечностей и черепно-лицевого отдела, задержка умственного развития, врожденные заболевания сердца, кровотечения
	Вальпроат натрия	<ul style="list-style-type: none"> Расщелина позвоночника
	Этосуксимид	<ul style="list-style-type: none"> Монголоидная внешность, короткая шея, задержка развития, дермоидная фистула
Противомалярийные	Хлорохин	<ul style="list-style-type: none"> Ототоксичность

Противоопухолевые	Азатиопирин	<ul style="list-style-type: none"> • Стеноз легких, полидактилия, лицевой дисморфогенез
	Бусульфан	<ul style="list-style-type: none"> • Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы
	Хлорамбуцил	<ul style="list-style-type: none"> • Нарушения функции почек
	5-фторурацил	<ul style="list-style-type: none"> • Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела
	Меркаптопурин	<ul style="list-style-type: none"> • Аборты, дефекты черепно-лицевого отдела
	Метотрексат	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборты, задержка послеродового развития
	Винкристин	<ul style="list-style-type: none"> • Маленький плод, неправильное положение плода
Антитиреоидные	Метимазол	<ul style="list-style-type: none"> • Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
Оральные гипогликемические	Хлорпропамид	<ul style="list-style-type: none"> • Часто пороки развития, гипогликемия
Седативные	Хлордиазепоксид	<ul style="list-style-type: none"> • Депрессия, синдром абстиненции, гипервозбудимость
Снотворные	Мепробамат	<ul style="list-style-type: none"> • Врожденные дефекты сердца, синдром абстиненции,

		пороки диафрагмы
Витамины	Витамин А в дозах свыше 10.000 МЕ в сутки	<ul style="list-style-type: none"> Дефекты сердечно-сосудистой системы, ушных раковин и др.

* По данным Lock and Kacew (1988), Schardein and Keller (1989), Kacew and Lock (1990), de Vires et al. (1993), Farrar and Blumer (1991), Cordero (1990)

Во время беременности у женщин могут возникать острые заболевания и различные состояния, требующие применения анальгетических и противовоспалительных препаратов, антибиотиков, средств от кашля и насморка и других препаратов различных терапевтических групп.

Часто лекарственные препараты этих групп применяются в рамках самолечения без учета противопоказаний и соблюдения дозового режима, что увеличивает риск возникновения нежелательных последствий как для матери, так и плода. Например, беременные женщины нередко используют ацетилсалициловую кислоту (аспирин). По данным исследований, в США аспирин принимают во время беременности от 10 до 45% женщин, причем интенсивнее всего он принимается в первый триместр беременности. В исследованиях на животных было показано, что салицилаты могут вызывать [врожденные аномалии](#), однако, не получено убедительных доказательств того, что они возникают у плода при использовании аспирина женщинами на ранних сроках беременности. Применение аспирина в поздние сроки беременности может приводить к различным осложнениям, например, к угнетению сократительной способности матки, к кровотечениям у матери и новорожденного. В связи с этими данными в США Управление по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами ([FDA](#)) рекомендует избегать применения аспирина во время беременности. FDA обязало фармацевтические фирмы выносить на этикетки препаратов, содержащих аспирин и отпускаемых без рецепта, предупреждения о недопустимости приема аспирина в последние три месяца беременности, за исключением тех случаев, когда это рекомендует врач. Если при беременности необходим анальгетик, то препаратом выбора считается парацетамол.

По мнению специалистов, следует считать нежелательным во время беременности и прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Эпизодическое применение этих препаратов не сопровождается увеличением риска развития осложнений у больных. Однако лечение НПВС в 3-м триместре беременности может осложняться кровотечениями у плода, олигогидрамнионом, ранним закрытием боталлова протока с развитием легочной гипертензии, внутрочерепными кровотечениями, некротизирующими колитами у новорожденных.

Некоторые лекарства от кашля, отпускаемые без рецепта, содержат йод. Использование йода (или йодидов) и лекарств, содержащих йод, при беременности противопоказано, так как они могут быть причиной нарушений функции щитовидной железы у плода.

Таблица 33

Препараты безрецептурного ряда, оказывающие неблагоприятное воздействие на плод и новорожденных

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

Дифенгидрамин	Дрожание, диаррея, угнетение дыхания, синдром отмены
Эфедрин	Тахикардия
Сульфат железа	Врожденные аномалии, желудочно-кишечные расстройства
Гексилресорцинол	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	Желудочно-кишечные кровотечения, петехии новорожденных, цефалогематомы, кровоточивость, 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

Беременные часто прибегают к самолечению местными сосудосуживающими средствами, содержащими имидазолины. Эти препараты широко применяются при синуситах, простуде, аллергических

ринитах. Между тем известно, что они вызывают угнетение ЦНС, брадикардию, гипотонию и миоз. И хотя отсутствуют специальные клинические исследования, посвященные изучению влияния этих препаратов на плод, риск развития серьезных побочных эффектов у плода нельзя исключить, так как эти препараты вызывают сужение сосудов.

Использование слабительных средств во время беременности небезопасно. Например, алоэ повышает тонус матки, увеличивая риск возникновения выкидышей, а сульфат магния гипотонию, угнетение ЦНС и дыхания у плода. В таблице 33 приводится перечень препаратов, которые очень широко применяются беременными женщинами, отпускаются без рецепта врача, и известно их неблагоприятное влияние на плод и новорожденных.

Особого внимания заслуживает чрезмерное увлечение в период беременности витаминами и пищевыми добавками, содержащими витамины, в результате чего возможна их передозировка со всеми вытекающими отсюда клиническими последствиями. Так, спонтанные выкидыши, гидроцефалия и аномалии развития сердца являются следствием злоупотребления витамином А. Передозировка витамина Д проявляется задержкой психического развития и стенозом аорты у новорожденных. Желтуха и геморрагии – признаки нарушений в результате применения витамина К, а [врожденные аномалии](#) и расстройства желудочно-кишечного тракта – препаратов железа. [Эффективность](#) использования комбинированных витаминов и минералов беременными женщинами при железодефицитных анемиях подвергается сомнению. По мнению Американской медицинской ассоциации, стандартное назначение поливитаминов и минеральных веществ в период беременности и кормления грудным молоком является типичной, но в целом ненужной практикой. Хорошо сбалансированная диета с учетом потребностей беременных женщин и кормящих матерей снижает необходимость в таких препаратах.

Нет доказательств того, что профилактическое лечение препаратами железа имеет сколько-нибудь значимый эффект. Но фактом является то, что они часто вызывают желудочно-кишечные расстройства, рвоту, запор или диарею у женщин, что заставляет женщин отказываться от их приема. Принято считать, что в промышленно развитых странах нет необходимости принимать препараты железа в профилактических целях. Их регулярный прием нужен только женщинам с анемией или тем, у которых имелось истощение запасов железа в организме в начале беременности при хронической недостаточности питания, менструальных кровопотерях или частых беременностях. Несколько иной является ситуация в развивающихся странах, в связи с чем ВОЗ рекомендует всем беременным женщинам в этих странах принимать препараты железа в течение последних 4-5 месяцев беременности. Однако это, скорее, лечебная, а не профилактическая мера. При использовании препаратов железа необходим контроль состояния беременных и плода.

4.3. Контролируемое применение препаратов с тератогенными свойствами

Трагедия с талидомидом оказала огромное влияние на отношение к проблеме безопасности лекарств и особенно на применение лекарств во время беременности. Несмотря на это, беременные по-прежнему используют много лекарств разных фармакологических групп.

Иногда это связано с необходимостью проведения соответствующего лечения острых и хронических состояний. В клинической практике нередко возникают ситуации, когда бывает невозможным отказаться от применения препаратов, обладающих тератогенными свойствами.

В других случаях речь идет о самолечении с целью поддержания здоровья на хорошем уровне. Зачастую лекарства принимаются до того, как диагностируется беременность.

Результаты некоторых, специально проведенных исследований, подтверждают сказанное. Так, установлено, что в Италии 40-90% беременных женщин принимают те или иные (иногда по собственной инициативе) лекарственные препараты. В США женщины во время беременности получают в среднем от 2 до 5 (более старший возраст) препаратов. Во Франции, по данным службы контроля назначений препаратов во время беременности, 99% беременным женщинам выписывают, по крайней мере, один препарат, из них

1,6% женщин принимают один и более препаратов категории X. В Швеции около 35% женщин в период беременности принимают один и более препаратов, относящихся, согласно шведской классификации, к высокой категории риска. Для некоторых из таких лекарственных средств с потенциальной или известной тератогенностью разработаны специальные меры профилактики и контроля риска, сведения о которых будут приведены ниже.

Первоочередной мерой профилактики риска следует считать предоставление работникам здравоохранения и населению полной и достоверной информации о лекарственных средствах, необходимой для обеспечения безопасной и эффективной терапии во время беременности. К сожалению, информация, предоставляемая фармацевтическими фирмами, часто бывает неполной и противоречивой. Нередко фирмы включают в информацию о лекарстве стандартную малоинформативную фразу, которая гласит о том, что "безопасность лекарств при использовании во время беременности не установлена". Преодоление этого недостатка в подаче информации может сыграть большую роль в обеспечении безопасного лечения. Не менее важным в профилактике риска развития неблагоприятных воздействий препаратов на плод является предупреждение женщин о возможных последствиях применения препаратов с тератогенной активностью, о правилах применения потенциально опасных лекарственных средств, о сроках, в течение которых должна быть исключена беременность до начала терапии или после ее окончания (Таблица 34).

Применение лекарств с осторожностью означает, что: их использования по возможности нужно избегать; при необходимости их назначения следует ознакомиться с информацией о том, каким образом возможно свести к минимуму риск; некоторые лекарства следует использовать только в низких дозах или короткими курсами.

Таблица 34

Препараты, вызывающие тератогенные эффекты [60]

Препараты	Вызываемые аномалии
Ингибиторы АПФ	Поражения 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 нейронального 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)
Диетилстильбестрол	Аденокарцинома влагалища и шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Дифенилгидантоин	Аномалии лица, скелета, расщепление нёба, нейробластома, микроцефалия (5–10%)
Эрготамин (высокие дозы)	Дефекты неврального канала, интерстициальная атрезия
Гормоны с андрогенной активностью	Маскулинизация внешних женских половых органов
Иодиды иод-131	Зоб, кретинизм, гипотиреоз
Канамицин	Нарушения слуха
Литий	Дефекты сердца (2%)
Мизопростол	Недоразвитие конечностей, дефекты черепа, синдром Мебиуса, выкидыши
Нестероидные противовоспалительные средства	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%)
Триметадион	Задержка внутриматочного развития, аномалии сердца
Вальпроевая кислота (вальпроат натрия)	Дефекты нейронального канала

Особого внимания, из числа препаратов, представленных в табл. 34, заслуживают **талидомид, ретиноиды, а также витамин А**, которые широко применяются в лечебной практике. Высокая тератогенная активность талидомида и ретиноидов явилась основанием для разработки специальных программ в США и Великобритании, цель которых взятие под контроль больных, леченных этими препаратами и выявление последствий их применения.

Талидомид. Талидомид (кантерган) является наиболее известным тератогеном. Этот препарат был внедрен в клиническую практику в некоторых Европейских странах в 50-е годы в качестве снотворного средства и с целью профилактики тошноты у беременных. Запрещен к применению в 60-е годы, так как было установлено, что он явился причиной развития уродств у плода. В мире насчитывается приблизительно 10 тыс. человек с характерными аномалиями конечностей в результате применения препарата их матерями в период беременности.

В настоящее время талидомид предлагается для лечения СПИДа, туберкулеза, синдрома Бечета, лепры и ряда других заболеваний. В 1998 году в США разрешили применение препарата для лечения лепрозной эритемы. За период его использования были зарегистрированы следующие серьезные побочные реакции: фокомелия, амелия, гипоплазия, аномалии сердца, почек, желудочно-кишечного тракта, крипторхизм, глухота, задержка развития плода, аутизм, врожденное отсутствие ушей.

В Бразилии, где препарат применяется для лечения лепры недавно, было выявлено 33 случая эмбриопатологии.

Примечательно, что порог безопасной дозы препарата не установлен окончательно, но выявлены случаи аномалий развития плода при лечении талидомидом в дозе 50 мг в сутки в критический период беременности (первые 1-2 месяца). Кроме того, выяснилось, что имеется выраженная

вариабельность в чувствительности к тератогенным эффектам препарата, а также четкая взаимосвязь между временем применения препарата в период беременности и типом врожденных дефектов.

Учитывая высокую тератогенную активность талидомида, в США были разработаны специальные программа и рекомендации по контролируемому использованию его в лечебной практике. Программа по профилактике риска применения талидомида называется "Система обучения по применению талидомида, обеспечивающая безопасность его использования".

Рекомендации включают предложения использовать контрацептивные средства на определенных сроках до и после приема препарата, обеспечение соответствующей информацией врачей и пациентов. Кроме того, программой предусмотрено получение информированного согласия на лечение данным препаратом.

Ретиноиды. Ретиноиды являются аналогами витамина А, применяются для лечения дерматологических заболеваний, таких как тяжелые формы акне и псориаза. [Тератогенность](#) препаратов этой группы выявлена в исследованиях на животных и людях. Были зарегистрированы неблагоприятные эффекты, такие как выкидыши, врожденные поражения различных органов, особенно ЦНС, задержка развития плода. Ретиноиды остаются длительное время в организме человека и после прекращения лечения. По этой причине препараты этой группы противопоказаны не только в период беременности, но и очень важным является планирование беременности на определенных сроках до и после лечения.

Среди ретиноидов наиболее известными в широкой лечебной практике являются изотретиноин, этретинат и препараты для местного применения, такие как адапален и третиноин.

Изотретиноин. Изотретиноин является изомером ретинола (витамина А), применяется для лечения тяжелых форм акне. [Тератогенные эффекты](#) изотретиноина у препарата были выявлены в исследованиях на животных еще до поступления его в медицинскую практику в 1982 году.

Уже через год после появления изотретиноина в широкой лечебной практике в США появились сообщения о 7 случаях самопроизвольного аборта и 5 случаях возникновения врожденных дефектов у плода, которые связывались с использованием этого препарата во время беременности. Спустя еще 8 лет уже было зарегистрировано более 90 случаев врожденных аномалий развития плода у женщин, принимавших изотретиноин.

В клинических условиях было показано, что в результате применения этого препарата в первые недели беременности в дозе от 0,4 до 1,5 мг/кг/день выкидыши возникали в 22% случаев и [врожденные аномалии](#) в 18%. Наиболее характерные аномалии, связанные с терапией изотретиноином, включали: дефекты ЦНС (микроцефалия, гидроцефалия, мозговая грыжа), ушных раковин (микротия, стенозы и атрезия внешнего слухового прохода, морфологические изменения). Аномалии развития сердца выражались коарктацией аорты, дефектами перегородок желудочков сердца. У новорожденных отмечали функциональные нарушения (слепота, глухота, нарушения психического развития). Изотретиноин был отнесен к сильнодействующим тератогенам. И уже вскоре после первых сообщений фирма [производитель препарата](#) Hoffman – La Roche совместно с FDA стали принимать меры для предупреждения врачей о риске применения препарата. Эти меры включали рассылку писем медицинским работникам, обновление информационных материалов, публикации в бюллетене [FDA](#). В последующем было принято решение – лечение этим препаратом проводить в строго контролируемых условиях. В связи с тератогенностью, а также потому, что он широко применяется женщинами детородного возраста, была разработана специальная программа, предусматривающая меры по исключению беременности на период лечения, постановку тестов на выявление нежелательной беременности, обеспечение надежной контрацепции, соответствующее информирование пациенток о возможном риске, получение информированного согласия на терапию препаратом.

Этретинат. Этретинат – ретиноид, применяемый для лечения псориаза. После введения препарат присутствует в организме еще очень длительное время, он обнаруживается в крови спустя два года после прекращения терапии. В связи с этим показано предохранение от беременности в течение 6-12 месяцев после лечения этретинатом. В исследованиях на животных тератогенное действие этретината

выявлено при его использовании в дозах, применяемых у людей. В клинических условиях наблюдали следующие аномалии развития плода: ЦНС (расщепление спинного мозга, мозговая грыжа), конечностей, черепа и лицевой части головы.

Ретиноиды для местного применения. Ретиноиды для местного применения используются с целью лечения различных дерматологических заболеваний, а также в составе косметических средств. Описано несколько случаев развития аномалий у плода вследствие лечения этими препаратами. В связи с этим не рекомендуется начинать терапию препаратом до зачатия и в период беременности. В случае же их использования в эти сроки, показан контроль (ультразвуковое обследование) за состоянием плода для своевременного выявления типичных признаков ретиноевой эмбриопатии. Третиноин, производное ретинола, показан только для местного применения при лечении тяжелых форм акнэ, так как системное его использование несет высокий риск развития тератогенных эффектов и гипervитаминоза А.

В отношении третиноина, в ряде стран были приняты ограничительные административные меры. Так, в Германии, третиноин более не применяется в составе косметических средств, а в инструкции по применению внесена информация о том, что в эксперименте на животных выявлена тератогенная активность при его системном и местном применении. В результате третиноин отнесен к числу препаратов, противопоказанных для применения у беременных.

Ретинол (витамин А) в высоких дозах. Известно, что витамин А является жизненно необходимым витамином для поддержания функций различных органов, присутствует во многих продуктах питания. Согласно рекомендациям ВОЗ суточная доза витамина составляет 3300 МЕ. Этот витамин имеет длительный [период полужизни](#) и имеет способность накапливаться в организме. В специальных исследованиях на животных, посвященных выявлению его тератогенных свойств, была обнаружена взаимосвязь между частотой развития аномалий, летальных исходов у плода и дозой витамина А. В первую очередь, речь идет о дефектах сердца, черепа и лица. К 1986 году в США зарегистрировано 18 случаев тератогенных эффектов в результате применения витамина А в высоких дозах (от 18 000 до 150 000 МЕ в сутки).

Эти данные не согласуются с результатами европейского коллаборативного исследования, в котором не обнаружили каких-либо аномалий у 312 новорожденных, матери которых принимали витамин А в высоких дозах (50 000 МЕ в сутки).

Однако, несмотря на эти расхождения в результатах и учитывая то, что [тератогенные свойства](#) ретинола обнаруживаются в эксперименте на животных, в ряде стран сочли целесообразным ограничить дозы витамина А для лечения в период беременности. Так, согласно рекомендациям Американского общества тератологов, беременные женщины не должны принимать витамин А в дозах свыше 8000-10000 МЕ в сутки. Кроме того, фармацевтическим фирмам рекомендовано снизить содержание ретинола в составе фармацевтических препаратов до 5000-8000 МЕ. Аналогичные решения были приняты в Австралии, Германии, Ирландии и других странах. При сбалансированной диете, обеспечивающей поступление витамина А в дозе 7000-8000 МЕ в сутки, это обстоятельство должно учитываться при употреблении БАД или других витаминсодержащих смесей или препаратов. В случае необходимости назначения ретинола в больших дозах, женщин следует предупреждать о его риске для плода. Регулярный контроль с применением ультразвукового исследования показан тем женщинам, которые в период беременности подвергались воздействию препарата в высоких дозах.

Контролируемое применение и рекомендации по профилактике риска неблагоприятного воздействия на плод разработаны и в отношении других тератогенных препаратов и, в первую очередь, препаратов категории X. Надежная контрацепция на период планируемого применения таких лекарственных средств – одна из мер профилактики этих серьезных побочных эффектов (Таблица 35).

Таблица 35

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

Препараты	Время начала приема контрацептивных препаратов (за 1 месяц до начала)	Продолжительность контрацепции после прекращения применения	Два вида контрацепции
Изотретиноин	✓	✓ 1 месяц	✓
Лефлюномил (арава)			
Диклофенак + мисопростол (артротек)			
Мисопростол (цитотек)			
Интерферон – α-2β			
Рибавирин и интерферон-α-2β		✓ 6 месяцев	✓
Ацитретин (сориатан)	✓	✓ 3 года	✓
Бексаротен (таргретин гель)	✓	✓ 1 месяц	✓
Бексаротен (таргретин капсулы)	✓	✓ 1 месяц	✓
Тазаротен (тазорак гель)			✓
Талидомид (таломид)	✓	✓ 1 месяц	✓
Рибавирин (виразол)			

Госерелин ацетат имплантат (золадекс)	✓ 12 недель		
--	----------------	--	--

✓ – информация присутствует в инструкциях

Как видно из таблицы 35, только на 5 препаратов в инструкциях имеется информация о сроках приема контрацептивных средств. Для семи препаратов указаны сроки обеспечения необходимой контрацепции после прекращения их применения, что определяется особенностями их фармакокинетики (длительный [период полужизни](#) в сыворотке крови).

Кроме того, в случае крайней жизненной необходимости лечения 6 препаратами из данного списка, показано использование двух видов контрацепции. Например, в случае терапии бексаротеном рекомендуется применять дополнительно какой-либо другой, но не гормональный вид контрацепции. Это связано с тем, что препарат метаболизируется с помощью ферментной системы цитохрома Р-450 и возможно нежелательное [взаимодействие](#) препаратов, назначаемых одновременно.

Профилактика риска развития врожденных аномалий у плода возможна и с помощью проведения с определенной периодичностью тестов на выявление нежелательной беременности при назначении препаратов категории X.

Проведение таких тестов показано перед началом терапии 11 препаратами категории X. Результаты тестов должны быть отрицательными в интервале от 2 недель до 24 часов до начала применения препаратов (Таблица 36).

Таблица 36

Рекомендации по использованию тестов на беременность

Препараты (торговое название)	До начала терапии	Периодичность тестирования	Чувствительность тестов (не менее 50 mIU/ ml)
Изотретиноин (аккутан)	✓ (2 негативных теста)	✓ Ежемесячно	✓
Лефлюномид (арава)	✓ Перед		
Диклофенак + мисопростол (артротек)	✓ (в течение 2 недель)		
Мисопростол (цитотек)	✓ (в течение 2 недель)		
Интерферон-			

α-2β (интрон А)			
Рибавирин и интерферон-α-2β	✓ Сразу перед		
Ацитретин (сориатан)	✓ (в течение 1 недели)	✓ Регулярно	✓
Бексаротен (таргретин гель)	✓ (в течение 1 недели)	✓ Ежемесячно	✓
Бексаротен (таргретин капсулы)	✓ (в течение 1 недели)	✓ Ежемесячно	✓
Тазаротен (тазорак гель)	✓ (в течение 2 недель)		✓
Талидомид (таломид)	✓ (в течение 24 часов)	✓ Еженедельно в первый месяц, затем ежемесячно	✓
Рибавирин			
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)	✓ Перед	Сразу до	

✓ – информация присутствует в инструкциях

При необходимости применения в период беременности препаратов, обладающих тератогенными свойствами, предлагается использовать **дополнительные меры предосторожности и предупреждения о риске**. Так, вводятся ограничения по распространению и назначению таких препаратов, т. е. право на это предоставляется только определенному кругу врачей, фармацевтов, провайдеров, которые являются участниками соответствующих программ, например, по обучению использования талидомида, изотретиноина, ацитретина. Специальное обучение и подготовку проходят и пациенты, которых информируют о риске, о том, как следует принимать препараты.

При назначении таких препаратов, как изотретиноин, ацитретин и талидомид, необходимо получить информированное согласие пациентов на лечение ими.

В дополнение к этому соответствующую информацию вносят в инструкции по применению потенциально и явно тератогенных препаратов, особым образом маркируются их упаковки.

В таблице 37 суммируются данные, касающиеся рекомендаций по профилактике риска повреждения плода при использовании некоторых препаратов, обладающих тератогенной активностью.

Таблица 37

Дополнительные контрольные меры по снижению риска тератогенного действия препаратов

Препараты (торговое название)	Ограничение распространения	Продолжительность применения	Черные метки-предупреждения на упаковке	Учет случаев применения препарата	Медицинские руководства	Информированное согласие
Изотретиноин (аккутан)	✓ добровольное	✓ 1 месяц	✓	✓	✓	✓
Лефлюномид (арава)			✓	✓		
Диклофенак + мисопростол (артротек)			✓			
Мисопростол (цитотек)			✓			
Интерферон- α -2 β (интрон А)						
Рибавирин и интерферон- α -2 β			✓	✓	✓	
Ацитретин (сориатан)		✓ не определен	✓			✓
Бексаротен (таргретин гель)		✓ 1 месяц				

Бексаротен (таргретин капсулы)		✓ 1 месяц	✓			
Тазаротен (тазорак гель)						
Талидоми д (таломид)	✓	✓ 1 месяц	✓	✓		✓
Рибавирин			✓			
Госерелин ацетат имплантат (золадекс)						

Только для двух препаратов из числа препаратов категории X – изотретиноина и талидомида, введены ограничения по их распространению. Правом выписывать изотретиноин наделяются только врачи, участвующие в программе добровольно и, имеющие все инструкции по его использованию. Лечение препаратом начинается при условии, что врач, фармацевт и больной являются участниками программы.

Применение препаратов в течение не более 1 месяца рекомендовано для 4 препаратов из 11, представленных в таблице: изотретиноина, бексаротена в капсулах и в виде геля, и талидомида. Ограничение срока применения распространяется и на ацитретин в капсулах.

Лекарственные упаковки на 9 препаратов имеют специальные черные метки – указатели риска.

Фирмы-спонсоры ведут учет случаев беременности и предоставляют телефоны для информирования в случае применения 4 препаратов – изотретиноина, лефлюномида, рибавирина/интерферона (ребетрон-комбинационная терапия) и талидомида. Получение информационного согласия на лечение требуется только для изотретиноина, ацитретина и талидомида.

4.4. Проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных

Помимо влияния препаратов на организм матери и плода следует учитывать и влияние самой беременности на фармакокинетику препаратов ([всасывание](#), [распределение](#) и [выведение](#)), что может изменять их эффекты. Так, замедление моторики желудочно-кишечного тракта в последние месяцы беременности приводит либо к увеличению всасываемости плохо растворимых препаратов (например, дигоксина), либо к уменьшению всасываемости тех препаратов, которые метаболизируются в стенке желудочно-кишечного тракта (например, хлорпромазина).

Известно, что в последний триместр беременности значительно увеличивается объем (на 50%) внеклеточной жидкости, концентрация белков плазмы падает приблизительно на 20%, а концентрация альфа-глобулина увеличивается приблизительно на 40%. Эти изменения усиливаются в состоянии преэклампсии. Все это приводит к тому, что в последнем триместре беременности содержание одних препаратов в крови значительно увеличивается, а других – снижается, что в конечном итоге изменяет предполагаемый эффект препаратов, таких, например, как диазепам, фенитоин, вальпроат натрия.

В конце срока беременности значительно *изменяется функция печени и почек*, участвующих в [метаболизме](#) и выведении препаратов. В результате [клиренс](#) одних препаратов может увеличиваться, а других – снижаться со всеми вытекающими клиническими последствиями. Например, в период беременности концентрация в крови таких препаратов как вальпроат натрия, карбамазепин, фенитоин, фенобарбитал может снижаться настолько, что возникает необходимость в коррекции доз и контроле их уровня в крови. В связи с этим выбор препаратов для лечения в период беременности является довольно-таки трудной клинической задачей, при решении которой необходимо учитывать как влияние препаратов на плод, так и влияние беременности на обмен препаратов.

Во время беременности очень часто у рожениц возникают инфекции мочевого тракта. Предпочтение в этих случаях отдают пенициллинам (при условии отсутствия аллергии к ним) по сравнению с тетрациклинами. Рекомендуется избегать назначения ко-тримоксазола (бисептола, бактрима) для лечения этой инфекции, так как один из его компонентов, сульфаниламид, на последних сроках беременности способен проникать через плаценту и вытеснять билирубин из его связей с белками у плода, что сопровождается соответствующими клиническими последствиями.

Следует помнить о том, что антибиотики-аминогликозиды поражают восьмью пару черепно-мозговых нервов, приводя к снижению или утрате слуха. Стрептомицин определенно поражает слуховой нерв, поэтому его не следует назначать беременным. Хлорамфеникол (левомецетин) также небезопасен в последние месяцы беременности, так как может вызвать сердечно-сосудистый коллапс у новорожденных.

Лечение эпилепсии у беременных еще одна трудная клиническая задача, поскольку заболевание требует длительной терапии, а многие противосудорожные средства обладают тератогенными свойствами (карбамазепин, вальпроевая кислота, барбитурат). С фенитоином связывают развитие так называемого "гидантоинового синдрома у плода", который регистрируется приблизительно у 10% новорожденных, матери которых в период беременности принимали препарат. Синдром проявляется характерными изменениями черепа и лица в области глаз, носа, пальцев и ногтей. Имеется вероятность увеличения риска развития нейробластом и других новообразований у детей в результате применения фенитоина в период эмбриогенеза. Эти эффекты противосудорожных препаратов, как правило, зависят от дозы. В этой связи лечение препаратами этой группы необходимо проводить в минимально эффективных дозах и под контролем их концентрации в крови.

Повышенное артериальное давление у матери является довольно частой причиной гибели плода, особенно когда гипертония сочетается с протеинурией. Примечательно, что в Великобритании артериальная гипертензия является ведущей причинной смерти у беременных.

4.5. Лекарства и вскармливание грудным молоком

Наиболее широко в качестве антигипертензивного средства у беременных используется метилдофа. Этот препарат значительно снижает артериальное давление и уменьшает число абортных у больных с эссенциальной гипертензией. Метилдофа не тератогенна.

Во время беременности возможно применение бета-адреноблокаторов, которые также не тератогенны. Ингибиторы АПФ противопоказаны для лечения гипертонии у беременных, поскольку они могут быть причиной появления следующих нарушений у плода: недостаточная оссификация костей головы, поражения почек, олигогидрамнион, гипоплазия легких, задержка внутриматочного развития. Во время беременности не рекомендуется применять и ингибиторы ангиотензина, так как они вызывают сходные неблагоприятные эффекты.

Применения диуретических средств для лечения гипертонии во время беременности рекомендуется избегать, так как они еще в большей степени могут влиять на перфузионные процессы плодоточной зоны, а у этих больных уже имеется ряд нарушений водного баланса.

Многие лекарственные средства в той или иной степени проникают в грудное молоко матери и в связи с этим могут оказывать большее или меньшее влияние на новорожденных. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что новорожденные в среднем имеют контакт с 18 медикаментами и у 1/3 новорожденных возникают те или иные побочные эффекты. Считается, что концентрация лекарственных средств, поступающих в грудное молоко, не превышающая 1-2% от дозы, получаемой матерью, в большинстве случаев не вызывает существенных побочных эффектов у новорожденного. Хотя отдаленные последствия длительного поступления лекарства ребенку с молоком матери остаются неизученными и неизвестными.

Препараты, концентрация которых в грудном молоке кормящей женщины превышает этот допустимый предел, принято считать опасными для плода, и поэтому такие препараты попадают в число противопоказанных для применения, либо в число тех, которые должны применяться с особой осторожностью в период лактации. *Применение лекарств с осторожностью означает, что: их использования по возможности нужно избегать; при необходимости их назначения следует ознакомиться с информацией о том, каким образом возможно свести к минимуму риск; некоторые лекарства следует использовать только в низких дозах или короткими курсами.*

На практике целесообразно придерживаться правила, согласно которому при выборе препаратов для лечения женщин в период лактации следует на первое место ставить безопасность лекарств для новорожденного.

Таблица 38

Лекарства, применение которых противопоказано для женщин в период грудного вскармливания

Лекарства	Побочные эффекты
Алкоголь	Головокружение, задержка роста, синдром Кушинга, снижение выработки молока
Амфетамины	Раздражительность, нарушение сна
Бромокриптин	Угнетение лактации
Хлорамфеникол	Угнетение костного мозга, тошнота, отказ от еды
Циметидин	Снижение кислотности желудочного сока у ребенка, угнетение обмена лекарств, стимуляция ЦНС
Кокаин	Синдром отмены, судороги, нарушение поведенческих реакций
Циклофосфамид	Угнетение иммунитета
Циклоспорин	Потенциальная нефротоксичность

Доксорубин	Кардиотоксичность и угнетение костного мозга
Эрготамин	Тошнота, рвота, судороги, угнетение лактации
Соли золота	Сыпь, поражение почек и печени
Героин	Развитие наркотической зависимости у новорожденных
Иод125	Угнетение функции щитовидной железы
Иод121	Риск развития рака щитовидной железы
Литий	Нарушение функции ЦНС, СС-нарушения
Метадон	При резкой отмене – синдром отмены опиата
Метимазол	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 женщины, поэтому возможно проявление мутагенных и канцерогенных эффектов
Морфин	Развитие привыкания
Фенциклидин	Геморрагии
Радиофармацевтические средства (галлий)	Угнетение костного мозга
Салицилаты	Метаболический ацидоз, сыпь; в качестве альтернативы

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

В таблицах 38 и 39 дается перечень препаратов, концентрация которых в молоке кормящей женщины достигает довольно высоких величин, и они могут оказывать нежелательное воздействие на ребенка. Женщине следует избегать лечения этими препаратами в период грудного вскармливания.

Таблица 39

Препараты, которые следует использовать с осторожностью в период грудного вскармливания

Препараты	Побочные эффекты
Антациды с алюминием	Задержка развития
Амантадин	Задержка мочи, тошнота, кожная сыпь
Атропин	Угнетение лактации, антихолинергические эффекты
Хлорпромазин	Головокружение, летаргия, гинекомастия у мальчиков, галакторея у девочек
Диазепам	Седативный эффект, НПР вследствие аккумуляции у детей
Доксепин	Бледность, утрата ответной реакции
Эстрогены	Феминизация
Индометацин	Судороги
Изониазид	Развитие дефицита пиридоксина (витамин В6)
Нитрофурантоин	Гемолиз у детей с дефицитом глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы
Налидиксовая кислота	Гемолитическая анемия

Новобиоцин	Гипербилирубинемия
Антикоагулянты для приема внутрь	Цефалогематома, повышение риска кровотечений
Контрацептивы для приема внутрь	Увеличение грудной железы, снижение продукции молока и содержания белка, феминизация, снижение веса тела
Фенобарбитал	Седативный эффект, снижение ответной реакции, метгемоглобинемия, ослабление сосательного рефлекса
Фенитоин	Метгемоглобинемия
Преднизон	Угнетение роста, угнетение функции надпочечников
Сульфаниламиды	Повышение риска окраски склер, аллергические реакции, желтуха новорожденных
Метотрексат	Угнетение иммунитета
Теофиллин	Раздражительность, нарушения сна
Толбутамид	Желтуха, гипогликемия

Неблагоприятное влияние лекарственных средств на новорожденных в период их грудного вскармливания обуславливает необходимость разработки соответствующих рекомендаций с целью снижения риска их развития. И первоочередной мерой в профилактике риска является повышение уровня компетентности врачей всех специальностей, а не только акушеров и гинекологов, в вопросах безопасного применения медикаментов в период лактации. В этой связи очевидна особая роль информационных материалов, посвященных вопросам негативного влияния препаратов на новорожденных.

Интерес и практическую значимость может представлять информационный справочник, подготовленный Американской академией педиатрии (ААП). Справочник включает данные о способности различных препаратов и химических соединений проникать в грудное молоко женщины.

В перечень препаратов, противопоказанных для применения в период кормления, вошли, например, циклофосфамид, циклоспорин, доксорубин, метотрексат (Рисунок 22). Такие рекомендации в отношении этих препаратов связаны с наличием у них иммунодепрессивных и канцерогенных свойств. В этот перечень вошли также литий, эрготамин и фениндион, хлорамфеникол, алкалоиды спорыньи, клемастин, соли золота, тиюрацил.

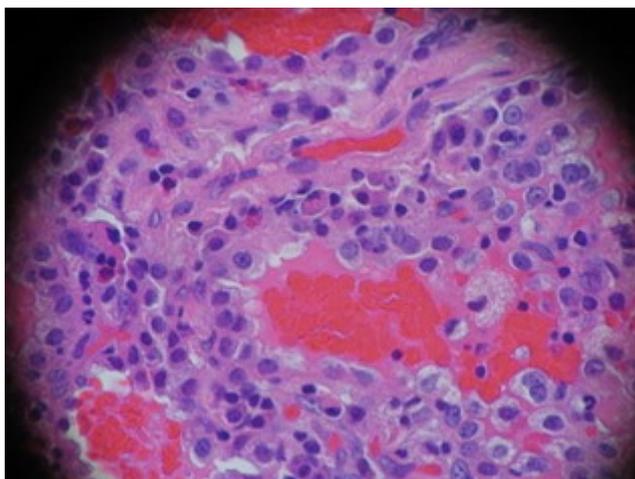


Рисунок 22. Пневмонит с клеточным альвеолитом как следствие метотрексат-индуцированной реакции гиперчувствительности

Как выяснилось, литий очень хорошо проникает в грудное молоко (50% от концентрации в крови матери). Два других препарата включены в этот перечень в связи с тем, что были зарегистрированы побочные реакции у детей в виде тошноты, рвоты, судорог и увеличения уровня протромбина и тромбопластинового времени, соответственно. Матери этих детей принимали в одном случае, эрготамин для лечения мигрени и, в другом, фениндион в качестве антикоагулянта в рекомендуемых дозах.

Шесть других препаратов – 5-аминосалициловая кислота, ацетилсалициловая кислота, сульфасалазин, фенобарбитал, примидон и клемастин – вошли в список как потенциально опасные при попадании в организм ребенка через грудное молоко. Были зарегистрированы единичные случаи развития у детей побочных реакций, характерных для этих препаратов. Однако противопоказания к их назначению не являются абсолютными.

Во многих странах мира бромкриптин перестали применять с целью подавления послеродовой лактации после появления 531 сообщения о неблагоприятных реакциях у женщин в возрасте 15-40 лет, включая 32 случая с летальным исходом в результате возникновения у них инсультов, эпилептоидных припадков, сердечных приступов и артериальной гипертензии.

Соответствующие перечни сделаны для радиофармацевтических, психотропных препаратов и лекарств, вызывающих злоупотребление. Препараты трех последних групп вредны не только для плода, но и для матери.

Врачам рекомендуется руководствоваться этими источниками информации до получения дополнительных и более достоверных данных и подходить очень взвешенно к назначению препаратов кормящим женщинам.

Заключение

В клинической практике находится немалое число препаратов, которые могут оказывать повреждающее воздействие на плод при их использовании беременными женщинами. Особую значимость имеют тератогенные эффекты лекарственных средств. Кроме того, возможны метаболические и функциональные (включая задержку психического развития) нарушения у плода и новорожденных. Особенностью аномалий развития плода лекарственного происхождения является то, что многие из них, если не все, можно отнести к категории потенциально предсказуемых. Частоту возникновения НПР этого типа можно уменьшить за счет:

- правильного и контролируемого применения лекарств с потенциально тератогенными и эмбриотоксическими свойствами (ретиноиды, талидомид);

- адекватной замены опасных для плода препаратов на менее опасные (например, галоперидол и трициклические антидепрессанты вместо лития);
- [монотерапии](#) (противосудорожный препарат вместо политерапии, пропилтиоурацил вместо метимазола, альфа-метилдофа вместо ингибиторов АПФ).

Еще один вариант лекарственной стратегии – применение лекарственных препаратов с учетом их фармакологических эффектов при беременности, например, избегать использования химиотерапии в первый триместр, применения нестероидных противовоспалительных средств в третий триместр, применения бензодиазепинов в высоких дозах непосредственно перед родами. Очевидно, что рациональное и контролируемое применение препаратов в период беременности невозможно без соответствующей подготовки медицинского персонала и без достаточного их обеспечения информационными материалами.

Профилактика риска применения препаратов во многом зависит и от целенаправленной работы фармаконадзора, которая должна обеспечивать выявление и учет случаев возникновения подобных серьезных неблагоприятных побочных реакций с целью своевременного принятия адекватных административных мер.

В настоящее время безопасности лекарственных средств для беременных женщин, плода и новорожденных уделяется большое внимание во многих странах мира, в которых разрабатываются и успешно применяются на практике различные методы мониторинга врожденных аномалий и других побочных реакций у плода и новорожденных. Однако, следует отметить, что при всех успехах, достигнутых в этой области в некоторых странах, все же решение этой проблемы нуждается в дальнейшем совершенствовании, а есть страны, в том числе и Россия, в которых становление подобных служб контроля за последствиями лекарственного воздействия на плод не терпит отлагательства.

С целью совершенствования работы по обеспечению безопасного использования лекарств в период беременности и лактации нам представляется целесообразным акцентировать внимание на важность внедрения в практику следующих рекомендаций:

- **подготовка и обновление информационных материалов, справочников по вопросам безопасного применения препаратов во время беременности, в период грудного вскармливания и их распространение среди медицинских работников;**
- **обеспечение женщин детородного возраста информацией о лекарствах, используемых при беременности;**
- **использование определенной маркировки лекарственных средств, в отношении которых имеются абсолютные противопоказания к применению в период беременности;**
- **использование определенных видов маркировки лекарств с указанием степени их риска при беременности;**
- **использование особой маркировки препаратов, безопасность которых при беременности не изучалась;**
- **выявление и инструктаж всех пациенток с медицинскими нарушениями до планируемой беременности с целью выбора рациональной терапии и для уменьшения риска развития неблагоприятных последствий;**
- **предпочтение отдавать лекарственным препаратам, давно применяемым в медицинской практике, безопасность которых для беременных и плода подтверждена опытом.**

Необходимо помнить о том, что ни одно [лекарство](#) не является стопроцентно безопасным на ранней стадии беременности. При беременности лекарства должны назначаться только тогда, когда ожидаемая [польза](#) для матери превышает риск для плода, а во время первого триместра беременности по возможности избегать применения всех лекарств.

Вопросы для самопроверки и обсуждений

Глава 4. Лекарства при беременности

1. Действия лекарственных средств на плод
2. Классификация степеней риска
3. Контролируемое применение препаратов с тератогенными свойствами
4. Проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных
5. Лекарства и вскармливание грудным молоком

Рекомендуемая литература:

Глава 4. Лекарства при беременности

1. Белоусов Ю.Б., Самсыгина Г.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на плод и новорожденного и экскретирующихся с грудным молоком. – М.. 1987.
2. Северова Е.Я. Лекарственная непереносимость. – М.: Медицина, 1977.
3. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – М., 2000.
4. Четли Э. Проблемные лекарства. Latvia, 1998.
5. Addis A., Sharabi S., Bonati M. Risk classifications systems for drugs use during pregnancy. *Drug safety*, 2000, 23, 3, 245-253.
6. Aronson J.K. Diuretics. Meyler's SEDs. 1992, 12th. Edition, 491.
7. Australian Drug Evaluation Committee. Medicines in Pregnancy. An Australian Categorization of Risk, 1992.
8. Barr M., Cohen M.M. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology*, 1991, Nov. 44 (5): 485-95.
9. Birth defects due to topical adapalene and tretinoin // *Prescribe Int.*, 1998, Oct., 7 (37): 148-9.
10. Boutroy M.J. Fetal effects of maternally administered clonidine and angiotensin-converting enzyme inhibitors, *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1989, 13 (2-4): 199-204.
11. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. (Editors). *Drugs in pregnancy and lactation*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
12. Cohen J.S., Insel P.A. The Physicians' Desk Reference: problems and possible improvements. *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156 (13), 1375-80.
13. Consolidated List of Products whose consumption and sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments, Union Nations, New York, 2003.
14. Czeizel A.E. *Pharmacoepidem. and drug safety*. 1999, 8, Suppl.1, 55-61.
15. Czeizel A.E. Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. In: Kalter H, editor. *Issues and reviews in teratology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000: 85-124.
16. Czeizel A.E. The first 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology*, 1997; 55: 299-305.
17. Di Giovanna J.J., Zech L.A, Ruddel M.E. et al. Etretinate: Persistent serum levels of a potent teratogen. *Clin. Res.* 1984, 32, 579A.
18. Dolovich L.R., Addis A., Vaillancourt J.M., et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998; 317: 839-43.
19. Duminy P.C., Burger P.D. Fetal abnormality associated with the use of captopril during pregnancy. *S. Afr. Med. J.* 1981 Nov. 21; 60 (21): 805.

20. FASS. Classification of medical products for use during pregnancy and lactation. The Swedish system. Stockholm: LINFO, Drug Information Ltd., 1993.
21. *Friedman J.M, Polifka J.E.* Teratogenic effects of drugs: a resource for clinicians (TERIS). 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2000.
22. *Guillonneau M. Jacqz-Aigrain E.* Teratogenic effects of vitamin A and its derivatives *Arch. Pediatr.* 1997, Sept. 4 (9), 867-74.
23. *Guignard J.P., Burgener F., Calame A.* Persistent anuria in a neonate: a side effect of captopril [abstract]. *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 1981, 2 (2): 133.
24. *Hanson J.W.* Teratogen update: fetal hydantoin effects. *Teratology*, 1986; 33: 349-53,
25. *Hanssens M., Keirse M.J., Vankelecom F., et al.* Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1991, July; 78 (1): 128-35.
26. *Hathcock J.N., Hattan D.G., Jenkins M.Y., et al.* Evaluation of vitamin A toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1990; 52: 183-202.
27. *Havelka S., Francova A.* A study of side effects of chloramphenicol therapy in newborns. *Cs. Pediatr.* 1972, 27, 31.
28. *Jick S.S., Terris B.Z., Jick H.* First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet*, 1993; 341: 1181-82.
29. *Kamm J.J.* Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1982, Apr; 6 (4 Pt 2): 652-9.
30. *Kacew S.* Neonatal toxicology. In: Ballantyne B., Marrs T.C., Turner P., editors. General and applied toxicology. 1993, v. 2. 1047-68. New York, Stockton Press.
31. *Kacew S.* Effects of over-the-counter drugs on the unborn child. *Paediatr. Drugs*, 1999, 1, 2, 75-80.
32. *Keller H., Maurer P., Blasser J., Follath F.* Miscellaneous antibiotics. Meyler's SEDs. 1992, 12th. Edition, 637.
33. *Kelly T.E, Edwards P., Rein M., et al.* Teratogenicity of anticonvulsant drugs. II: A prospective study. *Am. J. Med. Genet.*, 1984; 19: 435-43.
34. *Kelly T.E.* Teratogenicity of anticonvulsant drugs. I: review of the literature. *Am. J. Med. Genet.*, 1984; 19: 413-34.
35. *Koren G., Demittrakoudis D., Weksberg R., et al.* Neuroblastoma after prenatal exposure to phenytoin: cause and effect? *Teratology*, 1989, Aug; 40 (2): 157-62.
36. *Koren G.* Changes in drug disposition in pregnancy and their clinical implications. Maternal-fetal toxicology / Ed. By G. Koren 1990. 3.
37. *Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., et al.* Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*, 2000, Nov; 356 (9243): 1735-6.
38. *Lammer E.J., Chen D.T., Hoear R.M., et al.* Retinoic acid embryopathy. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 837-41.
39. *Leck I.M., Millard E.L.M.* Incidence of malformations since the introduction of thalidomide. *BMJ*, 1962; 2: 16-20.
40. *Lenz W., Knapp K.* Thalidomide embryopathy. *Arch. Environ. Health.* 1962; 5: 100-5
41. *Liebelt E.L., Shannon M.* Small doses, big problems: a selected review of highly toxic common medications. *Pediatr. Emerg. Care.* 1993, 9, 292-97.
42. *Lione A., Scialli A.R.* The developmental toxicity of indomethacin and sulindac. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1993, July; 48 (7): 493-502.
43. *Lock S., Kacew S.* General principles in pediatric pharmacology and toxicology. In: Kasew S., Lock S., editors. Toxicological and pharmacological principles in pediatrics. Washington: Hemisphere Publishing, 1998, 1-15.

44. *Mastrobattista J.M.* Angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Semin Perinatol.*, 1997, Apr; 21 (2): 124-34.
45. *Mastroiacovo P., Mazzone T., Addis A., et al.* High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multi-center prospective controlled study. *Teratology*, 1999, Jan; 59 (1): 7-11.
46. *McBride W.G.* Thalidomide and congenital abnormalities [letter]. *Lancet*, 1961; ii: 1358.
47. *Newman C.G.H.* The thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations. *Clin Perinatol.*, 1986; 13 (3): 555-73.
48. *Norton M.E., Merrill J., Cooper B.A., et al.* Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N. Engl. J. Med.*, 1993, Nov. 25; 329 (22): 1602-7.
49. *Norton M.E.* Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratology*, 1997, Oct; 56 (4): 282-92.
50. *Olesen C., Sorensen H.T., Jong-Van Den Berg L.D., et al.* Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system: a populations-based study among Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999, Sept.; 78 (8): 686-92.
51. *Ounsted M., Cockburn J., Moar V.A., et al.* Maternal hypertension with superimposed pre-eclampsia: effects on child development at 7 S years. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1983, July; 90 (7): 644-9.
52. *Perucca E., Richens A.* Antiepileptic drugs, pregnancy and the newborn. In *clinical Pharmacology in obstetrics*. England, 1983, 264.
53. *Physicians' Desk Reference. Suppl. B. 55th ed.* Montvale (NJ): Medical Economics Company Inc., 2001.
54. *Robert E.* Valproic acid as a human teratogen. *Cong Anom* 1988; 28 Suppl.: S71-S80.
55. *Rodriguez-Palomares C., Belmont-Gomez A., Amancio-Chassin O., et al.* Phenytoin serum concentration monitoring during pregnancy and puerperium in Mexican epileptic women. *Arch. Med. Res.* 1995; 26 (4): 371-7.
56. *Rodriguez-Pinilla E., Arroyo I., Fondevilla J., et al.* Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am. J. Med. Genet.*, 2000; 90: 376-81.
57. *Rosa F.W.* Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 1991 Mar 7; 324 (10): 674-7.
58. *Rothman K.J., Moore L.L., Singer M.R., et al.* Teratogenicity of high vitamin intake. *N. Eng. J. Med.*, 1995, Nov. 23; 333 (21): 1369-73.
59. *Santis M., Carducci B., Cavaliere A. et al.* Drug-induced congenital defects. *Drug safety*, 2001, 24, 12, 889-901.
60. *Saji H., Yamanaka M., Hagiwara A., et al.* Losartan and fetal toxic effects [letter]. *Lancet*, 2001; 357: 363.
61. *Schardein J.L.* Chemical induced birth defects. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc., 1993: 228-49.
62. *Scialli A.R.* A clinical guide to reproductive and development toxicology. Boca Raton (FL): CRC Press Inc., 1992.
63. Teratology Society position paper: recommendations for vitamin A use during pregnancy. *Teratology*, 1987, Apr.; 35 (2): 269-75.
64. Teratology Society Public Affairs Committee. FDA Classification of drugs for teratogenic risk. *Teratology*, 1994; 49: 446-7.
65. *Uhl K., Kennedy D.L., Kweder S.L.* Risk management strategies in the physicians desk reference product labels for pregnancy category drugs. *Drug Safety*, 2002 , 25, 12, 885-892.

Коллекция ссылок на Интернет-ресурсы

Глава 4. Лекарства при беременности

1. <http://www.etsoc.com/>
Европейское общество тератологии
European Teratology Society / Newsletter
2. <http://www.euocat.ulster.ac.uk/>
EUROCAT
3. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC.htm>
DART / ETIC
4. <http://teratology.org/>
Тератологическое общество
Teratology Society
5. <http://www3.interscience.wiley.com/journal/32162/home>
Журнал "Teratology"
6. <http://www.aedpregnancyregistry.org/>
Регистр применения антиэпилептических препаратов во время беременности
Antiepileptic drug pregnancy registry
7. <http://www.tga.gov.au/docs/html/mip/medicine.htm>
Выписывание ЛС при беременности
Prescribing medicines in pregnancy / Prescription Medicines / Therapeutic Goods Administration
8. <http://cerhr.niehs.nih.gov/index.html>
Центр по оценке риска репродуктивной функции человека
Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR)
9. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC.htm>
DART / ETIC – ссылки по тератологии

Глава 5. Осложнения лекарственной терапии у лиц пожилого возраста

- 5.1. Особенности фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста
- 5.2. Особенности фармакодинамики ЛС у лиц пожилого возраста
- 5.3. Другие факторы, способствующие развитию НПР у пожилых людей
 - 5.3.1. Медицинские ошибки
 - 5.3.2. Полиморбидность и полифармакотерапия (полипрагмазия)
 - 5.3.3. Несоблюдение назначенного режима лечения (Non-compliance)
- 5.4. Общие принципы повышения безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов
- Заключение

У пожилых лиц (ПЛ) неблагоприятные побочные реакции (НПР) развиваются значительно чаще, чем в более молодом возрасте. Риск возникновения НПР у пациентов в возрасте 65 лет и старше в 3 раза выше, чем у молодых, в возрасте 70-79 лет в 7 раз выше. В США НПР являются основной причиной 10-20% всех госпитализаций ПЛ в гериатрические отделения и отделения скорой помощи. Стоимость госпитализации пожилых американцев, вызванной осложнениями лекарственной терапии, составляет 20 млрд. долларов в год. В европейских странах от 6,7 до 14,2% всех посещений врачей ПЛ обусловлены НПР.

При этом большинство (75-80%) НПР у ПЛ относится к дозозависимым и потенциально предотвратимым реакциям типа А. [Идиосинкразические](#) реакции типа В в целом развиваются у ПЛ реже, чем у лиц среднего возраста, хотя некоторые виды токсичности типа В чаще встречаются именно у ПЛ. Так, в возрасте старше 65 лет примерно в 15 раз увеличивается риск развития дискразий крови при применении ко-тримоксазола. Риск тяжелых НПР (нейропатии, гепатит, фиброз легких) нитрофурантоина, редко встречающихся у молодых людей, резко увеличивается после 70 лет. У ПЛ чаще возникают гепатотоксические реакции на амоксициллин/клавуланат.

Высокая [частота НПР](#) у ПЛ обусловлена как возрастными изменениями физиологических процессов, приводящими к изменениям фармакокинетики и фармакодинамики ЛС, так и социальными факторами.

5.1. Особенности фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста

Всасывание.

У ПЛ часто наблюдается небольшое ухудшение и/или задержка всасывания ЛС, обусловленные преимущественно уменьшением поверхности всасывания в тонком кишечнике и снижением кислотности желудочного сока. Нарушениям всасывания также способствуют снижение моторики ЖКТ, скорости опорожнения желудка и кровотока в мезентериальных сосудах. К нарушению всасывания ЛС предрасполагают сопутствующие заболевания (воспалительные и атрофические процессы в ЖКТ, сердечно-сосудистые и неврологические нарушения) и сопутствующая фармакотерапия. Особенно непредсказуемо у ПЛ меняется [всасывание](#) лекарственных форм, имеющих кишечнорастворимое покрытие.

Замедление всасывания ЛС при подкожном и внутримышечном введении обусловлено снижением сердечного выброса, уменьшением скорости кровотока и нарушением проницаемости сосудистой стенки. Это может привести к развитию НПР в месте введения препарата.

Распределение

Нарушения распределения ЛС у ПЛ преимущественно связаны с изменением соотношения жировой ткани и жидкости в организме. В процессе старения количество внеклеточной жидкости снижается, а количество жировой ткани относительно увеличивается. В результате уменьшается [объем распределения](#) гидрофильных (водорастворимых) ЛС, повышаются их начальные концентрации в плазме крови, и увеличивается риск развития токсических эффектов. Объем распределения липофильных (жирорастворимых) ЛС у ПЛ может повышаться, а их концентрации в крови – снижаться. Увеличение объема распределения приводит к удлинению периода полувыведения липофильных препаратов, пролонгированию их действия и при длительном применении увеличивает вероятность развития относительной передозировки.

Для снижения риска развития НПР ПЛ рекомендуется уменьшать дозу гидрофильных препаратов (например, дигоксина, атенолола, циметидина) и увеличивать интервалы между введениями при длительном применении липофильных препаратов.

В связи со снижением общего объема жидкости следует соблюдать особую осторожность при применении диуретиков у ПЛ: даже незначительная передозировка препаратов этой группы может привести к развитию дегидратации с последующим увеличением гематокрита, ухудшением микроциркуляции, повышением склонности к тромбообразованию, развитием электролитных нарушений, сопровождающихся нарушениями сердечного ритма и способствующих развитию гликозидной интоксикации.

Другие факторы, которые могут приводить к нарушению распределения ЛС у ПЛ: снижение сердечного выброса, уменьшение мышечной массы тела и гипоальбуминемия. Последняя может значительно повлиять на фармакокинетику препаратов с высокой степенью связывания с белками плазмы, таких как непрямые антикоагулянты, пероральные антидиабетические средства из группы производных

сульфанилмочевины, блокаторы кальциевых каналов, альфа-адреноблокаторы, пропранолол, некоторые ингибиторы АПФ и др. Не связанная с белками фракция напроксена у ПЛ увеличивается по сравнению с молодыми примерно в 2 раза. Препараты этих групп рекомендуется назначать ПЛ в более низких дозах. Значительное снижение уровня альбуминов в плазме крови характерно для лиц старческого возраста (к 80 годам уровень альбуминов в крови снижается примерно на 10-20%) и тяжело больных ПЛ, поэтому им следует наиболее тщательно подбирать дозы ЛС с высокой степенью связывания с белками плазмы крови.

Метаболизм

Нарушения метаболизма у ПЛ обусловлены, прежде всего, уменьшением массы печени, снижением печеночного кровотока и снижением активности ферментативных систем митохондриального окисления. Развитию нарушений метаболизма способствуют дефицит питания, застойная сердечная недостаточность и одновременный прием нескольких ЛС.

Наиболее существенным изменениям подвергается метаболизм типа I (окисление, восстановление и гидролиз), а также пресистемный метаболизм в стенке ЖКТ и печени, в то время как метаболизм типа II (реакции конъюгации) с возрастом значительно не меняется.

Уменьшение массы печени и снижение печеночного кровотока у ПЛ способствуют повышению биодоступности ЛС, подвергающихся пресистемному метаболизму при первом проходе через печень, например, бета-адреноблокаторов, нитратов и трициклических антидепрессантов, поэтому с целью предупреждения НПР их следует назначать ПЛ в более низких дозах. ПЛ следует также с осторожностью назначать блокаторы кальциевых каналов и многие транквилизаторы, так как их токсические эффекты могут проявляться у них даже при применении в низких дозах.

Замедление метаболизма типа I способствует более длительному поддержанию высоких концентраций ЛС в крови и тканях и повышает риск развития НПР. В связи с этим следует, по возможности, избегать назначения пожилым пациентам препаратов, подвергающихся окислительно-восстановительным реакциям, в том числе большинства антидепрессантов, гормональных средств, непрямых антикоагулянтов, некоторых бета-адреноблокаторов (пропранолол, метопролол, лабеталол), нитроглицерина, амлодипина и др.

Тип метаболизма имеет большое значение при выборе ПЛ транквилизаторов из группы бензодиазепинов. Им следует назначать препараты, не подвергающиеся окислительному метаболизму, например, оксазепам, лоразепам и темазепам. Напротив, применения хлордиазепоксида, диазепама и клоназепама рекомендуется избегать, так как у ПЛ снижается их [клиренс](#) и удлиняется [период полувыведения](#).

Выведение

Возрастное снижение [клубочковой фильтрации](#) и канальцевой секреции может приводить к значительным изменениям почечной экскреции ЛС у ПЛ. Начиная с 30 лет, почечная [экскреция](#) снижается в среднем на 1% в год. При оценке почечной экскреции у пожилых нельзя ориентироваться на уровень креатинина в сыворотке крови, так как его продукция снижается пропорционально уменьшению мышечной массы. Для ее оценки следует определять клиренс креатинина. Скорость клубочковой фильтрации, измеряемой по клиренсу креатинина, у ПЛ может снижаться на 35-50%. Дозу ЛС, выделяющихся с мочой, ПЛ следует подбирать индивидуально на основании результатов мониторинга клиренса креатинина и плазменного клиренса ЛС.

У ПЛ может уменьшаться выделение ЛС с узким терапевтическим действием, например, дигоксина, аминогликозидов, цефалоспоринов, антиаритмических препаратов, урикозурических препаратов и нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), что приводит к быстрому созданию в крови их токсических концентраций. С целью профилактики НПР дозы этих препаратов ПЛ следует корректировать.

5.2. Особенности фармакодинамики ЛС у лиц пожилого возраста

Изменению фармакодинамики ЛС в пожилом возрасте способствуют нарушения контррегулирующих (гомеостатических) механизмов. Это приводит как к усилению терапевтического ответа, так и к большей частоте и интенсивности НПР у ПЛ. Например, у них чаще наблюдается ортостатическая гипотензия при применении антигипертензивных препаратов, дегидратация и электролитные нарушения при применении диуретиков, кровотечения при применении пероральных антикоагулянтов, гипогликемия при применении антидиабетических средств и эрозивно-язвенные поражения ЖКТ при применении НПВС (Рисунок 23).



Рисунок 23. Эрозивно-язвенные поражения ЖКТ при применении НПВС

У ПЛ может изменяться чувствительность и количество рецепторов, что способствует усилению или ослаблению основного фармакологического эффекта. Показано усиление у ПЛ действия бензодиазепинов, морфина и варфарина. ПЛ менее чувствительны к действию верапамила на атриовентрикулярную проводимость. В то же время влияние верапамила на гемодинамические показатели (ЧСС, АД) у ПЛ более выражено по сравнению с молодыми.

Несмотря на создание более высоких концентраций в крови пропранолола и агонистов β_2 -рецепторов, в пожилом возрасте возможно снижение эффектов этих препаратов. Особенности фармакодинамики некоторых ЛС у лиц пожилого возраста приведены в таблице 40.

Таблица 40

Изменение фармакодинамики некоторых лекарственных средств у пожилых

Фармакологическая группа	Особенности фармакодинамики
β -адреноблокаторы	Изменение чувствительности (усиление или ослабление). Усиление НПР: <ul style="list-style-type: none"> • о стороны ЦНС (спутанность сознания при применении липофильных β-адреноблокаторов) • со стороны периферического кровообращения • гипотермия
H ₂ -гистаминоблокаторы	Усиление расстройств со стороны ЦНС (спутанность сознания)
Ингибиторы АПФ	Меньшая чувствительность к гипотензивному действию из-за ↓ активности ренин-ангиотензиновой системы.

Калийсберегающие диуретики	Усиление гиперкалиемии
НПВС	Усиление НПР (гастротоксичности, нефротоксичности, гепатотоксичности), для индометацина – усиление влияния на ЦНС, для темасикама – риск гиперкалиемии.
Петлевые диуретики	Повышение чувствительности к гипотензивному действию и нарушениям электролитного баланса. Возможен коллапс и тромбоэмболические осложнения.

Изменение количества рецепторов и медиаторов в ЦНС, а также повышение проницаемости ГЭБ делает пожилых особенно уязвимыми в отношении центральных побочных эффектов, которые часто проявляются у них спутанностью сознания. В частности, у ПЛ снижается содержание в ЦНС ацетилхолина, поэтому они значительно более чувствительны к антихолинэргическим эффектам ЛС, чем молодые люди.

Для ПЛ также характерно атипичное проявление побочных эффектов, связанных с блокадой центральных холинэргических рецепторов, которую вызывают ЛС многих фармакологических групп, в том числе снотворные, антипаркинсонические, антигистаминные и антимигренозные препараты, антидепрессанты, ЛС, влияющие на функции органов пищеварения, и др. Антихолинэргический эффект у ПЛ проявляется спутанностью сознания, потерей памяти, нарушениями ориентации и зрения, беспокойством и тахикардией. Нарушение координации движений вследствие антихолинэргического эффекта является причиной частых падений и связанных с ними переломов шейки бедра. Повышению риска развития антихолинэргических НПР способствуют особенности фармакокинетики ЛС у ПЛ, приводящие к [кумуляции](#) ЛС, а также усиление эффекта при одновременном применении нескольких ЛС с антихолинэргическим действием.

У ПЛ могут атипично проявляться и побочные эффекты диуретиков. Например, петлевые диуретики могут вызывать у них недержание или, напротив, острую задержку мочи, а также ортостатическую гипотонию, приводящую к частым падениям и повышению риска переломов. Другие атипичные НПР у гериатрических больных представлены в табл. 41.

Таблица 41

Атипичные НПР у гериатрических больных

ЛС	НПР
Прокаинамид	Периферическая нейропатия
Пропранолол	Тяжелая диарея, галлюцинации
Теofilлин	Задержка мочи
Папаверина гидрохлорид	Поражение печени, повышение АД
Леводопа	Гипотензия
Тиоридазин	Изменения психики

Карбамазепин	Сонливость, атаксия
Метоклопрамид	Изменения психики

Риск переломов и других серьезных травм вследствие падений или автомобильных катастроф значительно повышается у ПЛ также при применении ЛС, способных вызывать головокружение, сонливость, нарушение координации и спутанность сознания (таблица 42).

Атипичное проявление НПР у ПЛ часто неправильно оценивается врачами. Например, спутанность сознания, нарушение ориентации и координации движений, наблюдающиеся при передозировке дигоксина, часто принимают за сенильное слабоумие, для лечения которого назначают ноотропные и другие средства, что может вызвать дальнейшее ухудшение состояния больного и сопряжено с риском лекарственных взаимодействий. Применением ЛС обусловлены 10-20% случаев спутанности сознания и делирия у ПЛ.

Таблица 42

Группы ЛС, при применении которых повышается риск переломов у пожилых

Антидепрессанты
Антипсихотики
Бензодиазепины
Антигипертензивные средства
Антигистаминные (особенно с седативным действием, например, дифенгидрамин и гидроксизин)
Противосудорожные средства
Нестероидные противовоспалительные средства
Кортикостероиды
Миорелаксанты
Наркотические анальгетики
Антиаритмические средства класса IA
Нитраты
Антипаркинсонические средства
Дигоксин
H ₂ - гистаминоблокаторы
Средства, вызывающие гипогликемию

5.3. Другие факторы, способствующие развитию НПР у пожилых людей

5.3.1. Медицинские ошибки ²

Основными ошибками врачей при назначении ЛС пожилым пациентам являются неправильный выбор препарата, назначение неадекватных доз, полипрагмазия и одновременное назначение ЛС, вступающих между собой в клинически значимые взаимодействия. К числу наиболее часто неправильно назначаемых и/или применяемых у пожилых пациентов препаратов, относятся психотропные средства (снотворные, седативные, антидепрессанты, антипсихотики, препараты для лечения деменции), а также антигипертензивные, НПВС и пероральные антидиабетические препараты, анальгетики, пероральные антикоагулянты, антиагреганты, H₂-гистаминоблокаторы, антибиотики, деконгестанты, препараты железа, желудочно-кишечные спазмолитики и противорвотные средства.

В США разработаны списки ЛС, которые не следует назначать пожилым пациентам. Препараты, которые не рекомендованы в пожилом возрасте вне зависимости от диагноза, приведены в таблице 43.

Таблица 43

ЛС, не рекомендованные пожилым людям вне зависимости от диагноза³

Группа препаратов	МНН	Особенности применения у пожилых⁴	Абсолютное противопоказание
Седативные и снотворные	Флуразепам Диазепам Хлордиазепоксид и его комбинации	Имеют длительный период полувыведения (несколько дней). Оказывают седативный эффект, повышают риск падений и частоту переломов у ПЛ.	Да
	Мепробамат	Часто вызывает привыкание, не подходит для длительного применения.	Да
	Барбитураты (кроме фенобарбитала)	В качестве снотворных применять нельзя, (более выражено привыкание и чаще других снотворных вызывают НПР. У ПЛ могут применяться только в качестве противосудорожных средств.	Да
Антидепрессанты	Амитриптилин и его комбинации	Сильная холиноблокирующая и седативная активность ограничивает применение в качестве антидепрессанта у пожилых.	Да
	Доксепин		Да

Антигипертензивные	Метилдопа и его комбинации	Вызывает брадикардию и депрессию у ПЛ.	Да
	Резерпин и его комбинации	Повышенный риск развития депрессий, импотенции, седации и ортостатической гипотензии у ПЛ..	Нет
НПВС	Индометацин	В сравнении с другими НПВС наиболее <u>часты</u> осложнения со стороны ЦНС, следует избегать применения у пожилых	Нет
	Фенилбутазон	Серьезные гематологические НПР, не должен применяться у пожилых	Нет
Анальгетики	Пропоксифен и его препараты	Обезболивающий эффект превосходит таковой парацетамола, но по спектру НПР аналогичен наркотическим анальгетикам	Нет
	Меперидин	Не эффективен как анальгетик при приеме внутрь, вызывает множество проблем, свойственных всем наркотикам.	Да
	Пентазоцин	Как агонист-антагонист опиоидных рецепторов чаще других наркотических анальгетиков вызывает НПР со стороны ЦНС, такие как спутанность сознания и галлюцинации	Да
Оральные гипогликемические средства	Хлорпропамид	При применении у ПЛ удлиняется период полувыведения препарата, что может вызывать длительную и тяжелую	Да

		гипогликемию. Повышает секрецию антидиуретического гормона.	
ЛС, применяемые для лечения деменции	Алкалоиды спорыньи Дигидроэрготоксин Циклоспазмол	Эффективность алкалоидов спорыньи и церебральных вазодилататоров при лечении деменции и при применении по другим показаниям не доказана.	Нет
Антитромботические	Дипиридамол	Наиболее часто у ПЛ вызывает ортостатическую гипотензию. Доказан положительный эффект только у пациентов с искусственными клапанами сердца. По возможности исключать применение у пожилых пациентов.	Нет
	Тиклопидин	В качестве антиагреганта не превосходит аспирин, но более токсичен.	Да
Миорелаксанты	Циклобензаприн	Большинство миорелаксантов и антиспастических средств оказывают холиноблокирующее действие, седативный эффект и слабость. Эффективные дозы для ПЛ не установлены, поэтому указанные миорелаксанты не должны применяться у ПЛ	Нет
	Метокарбамол		
	Карисопродол		
	Оксибутинин		
	Хлорзоксазон		
	Метаксалон		
Противорвотные средства	Триметобензамид	Наиболее эффективное противорвотное средство, но вызывающее экстрепирамидные расстройства. Следует избегать применения у	Нет

		ПЛ.	
Антиаритмические средства	Дизопирамид	Чаще других другими антиаритмиков оказывает отрицательный инотропный эффект и вызывает сердечную недостаточность. Сильный холиноблокатор..	Да
Средства, снижающие спазм гладкой мускулатуры ЖКТ	Дицикломин Гиосциамин Пропантелин Алкалоиды белладонны Клиндиум/хлоридиазепоксид	Выраженное холиноблокирующее действие у ПЛ может проявляться токсическими эффектами. Эффективные дозы в геронтологии не установлены.	Да
Антигистаминные средства	Хлорфенирамин Ципрогептадин Дифенгидрамин Гидроксизин Прометазин Трипеленамин Дексхлорфенирамин	Выраженное холиноблокирующее действие. Дифенгидрамин нельзя назначать ПЛ в качестве снотворного. Исключение: в качестве противоаллергического средства в минимальных дозах с осторожностью	Нет
Сердечные гликозиды	Дигоксин	С учетом снижения почечного клиренса доза дигоксина не должна превышать 0,125 мг в день (за исключением случаев лечения предсердной аритмии).	Да
Средства, стимулирующие гемопоэз	Препараты железа	Рекомендовано применение в дозах не выше 325 мг железа сульфата в сутки. Более высокие дозы не увеличивают	Нет

		всасывание препаратов железа, но вызывают констипацию.	
--	--	--	--

5.3.2. Полиморбидность и полифармакотерапия (полипрагмазия)

ПЛ часто страдают сопутствующими заболеваниями, по поводу которых получают сопутствующую фармакотерапию. Кроме того, для ПЛ характерна склонность к самолечению и достаточно высокий уровень потребления безрецептурных и гомеопатических препаратов, биологически активных добавок к пище (БАД) и средств народной медицины.

В связи с этим одной из наиболее важных проблем у пожилых пациентов является полипрагмазия. Например, в США ПЛ, составляющие 13% в структуре населения, употребляют примерно треть всех рецептурных и безрецептурных ЛС. В среднем пожилой американец ежедневно принимает 4,5 рецептурных и 2 безрецептурных препарата, а среди пожилых женщин 12% принимают не менее 10 рецептурных препаратов.

Полипрагмазия создает высокий риск клинически значимых лекарственных взаимодействий с непредсказуемыми последствиями. Подсчитано, что при одновременном приеме 2 препаратов риск развития неблагоприятных последствий лекарственных взаимодействий составляет 13%, 4–38%, а 7 и более – 82%. У ПЛ, одновременно получающих 4 и более препаратов, в 9 раз возрастает риск развития когнитивных нарушений. С повышением числа принимаемых препаратов также существенно повышается риск падений.

ПЛ значительно чаще молодых получают ЛС с узким терапевтическим действием, ассоциирующиеся с высоким риском опасных НПР и лекарственных взаимодействий. Особенно опасны последствия лекарственных взаимодействий таких часто назначаемых ПЛ ЛС, как сердечные гликозиды, варфарин (Рисунок 24), макролидные антибиотики, противогрибковые средства из группы производных имидазола, теофиллин и гиполипидемические средства. Кроме того, полипрагмазия часто сопровождается назначением двух или большего числа препаратов одного и того же фармакологического класса, что еще больше повышает риск развития НПР. Полипрагмазия ухудшает качество жизни ПЛ и является важным предиктором госпитализации, смерти, гипогликемии, переломов, иммобилизации и нарушений питания. Полипрагмазия относится и к факторам, предрасполагающим к несоблюдению режима лечения, и, таким образом, способствует неудаче терапии.



Рисунок 24. Варфарин-индуцированный некроз. У этой женщины болезненная эритема и индурация молочных желез привело к некрозу жировой ткани.

5.3.3. Несоблюдение назначенного режима лечения (Non-compliance)

Важной проблемой применения ЛС в гериатрии является несоблюдение режима лечения, чему способствуют нарушения когнитивной функции и памяти, а во многих случаях и плохой контакт между врачом и пожилым пациентом. В ряде случаев неправильное понимание рекомендаций врача, приводящее к нарушению режима лечения ПЛ, может быть обусловлено соматическими заболеваниями, например, нарушениями слуха или зрения. Прием неправильной дозы ЛС может быть связан с трудностями деления таблетки на части, например, из-за артрита мелких суставов пальцев.

ПЛ забывают вовремя принимать лекарства, путают препараты между собой, не могут правильно использовать технические устройства для доставки ЛС (турбохалер, небулайзер и т. д.). Часто, пропустив один или несколько приемов ЛС, в следующий прием ПЛ принимают увеличенную дозу, что может приводить к созданию его токсических концентраций в крови. В некоторых случаях с целью "ускорения выздоровления" ПЛ самостоятельно увеличивают разовую дозу или кратность приема ЛС.

ПЛ опасно назначать препараты, вызывающие синдром отмены, например, бета-адреноблокаторы или клонидин, так как существует достаточно высокая вероятность того, что оставленный без присмотра человек с инволюционными изменениями памяти перестанет их принимать. Подобная отмена может привести к серьезным последствиям. Например, при резкой отмене бета-адреноблокатора может развиваться гипертонический криз, нарушения сердечного ритма, дестабилизация стенокардии, инфаркт миокарда и внезапная смерть.

Примерно 10% ПЛ по собственной инициативе принимают препараты, назначенные их родственникам или друзьям, 20% возвращаются к приему препаратов, которые когда-то назначались им по другому показанию.

Вероятность несоблюдения режима лечения тем выше, чем больше ЛС получает ПЛ и чем сложнее назначенный режим (прием препаратов в разное время, использование технических устройств и т. д.). Негативными факторами при выполнении врачебных назначений являются неудобные или затруднительные для больных способы введения препаратов (ингаляционный, ректальный), тяжесть заболевания (гипоксия, интоксикация), социальная изоляция больного и высокая цена ЛС.

5.4. Общие принципы повышения безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов

При назначении ЛС любому больному нужно тщательно собирать и учитывать лекарственный анамнез, включая прием безрецептурных препаратов, БАД и средств народной медицины. Основным предотвратимым фактором, приводящим к развитию НПР у ПЛ, является полипрагмазия, поэтому сокращение до минимума числа назначаемых больному ЛС должно быть одним из основных принципов фармакотерапии в гериатрии. Во всех возможных ситуациях следует начинать с немедикаментозной терапии. Препараты центрального действия следует, по возможности, заменять психологическими методами лечения. Недопустимо без наличия убедительных показаний широкое и длительное применение транквилизаторов и снотворных средств. Следует избегать назначения препаратов с длительным периодом полувыведения, например, хлорпропамида. По возможности, предпочтение следует отдавать ЛС с большой широтой терапевтического действия. Нельзя назначать ЛС по незарегистрированным показаниям, так как они могут повышать риск неблагоприятных отдаленных исходов у пожилых больных. Например, применение атипичных нейролептиков по незарегистрированному показанию (для лечения поведенческих и психиатрических симптомов) у ПЛ с деменцией повышает вероятность развития серьезных цереброваскулярных НПР (инсульт и транзиторное нарушение мозгового кровообращения) и летальных исходов.

ПЛ следует подбирать индивидуальную дозу ЛС с учетом фармакокинетики препарата и возрастных изменений физиологических процессов у больного, прежде всего функции почек и печени, а также индивидуальной переносимости и чувствительности к тому или иному ЛС. Доза ЛС не должна превышать минимальную эффективную, поэтому начинать лечение ПЛ следует с низких доз ЛС, постепенно

увеличивая их ("Start low, go slow" – "Начинай с малого, продвигайся медленно"). Начальная доза препаратов, угнетающих ЦНС, а также сердечных гликозидов и мочегонных средств, у пациентов старше 60 лет должна составлять половину общепринятой дозы. Дозы других сильнодействующих препаратов не должны превышать 2/3 от доз, назначаемых больным среднего возраста. Затем дозу постепенно увеличивают до достижения необходимого терапевтического эффекта, после чего подбирают эффективную поддерживающую дозу, которая, как правило, бывает ниже дозы, рекомендуемой пациентам среднего возраста.

Лекарственные формы и формы упаковок ЛС для ПЛ следует подбирать с учетом когнитивных и соматических расстройств пациента. По возможности, следует избегать назначения ЛС во флаконах со специальной защитой от детей, лекарственных форм, требующих деления на части или приготовления перед употреблением.

Рекомендуемый режим лечения пожилых больных должен быть максимально простым. Упрощение режима лечения, с одной стороны, способствует его соблюдению, а с другой - позволяет предотвратить медицинские ошибки.

При назначении ЛС ПЛ врачу рекомендуется ответить на ряд контрольных вопросов, которые могут помочь подобрать больному наиболее рациональную фармакотерапию (Таблица 44).

Таблица 44

Список контрольных вопросов при назначении ЛС пожилым людям

<i>Лекарственный анамнез:</i> Какие еще лекарства (включая отпускаемые без рецепта) принимает пациент? Какие еще ЛС или виды терапии назначали ему раньше при этом состоянии?
<i>Симптомы:</i> Может ли симптом(ы) быть побочным эффектом принимаемого ЛС или следствием прекращения приема ЛС?
<i>Необходимость:</i> Действительно ли необходимо лекарство? Не существует ли лучшая немедикаментозная альтернатива?
<i>Взаимодействие:</i> Есть ли вероятность взаимодействия с другими принимаемыми ЛС или продуктами питания?
<i>Одно прибавить/одно отменить:</i> Если к терапевтическому режиму добавляется еще одно ЛС, можно ли также отменить одно ЛС, чтобы не увеличивать общее количество принимаемых ЛС?
<i>Дозировка:</i> Является ли доза адекватной?
<i>Лекарственная форма:</i> Какая лекарственная форма может максимально облегчить использование ЛС?
<i>Надлежащее использование:</i> Есть ли уверенность, что пациент будет принимать ЛС в правильное время в правильных количествах? Требуется ли ему дополнительная информация?
<i>Отменить лекарство:</i> Когда следует отменить ЛС? Есть ли адекватный план дальнейшего наблюдения, чтобы проследить, является ли ЛС эффективным и не

вызывает ли НПР?

При назначении и отпуске ЛС ПЛ следует давать подробные инструкции по его применению в устной форме и желательно дополнять их письменной информацией. Необходимо объяснять пациенту и/или его опекуну цель назначения препарата, важность точного соблюдения режима лечения, возможность развития НПР, их основные проявления и способствующие факторы, меры, которые нужно предпринять в случае развития НПР. После представления этой информации желательно задать больному /или его опекуну вопросы, позволяющие определить, насколько правильно он ее понял.

Лекарственная терапия ПЛ требует тщательного контроля. Контроль всех ЛС, принимаемых пожилым пациентом в амбулаторных условиях, должен осуществлять один врач, которому необходимо постоянно следить за новыми назначениями, приемом безрецептурных препаратов, оценивать целесообразность продолжения применения ЛС на основании определения [соотношения польза/риск](#) и согласовывать назначения всех врачей, принимающих участие в лечении данного пациента. Этот же врач должен консультировать пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, по вопросам правильного хранения и использования ЛС, контроля терапевтического и побочных эффектов. Оптимальным является введение карты для пожилого пациента, содержащей всю информация о лекарственном лечении, которую пациент должен иметь при себе при обращении к врачу или в аптеку.

Заключение

Пациенты пожилого возраста более подвержены риску развития НПР, чем лица более молодого возраста. Однако большинство нежелательных последствий фармакотерапии у пожилых людей можно предупредить путем правильного выбора ЛС, их доз и лекарственных форм, информирования больного о назначенных препаратах и режимах лечения и тщательного контроля терапии.

Вопросы для самопроверки и обсуждений

Глава 5. Осложнения лекарственной терапии у лиц пожилого возраста

1. Особенности фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста. Всасывание. Распределение. Метаболизм. Выведение
2. Особенности фармакодинамики ЛС у лиц пожилого возраста.
3. Другие факторы, способствующие развитию НПР у пожилых людей. Медицинские ошибки. Полиморбидность и полифармакотерапия (полипрагмазия). Несоблюдение назначенного режима лечения (Non-compliance)
4. Общие принципы повышения безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов

Рекомендуемая литература:

Глава 5. Осложнения лекарственной терапии у лиц пожилого возраста

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору (под редакцией А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова) – Киев: Морион, 2007. – 240 стр.
2. *Дворецкий Л.И.* Как обеспечить адекватность лечения // В мире лекарств. – 1998. – №1
3. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии (под редакцией Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой) – М.: "Бионика", 2002. – 357 с.
4. *Талибов О.Б.* Особенности фармакотерапии пожилых. Российские аптеки. – 2003 – №99.

5. Четли Э. Проблемные лекарства. <http://www.antibiotic.ru/books/pd/about.shtml>
6. *Amatéis C., Büla C.* [Insomnia in the elderly]. *Rev Med Suisse* 2007;3:2537-8.
7. *Atkin P.A., Shenfield G.M.* Medication-related adverse reactions and the elderly: a literature review. *Adverse Drug Reactions Toxicol Rev* 1995; 14: 175-191.
8. *Ballard C., Waite J.* The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(1):CD003476.
9. *Beard K.* Drugs in the elderly – more good than harm? *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6:229-31.
10. *Beckman A.G., et al.* Can elderly people take their medicine? *Patient Educ Couns.* 2005;59:186-91.
11. *Budnitz et al.* Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755-65.
12. *Bullock R.* Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings. *Curr Med Res Opin.* 2005;21:1-10.
13. *Burgess C.L., et al.* Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Med J Aust.* 2005;182:267-70.
14. *Burkhardt H., Gladisch R.* [Pharmacotherapy of elderly patients from the clinical viewpoint] *Internist (Berl)* 2003;44:959-67.
15. *Cornelius C.* Drug use in the elderly: risk or protection? *Curr Opin Psychiatry* 2004;17:443-447.
16. *Cresswell, et al.* Adverse drug events in the elderly/ *Br Med Bull* 2007;83:259-74.
17. *de Oliveira M.S., et al.* Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients--effect of the Beers criteria update. *Pharm World Sci.* 2006;28:296-301.
18. *Denneboom W., et al.* Analysis of polypharmacy in older patients in primary care using a multidisciplinary expert panel. *Br J Gen Pract.* 2006;56:504-10.
19. *Faught E.* Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology.* 2007;69(24 Suppl 3):S3-9.
20. *Frazier S.C.* Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs.* 2005;31:4-11.
21. *Gallagher P.* Inappropriate prescribing in the elderly *J Clin Pharm Ther* 2007;32:113–121.
22. *Gurwitz J.H., et al.* Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA.* 2003;289:1107-116.
23. *Haw C., Stubbs J.* Off-label use of antipsychotics: are we mad? *Expert Opin Drug Saf.* 2007;6:533-45.
24. *Honig P.K., Cantilena L.R.* Polypharmacy. Pharmacokinetic perspectives. *Clin Pharmacokinet.* 1994; 26:85-90.
25. *Laroche M.-L., et al.* Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharm* 2007; 63:177–86.
26. *Lombardi Th. P., Kennicutt J.D.* Promotion of a safe medication environment: focus on the elderly and residents of long-term care facilities. *Medscape Pharmacists*, 2001.
27. Martindale. *Extra Pharmacopeia.* 1993, the 30-th edition.
28. *Medeiros-Souza P., et al.* Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev. Saúde Pública* 2007; 41 Nº.6 .
29. *Mendez J.L., et al.* Chronic nitrofurantoin-induced lung disease. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1298-302.
30. *Merle L., et al.* Predicting and preventing adverse drug reaction in the very old. *Drugs Aging.* 2005;22:375-92.
31. *Miura M., et al.* [Assessment of compliance for oral medicines with MMSE, Mini-Mental State Examination, in hospitalized elderly patients]. *Yakugaku Zasshi* 2007;127:1731-8.
32. *Monane M., et al.* Optimal medication use in elders. Key to successful aging. *West J Med.* 1997; 167:233–7.

33. *Moore A.R., O'Keefe S.T.* Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15:15-28.
34. *Morley J.E.* Caring for the vulnerable elderly: are available quality indicators appropriate? *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:1-3.
35. *Murray M.D., Callahan C.M.* Improving medication use for older adults: an integrated research agenda. *Ann Intern Med.* 2003;139(5 Pt 2):425-9.
36. *Nananda C., et al.* The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med.* 1990;150:841-6.
37. *Riefkohl E.Z., et al.* Medications and Falls in the Elderly: A Review of the Evidence and Practical Considerations. *PT Journal* 2003; 28 : 725
<http://www.ptcommunity.com/ptjournal/fulltext/28/11/PTJ2811724.pdf>.
38. *Roughead E.E., et al.* Potentially inappropriate prescribing among Australian veterans and war widows/widowers. *Intern Med J.* 2007;37:402-5.
39. *Salzman C.* Medication compliance in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1995;56 Suppl 1:18-22.
40. *Saw J.T., et al.* Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement Ther Clin Pract.* 2006;12:236-41.
41. *Schneider L.S., et al.* Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA.* 2005;294:1934-43.
42. *Simonson W., Feinberg J.L.* Medication-related problems in the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging.* 2005;22:559-69.
43. *Spinewine A, et al.* Appropriateness of use of medicines in elderly inpatients: qualitative study. *BMJ.* 2005;331(7522):935.
44. *Spinewine A, et al.* Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized? *Lancet.* 2007;370(9582):173-84.
45. *Steinman M.A., et al.* Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Med Care.* 2007;45:95-9.
46. *Swift C.G.* The clinical pharmacology of ageing *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:249-53.
47. *Tipping B., et al.* The burden and risk factors for adverse drug events in older patients--a prospective cross-sectional study. *S Afr Med J.* 2006;96:1255-9.
48. *Turnheim K.* Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol* 2004;39:1731-8.
49. United States General Accounting Office/Health Education, and Human Services Division-95-152: Prescription drugs and the elderly. 1995:1-30.
50. *Wolff J.L., et al.* Prevalence, expenditures, and complication of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162:2269-76.
51. *Ziere G., et al.* Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br et al. J Clin Pharmacol.* 2006;61:218-23.
52. *Wawruch M., et al.* Perception of potentially inappropriate medication in elderly patients by Slovak physicians. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:829-34.
53. *Westerbotn M, et al.* Population-based study on well-being in the very old: the role of cardiovascular diseases and drugs. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005;40:287-97.
54. *Wilson IB, et al.* Physician-patient communication about prescription medication nonadherence: a 50-state study of America's seniors. *J Gen Intern Med.* 2007 Jan;22(1):6-12.
55. *Zanocchi M, et al.* [Adverse drug reactions as cause of visit to the emergency department: incidence, features and outcomes]. *Recenti Prog Med.* 2006;97:381-8.

Коллекция ссылок на Интернет-ресурсы

Глава 5. Осложнения лекарственной терапии у лиц пожилого возраста

1. <http://www.ismp.org/>

США

Институт безопасной практики применения лекарств

Institute for Safe Medication Practices (USA)

Глава 6. НПР и лекарственное взаимодействие

- 6.1. Виды лекарственного взаимодействия
 - 6.1.1. Фармакокинетическое взаимодействие
- 6.2. Фармакодинамическое взаимодействие
- 6.3. Фармацевтическое взаимодействие

6.1. Виды лекарственного взаимодействия

Лекарственное [взаимодействие](#) – влияние двух и более препаратов на эффекты друг друга при их совместном применении. Лекарственные взаимодействия играют огромную роль в клинической практике из-за возможности усиления терапевтического действия лекарств, снижения побочных эффектов и профилактики развития толерантности (лекарственной устойчивости) к используемым лекарственным средствам.

Важнейшим и наименее изученным аспектом лекарственного взаимодействия является проблема возникновения НПР при одновременном использовании лекарственных сочетаний, необходимость в которых часто обусловлена *полиморбидностью* – наличием у одного больного нескольких заболеваний. Но даже [монотерапия](#) пациентов, имеющих одно заболевание, на сегодняшний день является скорее исключением, чем правилом. Поэтому одной из важнейших проблем фармакотерапии является возможность прогнозирования последствий взаимодействия нескольких препаратов, хотя считается, что при применении более 4 лекарственных средств такой прогноз невозможен.

Виды НПР качественного характера как результат лекарственных взаимодействий принято делить на следующие группы:

- чрезмерный [терапевтический эффект](#),
- токсический эффект,
- ослабление или устранение основного терапевтического эффекта.

Этим видам НПР, механизмам их развития и принципам профилактики будет в частности посвящена данная глава нашего издания. Основными разделами, как известно, общей фармакологии являются [фармакокинетика](#) и [фармакодинамика](#). Поэтому мировой практикой принято деление основных видов лекарственных взаимодействий соответственно на фармакокинетическое и фармакодинамическое.

В ходе применения одновременно нескольких медикаментов, а также создания комбинированных лекарств важным также является их [фармацевтическое взаимодействие](#), которое в большинстве случаев может приводить к взаимному ослаблению или устранению ожидаемых эффектов комбинаций, либо делать их непригодными для парентерального введения из-за изменения физических свойств растворов (выпадение в осадок), что противоречит требованиям, предъявляемым для инъекционных лекарственных форм.

Видами лекарственного взаимодействия являются следующие:

- фармакокинетическое,
- фармакодинамическое,
- [фармацевтическое](#).

6.1.1. Фармакокинетическое взаимодействие

Основные разделы фармакокинетики посвящены всасыванию, распределению, метаболизму и выведению лекарств. На этих же этапах возможны и лекарственные взаимодействия, которые влекут за собой побочные эффекты разной степени частоты, выраженности и клинической значимости.

НПР, возникающие при фармакокинетическом взаимодействии соответственно могут развиваться:

- на этапе всасывания,
- на этапе распределения,
- на этапе метаболизма,
- на этапе выведения.

Фармакокинетическое взаимодействие на этапе всасывания

- Физико-химическое взаимодействие приводит к связыванию препарата, его инактивации или нерастворимости.

Примеры: адсорбирующие средства (активированный уголь, поливидон, каолин, пектин); секвестрант желчных кислот – холестирамин; тетрациклин при взаимодействии с ионами металлов (кальций, алюминий, железо, магний в составе поливитаминно-минеральных комплексах, антацидных средствах, препаратах кальция, железа и т. д.). Данный вид взаимодействия приводит к снижению эффективности препаратов, существенное влияние на возникновении НПР не оказывает.

- Изменение условий для растворения лекарственных форм.

Сухость во рту, вызванная приемом одного препарата, может значительно повлиять на растворение сублингвальных таблеток. Примеры: прием трициклических антидепрессантов нарушает растворимость сублингвальных таблеток нитратов, что увеличивает время купирования приступа стенокардии.

- Влияние на величину pH в желудке – изменяется степень ионизации слабых электролитов.

Примеры: антациды, ингибиторы секреции желудочного сока (H₂-блокаторы, M-холиноблокаторы, блокаторы H⁺,K⁺-АТФ-азы), органические кислоты, средства, повышающие секрецию желудочного сока.

Этот вид взаимодействия актуален для слабых оснований, [всасывание](#) которых повышается в условиях большей щелочности, и слабых кислот, чья [абсорбция](#) увеличивается в кислой среде, что повлечет повышение концентрации их в плазме крови и увеличит риск возникновения НПР.

В таблице 45 приведены препараты, относящиеся к слабым кислотам и основаниям:

Таблица 45

Список веществ - слабых электролитов, относящихся к кислотам и основаниям

Кислоты	Основания
Гидрохлортиазид	Гистамин

Метотрексат	Допамин
Пенициллины	Морфин
Пробеницид	Неостигмин
Простагландины	Прокаин
Салицилаты	Серотонин
Спинолактон	Тетраалкиламмониевые соединения
Сульфаниламиды	Тиамин
Фенилбутазон	Триамтерен
Фуросемид	Хинин
Цефалоспорины	Холин
Этакриновая кислота	Эпинефрин

- Влияние на моторику ЖКТ.

Изменение моторики имеет значение для ЛС, которые всасываются на большом протяжении кишечника (верхние и нижние отделы тонкого кишечника). К ним относятся: *сердечные гликозиды, оральные контрацептивы, все пролонгированные формы лекарственных препаратов.*

С точки зрения возникновения НПР данных препаратов важным является их совместное назначение со средствами, снижающими моторику ЖКТ (Таблица 46), что приводит к увеличению времени и полноты всасывания лекарств.

Таблица 46

Список групп препаратов, влияющих на моторику кишечника

Средства, снижающие моторику ЖКТ	Средства, повышающие моторику ЖКТ
Адреномиметики	Антихолинэстеразные средства
Антидепрессанты	β-адреноблокаторы
Блокаторы кальциевых каналов	Блокаторы дофаминовых рецепторов (домперидон, метоклопрамид)
Ганглиоблокаторы	Слабительные средства
Наркотические анальгетики	Стимуляторы высвобождения ацетилхолина (цизаприд)
Нейролептики	
Опиомиметики периферического действия (лоперамид)	
Спазмолитики миотропного действия	

- Влияние на микрофлору кишечника.

Химиотерапевтические средства, угнетающие микрофлору кишечника, снижают синтез витамина К, что потенцирует действие непрямых антикоагулянтов, конкурирующих с данным витамином, и увеличивает риск кровотечений.

С другой стороны, назначение препаратов, метаболизирующихся с участием микрофлоры кишечника, на фоне антибиотикотерапии вызовет увеличение их всасывания. В частности, этот эффект характерен для дигоксина, оральных контрацептивов и сульфасалазина.

Этинилэстрадиол, входящий в состав оральных контрацептивов, подвергается пресистемной [элиминации](#) в печени посредством реакции конъюгации и в конъюгированном виде экскретируется в желчь. В кишечнике конъюгат подвергается гидролизу с участием ферментов, продуцируемых микрофлорой кишечника, до этинилэстрадиола и обратно всасывается в портальный кровоток. Подавление нормальной микрофлоры кишечника снижает процесс энтерогепатической циркуляции, приводит к снижению плазменных концентраций гормона, и, следовательно, снижает противозачаточный эффект этинилэстрадиола.

- Влияние на неизбирательные транспортные системы кишечника.

К таким системам относят Р-гликопротеин, а также переносчики органических анионов. Р-гликопротеин содержится в эпителии кишечника, почечных канальцах, желчных капиллярах, эндотелии капилляров головного мозга. Основная его роль – усиление [экскреции](#) препаратов и увеличение их элиминации. Так, например, он усиливает поступление лекарств из энтероцитов в просвет кишечника, выводит лекарственные вещества из ЦНС, способствует их поступлению в почечные канальцы и/или желчные протоки. Ингибиторы Р-гликопротеина (Таблица 47) при их совместном применении с препаратами-субстратами этого белка, усилят всасывание, ограничат [распределение](#) и замедлят экскрецию последних – процессы, приводящие к серьезным колебаниям в сторону увеличения плазменных концентраций. Обратный эффект окажут индукторы Р-гликопротеина.

Представляют интерес данные о том, что влияние на Р-гликопротеин ассоциировано у многих препаратов с индукцией или ингибированием изофермента IIIA₄ цитохрома P₄₅₀.

Таблица 47

Перечень препаратов-ингибиторов и индукторов Р-гликопротеина

Ингибиторы Р-гликопротеина	Влияние на изофермент IIIA₄ цитохрома P₄₅₀.	Индукторы Р-гликопротеина	Субстраты Р-гликопротеина
Итраконазол	ингибитор	Рифампицин	Винбластин
Кларитромицин	ингибитор		Винкристин
Ингибиторы ВИЧ-протеиназ			Гидрокортизон
Мидазолам	ингибитор		Дексаметазон
Тамоксифен			Дигоксин
			Доксорубицин
		Домперидон	
		Ингибиторы ВИЧ-протеиназ	
		Колхицин	

Хинидин	ингибитор		
Циклоспорин	ингибитор		
Кетоконазол*	ингибитор		
Нифедипин*	ингибитор		
Циметидин*	ингибитор		

* - возможные ингибиторы Р-гликопротеина

Ловастатин
Лоперамид
Ондансетрон
Рифампицин
Хинидин

Циклоспорин

НПР и лекарственное взаимодействие на этапе распределения

Лекарственные вещества, предназначенные для системного действия, попадают в общий кровоток и далее в зависимости от ряда факторов (физико-химические свойства самого вещества, структура гистогематических барьеров, скорость кровотока, связь с биополимерами крови и/или тканей) покидают или остаются в центральной камере – кровеносном русле и вызывают соответствующий эффект. Этот процесс распределения имеет свою скорость и степень.

- Скорость распределения зависит от проницаемости мембран клеток органов-мишеней и скорости кровотока. Проницаемость мембран может изменяться при патологических состояниях (менингит, например), когда головной мозг становится доступным для ЛС (ряда антибиотиков), не проникающих через гематоэнцефалический барьер у здоровых пациентов и способных вступать с другими препаратами центрального действия в непредсказуемые взаимоотношения, чаще имеющие нежелательный характер.

Кофеин и аминофиллин повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера для варфарина, дигоксина, антибиотиков пенициллинового ряда, фенитоина и приводят к развитию соответствующих НПР: геморрагических инсультов в случае варфарина; психозу, возбуждению при приеме дигоксина; тремору, атаксии, судорогам – при приеме пенициллинов и фенитоина.

Степень распределения зависит от физико-химических свойств лекарственных средств (липофильность /гидрофильность, наличия заряда), степени связывания с белками крови или тканей и внутриклеточного связывания.

Связь с белками крови и тканей влияет на процессы распределения, элиминации, определяет во многом фармакологический эффект и возможные НПР при взаимодействии лекарств.

Влияние на степень распределения: в любом случае связь с биосубстратами крови приводит к ограничению способности покидать кровяное русло, и, следовательно, к уменьшению объема распределения препаратов. Можно считать это своеобразной формой депонирования лекарств.

Влияние на процессы выведения: увеличение размеров молекул за счет ассоциации с белками является лимитирующим фактором для процессов фильтрации и секреции (в почках, например), что ограничивает процесс выведения связанных фракций веществ.

Влияние на фармакологический эффект: связанное с белками лекарство в силу изменения конформационных свойств, размеров не способно взаимодействовать с рецептором, либо не может просто до него добраться, что делает его неактивным (ЛС со степенью связывания с белками более 90% накапливаются в тканях, медленно действуют и медленно выводятся из организма). Свободная фракция, наоборот, обеспечивает высокую скорость, величину и короткую продолжительность эффекта (пример – сердечные гликозиды).

Здесь же кроется важнейший аспект *лекарственного взаимодействия* – конкуренция за места связывания. Вещество с большой константой ассоциации будет вытеснять препарат с более низким сродством к белку из соответствующих центров связывания (Таблица 48). Например, фенилбутазон, вытесняя варфарин, приводит к увеличению свободной фракции последнего, что приводит к массивным кровотечениям у больных.

Роль вытеснения из участков связывания в развитии побочных эффектов преувеличена для веществ, имеющих невысокую степень связывания с белками и большую широту терапевтического действия.

Риск развития НПР при таком виде взаимодействия (конкуренция за связь с белками) имеет серьезное клиническое значение для препаратов с узким диапазоном терапевтического действия, поступающих в достаточно высоких дозах и создающих предельные терапевтические концентрации в крови.

Таблица 48

Примеры клинически значимых конкурентных отношений ЛС за связь с белками

Активный препарат	Связь с белками (%)	Вытесняемый препарат	Связь с белками (%)	Результат взаимодействия
Барбитураты	87-89	Фенитоин Карбамазепин	89 74	Инттоксикация
Тиопентал натрия	87-89	Сульфаниламиды*	55-90	Пролонгация наркоза
НПВС	97-99	Непрямые антикоагулянты	99	Геморрагические осложнения
НПВС Сульфаниламиды Непрямые антикоагулянты	97-99 55-90* 99	Метформин	незначительная	Опасность гипогликемии
Амиодарон Верапамил Непрямые антикоагулянты Сульфаниламиды	99,9 90 99 55-90**	Дигитоксин	90	Токсические эффекты сердечного гликозида
Фенилбутазон	99	Эритромицин	84	Увеличивается риск желтухи
Сульфаниламиды Ацетилсалициловая кислота	55-90* 49	Метотрексат	46	Агранулоцитоз
Сульфаниламиды Витамин К	55-90* -	Билирубин	-	Желтуха

* - зависит от рКа препаратов: вещества с высоким рКа связываются с белками слабо, с низкими значением рКа – наоборот.

Среди плазменных белков основной вклад в связывание препаратов вносят альбумины (около 50%), кислые α_1 -гликопротеины, липопротеины и глобулины, которые связывают вещества различной природы и вносят существенный вклад в развитие НПР в случае их количественных изменений при различных патологических состояниях (Таблица 49).

Таблица 49

Перечень ЛС, связывающихся с соответствующими белками крови и факторы риска увеличения их токсичности.

Вещества, связывающиеся с альбуминами	Факторы риска развития НПР*	Вещества, связывающиеся с кислыми α_1 -гликопротеинами и липопротеинами	Вещества, связывающиеся с глобулинами	Факторы риска развития НПР
Барбитураты Билирубин Витамин С Гистамин Диазепам Жирные кислоты Ибупрофен Индометацин Оксазепам Пенициллины Салицилаты Сердечные гликозиды Стероиды Сульфаниламиды Тетрациклины Триптофан Тестостерон Фенилбутазон Эстрадиол	Голодание Мальабсорбция Беременность Ожоги Энтеропатии Почечная и печеночная недостаточность Гемодиализ Гипертиреозидизм Трансплантация органов Кахексия	Кодеин Морфин Новокаинамид Хинидин Цефалоридин	Стероиды Жирорастворимые витамины Ионы металлов Тироксин	Прием андрогенов и стероидных гормонов**

*- состояния, при которых снижается содержание альбуминов в плазме крови

** - состояния, при которых снижается содержание глобулинов в крови

Альбумины - наиболее мелкие молекулы с большим количеством реакционно- активных участков (билирубин-связывающий, варфарин-связывающий, индол-связывающий и участок, связывающий жирные кислоты), позволяющих вступать в связи с веществами преимущественно кислой и нейтральной природы α_1 -гликопротеины и липопротеины связывают основания.

Глобулины обеспечивают связь со стероидами, витаминами, ионами металлов, тироксином. Необходимо отметить, что ряд препаратов может связываться с несколькими видами белков (стероиды, тироксин).

Связывание с белками тканей. Помимо связывания с белками крови ЛС способны связываться с внутриклеточными структурами, которые являются и рецепторами, обеспечивающими фармакологический эффект. Типичным примером лекарственного взаимодействия в ходе конкуренции за белки тканей является

вытеснение хинидином дигоксина из мест его связывания в тканях и миокарде. Это приводит к увеличению уровня дигоксина в крови и явлениям гликозидной интоксикации.

НПР и лекарственное взаимодействие на этапе метаболизма.

Различают 2 типа взаимодействия ЛС на уровне печеночного метаболизма: влияние на активность микросомальных ферментов (Таблица 50) и влияние на скорость печеночного кровотока

Таблица 50

Взаимодействие ЛС на этапе индукции микросомальных ферментов печени

Индуктор	ЛС, метаболизм которых увеличивается
Барбитураты	Аминазин Барбитураты* Гипогликемические средства Дигитоксин Непрямые антикоагулянты Оральные контрацептивы Преднизолон Фенитоин Хиниофон
Карбамазепин Рифампицин Фенитоин	ГКС Гипогликемические средства Дигитоксин Непрямые антикоагулянты Эуфиллин
Фенилбутазон (бутадион)	ГКС Дигитоксин Фенилбутазон*
Нитраты	Нитраты*

* - аутоиндукция метаболизма, причина развития толерантности

Индукция активности микросомальных ферментов обычно развивается медленно, через 7-10 совместных приемов лекарств и сопровождается снижением активности препарата, подвергающегося метаболизму в печени. В таких случаях следует увеличить дозу препарата до достижения желаемого терапевтического эффекта.

Ингибирование микросомальных ферментов обычно носит конкурентный характер и по законам конкуренции является дозозависимым процессом, который развивается достаточно быстро, практически после первого приема ингибитора. Во избежание НПР дозу метаболизируемого лекарственного средства необходимо уменьшить, либо увеличить интервал введения. Необходимо отметить, что на скорость ингибирования влияет и путь введения – при внутривенном процесс значительно ускоряется.

Таблица 51

Взаимодействие ЛС на этапе ингибирования микросомальных ферментов

Ингибитор	ЛС, метаболизм которых снижается

Аллопуринол	Азатиоприм Непрямые антикоагулянты
Амиодарон	Дигитоксин Непрямые антикоагулянты Новокаинамид Мекситил Хинидин
Верапамил Дилтиазем	Карбамазепин
Дисульфирам (тетурам) Метронидазол Фуразолидон Цефотетам Цефоперазон	Этанол (накапливается ацетальдегид)
Циметидин	Антиаритмические ср-ва IA и IB класса Дигитоксин Непрямые антикоагулянты Нифедипин Пропранолол Теofilлин Хинидин
Фторхинолоны Эритромицин	Теofilлин
Ингибиторы MAO	Неингаляционные средства для наркоза Этанол

Поскольку при длительной терапии подобными комбинациями трудно предвосхитить появление НПР, рекомендуется проведение терапевтического лекарственного мониторинга.

Знание путей метаболизма препарата и молекулярных механизмов индукции или ингибирования изоферментов цитохрома P₄₅₀, важно при планировании клинических испытаний, посвященных лекарственным взаимодействиям. Эти особенности метаболизма принято изучать на доклиническом этапе. Если *in vitro* обнаружено, что изучаемый препарат метаболизируется определенным изоферментом (3A4), то испытания нужно проводить с теми препаратами, которые ингибируют (кетоконазол, верапамил, циметидин) или индуцируют (рифампицин) этот изофермент (Таблица 52).

Таблица 52

Характеристики основных изоферментов цитохрома P450 печени человека

Изофермент	Субстраты	Индукторы	Ингибиторы
------------	-----------	-----------	------------

CYP1A2	ацетаминофен теофиллин такрин	сигаретный дым, древесный уголь, жареная пища омепразол	норфлоксацин, ципрофлоксацин, эноксацин
CYP2C	дапсон диазепам, фенитоин	дексаметазон, фенobarбитал	амиодарон, циметидин
CYP2D6	β - адреноблокаторы дебризоквин декстрометорфан омепразол трициклические антидепрессанты	неидентифицированы	дезипрамин кломипрамин пароксетин сертралин тиоридазин флуоксетин хинидин
CYP2E1	ацетаминофен этанол		дисульфирам
CYP3A4	варфарин, верапамил, декстрометорфан, диазепам, дилтиазем, итраконазол, кетоконазол, кортикостероиды, ловастатин, макролиды, мидазолам, нифедипин, половые гормоны, терфенадин, теофиллин, триазолам, цизаприд, циклоспорин, хинидин, эналаприл	рифампицин	верапамил итраконазол кетоконазол макролиды нифедипин циметидин

Скорость печеночного кровотока. Существенное влияние на скорость печеночного кровотока оказывают, в частности, β -адреноблокаторы. Снижение скорости кровотока существенно затрагивает метаболизм тех веществ, которые подвергаются пресистемной [элиминации](#) (пропранолол, метопролол, ингибиторы АПФ, верапамил), либо существенным образом подвергаются печеночному метаболизму (амидные местноанестезирующие средства)

Взаимодействие ЛС на этапе выведения

Взаимодействие ЛС на этом этапе можно разделить на два основных процесса: на уровне почечной экскреции и на уровне печеночной экскреции.

Взаимодействие ЛС на уровне почечной экскреции

- влияние на почечный кровоток,
- влияние на процесс гломерулярной фильтрации,
- влияние на процесс секреции,
- влияние на процесс [реабсорбции](#).

Влияние на почечный кровоток оказывают средства, способные увеличивать фильтрационное давление (прессорные препараты, сердечные гликозиды, метилксантины), либо приводящие к его снижению (адреноблокаторы, гипотензивные средства). Понятно, что их совместное применение с препаратами, выводящимися преимущественно почками с помощью процесса фильтрации, будет влиять соответствующим образом на скорость элиминации последних.

Влияние на процесс гломерулярной фильтрации оказывают ряд препаратов. В частности, фуросемид угнетает этот процесс для гентамицина и хлорамфеникола, [клиренс](#) этих препаратов снижается. Тиазидовые диуретики при совместном приеме с гипогликемическими препаратами также снижают их клиренс, что приводит к развитию гипогликемии. Они же вызывают задержку Li^+ .

Влияние на процесс канальцевой секреции пенициллинов и цефалоридина оказывает фуросемид. Он вызывает увеличение их периода полувыведения. Известный ингибитор канальцевой секреции пробеницид значительно снижает [выведение](#) пенициллина и других представителей этой группы, а также некоторых цефалоспоринов и фторхинолонов. Снижение канальцевой секреции для этих антибиотиков наблюдается при их совместном применении и с индометацином, фенилбутазоном, ацетилсалициловой кислотой.

Влияние на процесс канальцевой реабсорбции осуществляется за счет изменения pH, что играет значительную роль в изменении степени ионизации веществ, а, следовательно, изменяет выведение их с мочой (Таблица 53).

Таблица 53

Влияние изменения pH мочи на повышение экскреции некоторых препаратов

Снижение pH	Повышение pH
Кодеин Мекситил Новокаинамид Морфин Прокаин Хинидин Цефалоридин	Ацетазолamid Налидиксовая кислота Салицилаты Стрептомицин Сульфаниламиды Фенилбутазон Фенобарбитал

- **Взаимодействие препаратов на стадии печеночной экскреции** происходит на уровне желчевыделения (холеретики, холекинетики, спазмолитики миотропного действия), либо через влияние на скорость печеночного кровотока.

6.2. Фармакодинамическое взаимодействие

Фармакодинамика – раздел фармакологии, изучающий совокупность эффектов ЛС (желаемых и побочных) и механизмы их развития.

Фармакодинамическое взаимодействие – результат прямого или косвенного взаимодействия веществ (изменение желаемых и побочных эффектов) на уровне рецепторов, клеток, органов или физиологических систем.

Относительно конечных результатов комбинированного лечения различают два вида взаимодействия:

- **синергизм** – когда при одновременном действии в одном направлении нескольких ЛС происходит усиление конечного фармакологического эффекта;

- **антагонизм** – это взаимодействие ЛС, при котором наступает полное устранение или ослабление фармакологического эффекта одного препарата другим.

В ряде случаев лекарственный антагонизм существенно повышает риск развития НПР либо снижает конечный результат лечения.

Препараты леводопы, используемые для устранения лекарственного паркинсонизма, вызванного нейролептиками, провоцируют манифестацию психозов.

Бактериостатики являются антагонистами бактерицидных антибактериальных средств, активных в отношении делящихся микроорганизмов, что приводит к развитию резистентности возбудителей заболеваний.

НПВС на 20-70% ослабляют кардиопротективное и гипотензивное действие ингибиторов АПФ и существенно увеличивают риск гиперкалиемии.

Относительно механизмов развития НПР фармакодинамическое взаимодействие можно условно разделить на прямое и опосредованное:

НПР при прямом типе фармакодинамического взаимодействия возникают за счет влияния на одни мишени:

- на одни и те же рецепторы (агонисты, прямые/непрямые антагонисты) или синапсы (адренергические, серотонинергические и т. п.);
- на одни и те же клетки (эритроциты, тромбоциты, клетки эндотелия, микроорганизмы), субклеточные структуры (ядро, рибосомы, митохондрии и т.д.) и внутриклеточную среду (содержание ионов, pH среды);
- на одни и те же органы (органотоксичность);
- на одни и те же системы (ЦНС, симпатическая, парасимпатическая, соматическая, репродуктивная, иммунитет и т. д.); на одни и те же пути обмена веществ (углеводный, жировой, белковый, минеральный), а также обмен отдельных метаболитов (арахидоновой кислоты, ц-АМФ, нуклеиновые кислоты).

Подобного рода побочные эффекты достаточно хорошо изучены и вероятность их развития вполне предсказуема для большинства специалистов.

Так, карбапенемы не назначаются с другими представителями антибиотиков β-лактамовой группы (пенициллины, цефалоспорины), т.к. в силу своего мощного влияния на активность ПСБ-2 (пенициллинсвязывающий белок – рецептор-мишень всех β-лактамов), “лишают” представителей данного семейства мишени действия, а, значит, и эффекта. В данном случае мишенями являются и общие рецепторы в частности, и клетки определенных микроорганизмов в целом.

Одним из механизмов ulcerогенного действия глюкокортикостероидов является нарушение синтеза простагландинов из-за их влияния на обмен арахидоновой кислоты. Опасность применения этой группы вместе с НПВС возрастает из-за способности последних ингибировать ЦОГ, участвующую в синтезе

тех же простагландинов. Здесь общей мишенью является обмен арахидоновой кислоты (синтез простагландинов, в частности).

Большую трудность в объяснении причин появления, клинического течения и прогнозов их разрешения представляют **НПР при опосредованном типе фармакодинамического взаимодействия**, когда лекарственные вещества, изначально влияя на разные биологические субстраты (мишени), вызывают цепочку "событий" в местах, далеких от локализации первоначального действия лекарств.

Например, внутривенное введение раствора хлористого кальция на фоне терапии сердечными гликозидами в сочетании с калийтеряющими диуретиками приводит к возникновению тяжелых аритмий вплоть до фибрилляции желудочков.

Остановимся на побочных эффектах лекарственных взаимодействий фармакодинамического типа относительно основных систем организма и возможных механизмах их развития. Ниже приведены таблицы 54-59, в которых предпринята попытка обобщить виды НПР и возможные механизмы их развития при лекарственном взаимодействии.

В таблицах могут присутствовать перечисления, например:

Морфин +
Средства для наркоза/ +
Барбитураты/ +
Алкоголь

Следует читать: комбинация морфина со средствами для наркоза или барбитуратами, или алкоголем.

Использованы сокращения: АБ – адреноблокаторы; АД – антидепрессанты; БКК –блокаторы кальциевых каналов; ВЧД – внутричерепное давление; СГ –сердечные гликозиды; ГКС – глюкокортикостероиды; ЧМТ – черепно-мозговая травма, ЩЖ – щитовидная железа.

Таблица 54

НПР со стороны ЦНС, возникающие в результате фармакодинамического взаимодействия ЛС

¹ - "серотониновый синдром" - состояние, сопровождающееся акатизией, двигательным беспокойством, подергиванием мышц,

Виды НПР	ЛС и их комбинации, вызывающие данные НПР	Механизм возникновения НПР	Факторы риска
Центральные токсические эффекты:			
Усиление седативного действия	Адреноблокаторы	Потенцирование эффектов Блокада адренорецепторов	
	Алкоголь	Неспецифическое угнетающее действие на ЦНС.	
	Анксиолитики	Стимуляция ГАМК-ергических процессов	
	Антигистаминные	Блокада H ₁ рецепторов	

	<p>Антидепрессанты</p> <p>Барбитураты</p> <p>Клонидин</p> <p>Наркотические анальгетики</p> <p>Нейролептики</p> <p>Снотворные</p>	<p>Блокада H_1 рецепторов</p> <p>Стимуляция ГАМК-ергических процессов</p> <p>Снижение выделения норадреналина.</p> <p>Стимуляция опиоидных рецепторов.</p> <p>Блокада D_2, H_1, 5-HT, α-адренорецепторов</p> <p>Стимуляция ГАМК-ергических процессов</p>	
Угнетение дыхательного центра	Бензодиазепины + Клозапин	Клозапин блокирует серотониновые и D_2 -рецепторы	Избегать сочетания
	<p>Морфин + Средства для наркоза/ + Барбитураты/ +</p> <p>Алкоголь Бензодиазепины</p>	<p>Усиление угнетающего действия на дыхательный центр</p> <p>Ослабляют реакцию дыхательного центра на гиперкапнию</p>	<p>Эмфизема легких. Дети.</p> <p>Храп.</p>
Возбуждение ЦНС	Антидепрессанты разных групп	Усиление риска токсичности в отношении ЦНС из-за накопления катехоламинов в синапсах.	Избегать сочетания
	Ингибиторы MAO-A + Морфин/ + Фентанил/ + Кодеин	Опиатомиметики снижают тормозное влияние коры на подкорковые образования.	
	Метилксантины ГКС Индометацин Изониазид	Описаны случаи психозов	Психические расстройства
	Антидепрессанты + Женьшень	Женьшень оказывает возбуждающее действие на ЦНС	

	Антидепрессанты + триптофан	Возможно серотониновый синдром ¹	
	Антидепрессанты + Лиотиронин	Стойкое антидепрессантное действие	Особенно у женщин
	Антидепрессанты + Резерпин (в начале лечения)	Стойкое развитие мании. Резерпин увеличивает содержание норадреналина в начале лечения	
	Барбитураты	Парадоксальное возбуждение	Старческий возраст, ослабленные больные
Депрессия, апатия	Нейролептики/ +	Потенцирование эффекта	Психические расстройства
	Резерпин (длительный прием)/ +	Резерпин снижает содержание норадреналина в синапсах	
	Снотворные/ + Бромиды/ +< Индометацин	Описаны случаи тяжелой депрессии и попытки самоубийства	
Раздражение рвотного центра или снижение противорвотного действия ЛС	Опиаты	Стимуляция μ -рецепторов триггерной зоны	Чаще у ходячих больных (не исключен вестибулярный компонент)
	Гистамин	Стимуляция H_1 рецепторов	
	Нейролептики + Апоморфин	Ослабление эффекта нейролептиков. Нейролептики угнетают рвотный центр за счет блокады D_2 -рецепторов Апоморфин возбуждает хеморецепторы триггерной зоны.	

Судороги	Ингибиторы обратного захвата серотонина + Противозепилептические	Антагонизм (снижение судорожного порога)	
	Флуоксетин + Литий	Возможно, вариант серотонинового синдрома ²	Не исключено взаимодействие лития со всеми ингибиторами обратного захвата серотонина
	Трициклические антидепрессанты/ Ингибиторы MAO/ + Трамадол	Трамадол нарушает обратный захват моноаминов	
	Нейролептики + Противозепилептические средства	Антагонизм (снижение судорожного порога)	Алкогольный абстинентный синдром, резкая отмена барбитуратов и транквилизаторов
	Карбамазепин + Хлорохин	Антагонизм	
	Фенитоин + Пириметамин	Антагонизм	
	Кетамин + Препараты лития	Резко увеличивает длительность судорог	Опасная комбинация
Экстрапирамидные расстройства	Нейролептики + метоклопрамид	Усиление блокады D ₂ рецепторов	
	Бенперидол, Галоперидол + Литий	Литий подавляет выделение дофамина из нервных окончаний и снижает чувствительность дофаминовых рецепторов	
	Нейролептики + Бромкриптин/ + Кабергалин/ + Перголид/+ Леводопа/ +	Ослабление НПР нейролептиков Антагонизм с нейролептиками за счет стимуляции D ₂ -рецепторов.	Избегать комбинаций из-за риска обострения психозов.

	Нейролептики + Этанол	Неспецифическое угнетающее действие этанола на ЦНС	Хронический прием алкоголя
	Литий + Метоклопрамид	Литий подавляет выделение дофамина из нервных окончаний. Метоклопрамид блокирует D ₂ -рецепторы	
	Метилдопа+ Амантадин	Антагонизм с дофаминергическим антипаркинсоническим действием	
Гипертермия	Нейролептики + Литий	Нейролептики вызывают пойкилотермию – нарушение терморегуляции за счет блокады D ₂ -рецепторов в гипоталамусе. Литий подавляет выделение дофамина в области гипоталамуса	Высокая температура окружающей среды
	Наркотические анальгетики + Ингибиторы MAO	Опиоиды смещают температурную установку гипоталамуса M-холиноблокирующее действие	Длительный прием опиоидов
	Флуоксетин + Литий	Возможно, вариант серотонинового синдрома	Не исключено взаимодействие лития со всеми ингибиторами обратного захвата серотонина
	M-холиноблокаторы	Нарушение терморегуляции за счет снижения потовыделения	Большие дозы. Высокая температура окружающей среды
	АД + адреномиметики/ + Симпатомиметики/ +	Тираминовая реакция	

	Продукты, содержащие тирамин ³		
	Суксаметония хлорид+ Галотан/+ Изофлуран/ + Севофлуран	Злокачественная гипертермия из-за повышения теплопродукции в мышцах и неконтролируемого выброса Ca ⁺⁺ из саркоплазматического ретикулума.	Врожденная миопатия
	Ингибиторы MAO + Леводопа	Резкое усиление действия леводопы, злокачественная гипертермия	Избегать сочетания
Головокружение, нарушение равновесия	Аминогликозиды/+ Петлевые диуретики/ + Ванкомицин	Действие на вестибулярный нерв	
НПР, связанные с поражением периферической нервной системы			
Нейропатии	Изониазид,	Нарушение обмена витамина B ₆	
	Амиодарон	Нарушение обмена гликолипидов, демиелинизация	
	Колхицин, винкристин		
	Диданазин Ставудин Гидроксимочевина Зальцитабин		Больные с имеющимися нейропатиями
Изолированное поражение отдельных нервов	Этамбутол	Ретробульбарное нарушение зрительного нерва	
	Йодсодержащие гидроксиминолины (клиохинол) Аллопуринол	Демиелинизация зрительного нерва Демиелинизация зрительного нерва	
	Оральные контрацептивы	Синдром "карпального туннеля", набухание соединит. ткани	
	Аминогликозиды Фуросемид Ванкомицин	Поражение слухового нерва	
	Диуретики +	Повышение	

	цисплатин	ототоксичности цисплатина	
--	-----------	------------------------------	--

миоклонией, повышением сухожильных рефлексов, потливостью, эрекцией, ознобом, тремором. Затем следуют эпилептические припадки и кома.

² - "тираминовая реакция" - резкий подъем АД, который может привести к смертельному внутричерепному кровоизлиянию, повышение температуры, резкая пульсирующая боль в голове.

³ – продукты, богатые тирамином: авокадо, бананы, бобы, вино, изюм, инжир, кофе, лосось, копчености, пиво, сметана, соя, сыр, шоколад.

Таблица 55

НПР со стороны ССС, возникающие в результате фармакодинамического взаимодействия ЛС

Виды НПР	ЛС и их комбинации, вызывающие данные НПР	Механизм возникновения НПР	Факторы риска
Аритмии	Соталол + АД трициклические/ +	АД обладают прямым кардиотоксическим действием, блокируют быстрые Na-каналы.	Риск желудочковой аритмии, вызванной соталолом
	Нейролептики	Нейролептики обладают прямым хинидиноподобным действием, удлиняют интервалы PQ и QT	
	Антиаритмические средства + АД трициклические/ + Нейролептики	СМ. выше	Риск желудочковой аритмии, при сочетании с ЛС, удлиняющими интервал PQ
	АД трициклические + Адреномиметики	Снижение плотности β-адренорецепторов Стимуляция β-адренорецепторов	
	Галотан + Адреналин/ + Изопреналин/ +	Галотан повышает чувствительность катехоламиновых рецепторов Стимуляция β-адренорецепторов.	Риск желудочковой аритмии

	<p>Теofilлин/ + Леводопа</p>	<p>Прямое влияние на миокард</p> <p>Дофамин, синтезированный из леводопы, стимулирует β-адренорецепторы</p>	
	<p>АД трициклические + Нейролептики/+ М-холиноблокаторы</p>	<p>См. выше</p> <p>Усиление холиноблокирующего действия</p>	<p>Риск желудочковой аритмии</p>
	<p>Литий + Дигоксин</p>	<p>Мерцательная аритмия, возможно, за счет антагонизма лития с натрием</p>	
	<p>Миорелаксанты + Дилтиазем</p>	<p>Миорелаксанты способны оказывать ганглиоблокирующее действие</p>	<p>При в\в введении дилтиазема</p>
	<p>Векурония бромид/ Мивакурия хлорид/ Панкурония бромид/ Суксаметоний/ + Дигоксин</p>	<p>Ганглиоблокирующее действие</p> <p>+ ваголитическое действие + гиперкалиемия</p> <p>Усиление проаритмогенного действия</p>	
	<p>Амиодарон + Дизопирамид/ + Прокаинамид/ + Хинидин/ + Соталол</p>	<p>Суммация эффектов при сочетании</p>	<p>Избегать сочетания</p>
	<p>Антиаритмические + Сульфаниламиды/ + Хлорохин/ + Хинин/ + Хинолоны/ + Фторхинолоны/ +</p>	<p>Удлинение интервала QT.</p>	<p>Избегать сочетания</p>

	Эритромицин		
	Калийвыводящие диуретики/ + ГКС/ + Амфотерицин В/ + Антиаритмические/ Сердечные гликозиды +	Снижение концентрации калия повышает автоматизм; усиливается ингибирующее действие дигоксина на Na ⁺ , K ⁺ -АТФ-азу.	
	Сердечные гликозиды + Соли кальция	Риск аритмии	При введении в/в больших доз кальция
Тахикардия	Адреномиметики Антидепрессанты Гормоны ЩЖ ГКС М-холиноблокаторы Симпатомиметики	Потенцирование эффекта	
Артериальная гипертензия или снижение эффекта гипотензивных средств	Антидепрессанты разных групп; Антидепрессанты + резерпин(ранние сроки лечения)	Увеличивают концентрацию катехоламинов в синапсах	Избегать сочетания
	АД трициклические/ + Тразадон Клонидин	Блокируют обратный нейрональный захват норадреналина, снижают действие клонидина. Клонидин стимулирует пресинаптические α ₂ -адренорецепторы в ЦНС, блокирует высвобождение норадреналина	Риск АГ при отмене клонидина
	АД + Адреномиметики/ + симпатомиметики/ + продукты, содержащие тирамин	Тираминовая реакция	Гипертонический криз, опасность внутримозгового кровоизлияния
	Хлорпромазин + Гуанетидин	Снижение гипотензивного	Высокие дозы нейролептика

		действия гуанетидина за счет угнетения его обратного нейронального захвата хлорпромазином	
	Эпинефрин/ Норэпинефрин + β-АБ	Усиление α-адреномиметического действия	Особенно на фоне неселективных β-АБ
	Добутамин + β-АБ	Возможность тяжелой АГ вероятно за счет стимуляции I-изомером добутамина α-адренорецепторов	Особенно на фоне неселективных β-АБ
	Симпатолитики/ Антигипертензивные + ГКС/ + НПВС/ +	Блокада синтеза ПГ-Е ₂ и простагличина в почках, что вызывает сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока. Это ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации, диуреза и повышению ОЦК.	
	Анорексигенные средства/ препараты "от кашля и простуды" + α- адреноблокаторы/ + β-адреноблокаторы	Симпатомиметики в составе анорексигенов и ЛС "от кашля и простуды" – антагонисты гипотензивного действия α- АБ и β-АБ	
Брадикардия	Тизанидин + Дигоксин/ + β-АБ	Тизанидин стимулирует α ₂ -адренорецепторы, снижает выделение норадреналина. Дигоксин рефлекторно возбуждает блуждающий нерв.	

		β -АБ блокируют β_1 -рецепторы сердца.	
	Средства для наркоза + Верапамил	Средства для наркоза стимулируют вагусные влияния. Верапамил за счет блокады кальциевых каналов замедляет синоатриальное проведение и снижает автоматизм.	
	β -АБ + Верапамил/ + Дилтиазем/ + Амиодарон/ + Дизопирамид	Замедление синоатриального проведения, снижение автоматизма.	
А/V блокада	β -АБ + Антиаритмические/ + Сердечные гликозиды	Замедление AV проведения	
Артериальная гипотензия или снижение эффекта прессорных ЛС	АД трициклические + α -АБ	Потенцирование адреноблокирующего эффекта +АД снижают плотность α -адренорецепторов	В целом гипотензивное действие усиливается, но проявляется антагонизм с α -АБ
	АД трициклические + Клонидин	Потенцирование гипотензивного действия +АД снижают плотность α -адренорецепторов	В целом гипотензивное действие усиливается, но проявляется антагонизм с клонидином
	АД трициклические и мапротилин + Симпатомиметики	АД угнетают обратный захват норадреналина, снижают его содержание в пресинаптических окончаниях	Снижается прессорный эффект симпатомиметиков

		Стимулируют высвобождение норадреналина из пресинаптических окончаний	
	АД трициклические + Диуретики	Потенцирование эффекта за счет снижения ОЦК диуретиками	Риск ортостатической гипотензии
	Нейролептики + Адреноиметики	Ослабление прессорного действия адреномиметиков из-за адреноблокирующей активности нейролептиков	
	Нейролептики + Наркотические анальгетики/ + Анестетики	Выраженный α -адреноблокирующий эффект нейролептиков. Стимуляция μ -рецепторов вызывает расширение артериол. Морфин может увеличивать выброс гистамина. Анестетики блокируют симпатические ганглии, расширяют сосуды	
	Хлорпромазин + и-АПФ/ + пропранолол/+ метилдофа	Выраженный α -адреноблокирующий эффект хлорпромазина потенцирует действие других гипотензивных средств.	
	Гуанетидин + эфедрин	Снижение эффекта эфедрина из-за способности гуанетидина нарушать транспорт	

		эфедрина через пресинаптическую мембрану	
	Средства для наркоза + β-АБ / + и-АПФ/ +	Потенцирование гипотензивного эффекта	
	Нитраты + Силденафил	Силденафил усиливает сосудорасширяющее действие нитратов за счет усиления влияния на обмен NO.	
	Симпатолитики (длительный прием) + Анксиолитики/ + Анестетики/+ Нейролептики/+ Снотворные/ + β-АБ / + α- АБ / + БКК/ + Диуретики/ + Вазодилататоры Нитраты/ + Алпростадил/ +	В результате длительного приема симпатолитиков снижается содержание норадреналина в адренергических синапсах.	Алкоголь, риск резкой гипотензии при первом введении α-АБ
Сердечная недостаточность, либо снижение эффекта кардиотоников	Верапамил/ Дилтиазем/ + β-АБ / + Амиодарон/ + Бупивакаин	Снижение сократимости миокарда	Избегать комбинаций
	Дигоксин + Гормоны ЩЖ	Снижение эффекта сердечного гликозида	Гипертиреоз

Таблица 56

НПР со стороны ЖКТ, возникающие в результате фармакодинамического взаимодействия ЛС

Виды НПР	ЛС и их комбинации,	Механизм возникновения НПР	Факторы риска
----------	---------------------	----------------------------	---------------

	вызывающие данные НПР		
Сухость во рту	М-холиноблокаторы + Дизопирамид/ + Блокаторы H ₁ рецепторов/ + Антидепрессанты/ + Фенотиазины Клонидин	Усиление М-холино- блокирующего эффекта Клонидин тормозит активность солитарного тракта.	
Запор, атония кишечника либо снижение действия стимуляторов моторики ЖКТ	М-холиноблокаторы + Дизопирамид/ + Блокаторы H ₁ рецепторов/ + Антидепрессанты/ + Фенотиазины	Усиление М-холино- блокирующего эффекта	
	М-холиноблокаторы + Цизаприд/ + М-холиномиметики/	Антагонизм в отношении М- холинорецепторов	
	Домперидон + Лоперамид/ + Наркотические анальгетики	Дофаминомиметическое действие Стимуляция опиоидных рецепторов кишечника, замедление перистальтики.	
Стимуляция моторики ЖКТ	Антихолинэстеразные средства М-холиномиметики Мозаприд Цизаприд Домперидон Метоклопрамид Мизопростол Слабительные средства	Усиление М- холиномиметического действия Дофаминомиметическое действие Простагландин Стимуляция моторики ЖКТ в зависимости от механизма действия (повышение осмоса, стимуляция хеморецепторов, облегчение прохождения каловых	

		масс и т.п.)	
Ульцерогенное действие	ГКС + НПВС	Нарушают синтез простагландинов	Курение Алкоголизм >Возраст > 60 лет
Дисбактериоз	Антибиотики широкого спектра действия Сульфаниламиды Фторхинолоны	Угнетают микрофлору кишечника, способствуют развитию условнопатогенных колоний бактерий.	
Гепатотоксичность	Средства для наркоза + Изониазид		Алкоголизм
	Изониазид + Рифампицин/ + Пиразинамид		Алкоголизм
	Невирапин + Рифампицин/ + Кетоконазол		Противопоказания
	АД Анаболические стероиды Анксиолитики Снотворные Антикоагулянты непрямого действия Нейролептики Препараты золота Статины НПВС Вальпроаты Вальсартан Верапамил Винбластин Метилдофа Фибраты Флуконазол Хинолоны Фторхинолоны Парацетамол Тетрациклины Кетоконазол Кетотифен Тиазидные диуретики Циннаризин	Потенцирование органотоксичности в любых комбинациях	Алкоголизм. Повышение активности печеночных трансаминаз

Холестаз	Желчные кислоты + Эстрогены/ + Фибраты/ + Октреотид	Эстрогены и фибраты повышают элиминацию холестерина в желчь, увеличивается риск образования камней. Октреотид снижает сократимость желчного пузыря и кишечника.	Желчнокаменная болезнь
-----------------	--	--	------------------------

Таблица 57

НПР со стороны мочевыводящих путей, возникающие в результате фармакодинамического взаимодействия ЛС

Виды НПР	ЛС и их комбинации, вызывающие данные НПР	Механизм возникновения НПР	Факторы риска
Задержка мочеиспускания	М-холиноблокаторы + Дизопирамид/ + Блокаторы H ₁ рецепторов/ + Антидепрессанты/ + + Нейролептики Адреналин Эфедрин	Снижают тонус, силу сращения мочеточников и мочевого пузыря. Усиление М-холиноблокирующего эффекта Сокращает пузырный треугольник и сфинктер мочевого пузыря (за счет α-рецепторов), расслабляет детрузор (за счет β-рецепторов) Стимулирующее действие на α-адренорецепторы мочевого пузыря	Аденома предстательной железы
Угнетение диуреза или снижение действия диуретиков	Диуретики + Эстрогены/ + Оральные контрацептивы/ + Прогестагены/ +	Задерживают выведение натрия и воды, антагонизм с диуретическим	

	Окситоцин	действием	
	Диуретики + НПВС/ + ГКС/ + Алпростадил	Блокада синтеза ПГ- Е ₂ и простациклина в почках , что вызывает сужение сосудов и ухудшение почечного кровотока. Это ведет к развитию ишемических изменений в почках, снижению клубочковой фильтрации и диуреза, Алпростадил снижает ОПСС и фильтрационное давление в почках.	
Нефротоксичность	Диуретики + цисплатин	Повышение токсичности цисплатина	
	Амантадин Аминогликозиды Амфотерицин В Вальпроаты Ванкомицин Гидроксихлорохин Де-нол Диклофенак Доксорубицин Зидовудин Интерферон- альфа Капреомицин Литий Макролиды Метотрексат Метформин Моксонидин НПВС Пеницилламин Препараты золота Пробеницид Сиролимус Сульфаниламиды	Потенцирование органотоксичности в любых комбинациях	В большинстве случаев рекомендуется исключить применение

	Триметоприм Фибраты Фторхинолоны Хинолоны Хлорохин Цефалоспорины Циклоспорин Цисплатин Энфлуран Эргометрин Эрготамин		
--	--	--	--

Таблица 58

НПР со стороны эндокринной системы, обмена веществ и электролитов, возникающие в результате фармакодинамического взаимодействия ЛС

Виды НПР	ЛС и их комбинации, вызывающие данные НПР	Механизм возникновения НПР	Факторы риска
Галакторея	Домперидон/ Нейролептики + Бромокриптин/ + Кабергалин	Антагонизм в отношении D ₂ рецепторов	
Гипергликемия или ослабление гипогликемического действия ЛС	Нейролептики-фенотиазины + Производные сульфонилмочевины	Нейролептики вызывают ожирение, с чем связывают развитие инсулиннезависимого сахарного диабета	Длительный прием нейролептиков
	Противодиабетические + ГКС/ + Адреналин/ + В-дреномиметики/ + Гормоны ЩЖ/ + Глюкагон	Метаболический антагонизм	
	Петлевые диуретики + Противодиабетические средства	Петлевые диуретики ингибируют гликолиз и снижают секрецию инсулина	
	Тиазидные диуретики + Противодиабетические средства	Тиазиды снижают толерантность к глюкозе вероятно из-за снижения секреции инсулина и нарушения метаболизма глюкозы	

	Акарбоза + Панкреатин	Ослабление гипогликемического действия акарбозы	
	Аллопуринол Ингибиторы протеазы ВИЧ	Снижают толерантность к глюкозе. Вызывают развитие сахарного диабета	
	ГКС + Циклоспорин/ Такролимус	Действуют на β -клетки поджелудочной железы, снижают толерантность к глюкозе.	
Гипогликемия или усиление гипогликемического действия ЛС	Противодиабетические + β -адреноблокаторы	β -АБ замедляют нормализацию уровня глюкозы после гипогликемии	Сахарный диабет с нестабильным течением и частыми приступами гипогликемии, предшественником которых является тахикардия. β -АБ лишают пациентов одного из важнейших диагностических признаков.
	Противодиабетические + Салицилаты/ + Индометацин/ + Напроксен/ + Теofilлини	Салицилаты и теofilлин стимулируют высвобождение инсулина	
	Фибраты + Противодиабетические средства	Фибраты повышают толерантность к глюкозе, аддичия.	
	Противодиабетические + И-АПФ	И-АПФ усиливают утилизацию глюкозы	
	Противодиабетические + Октреотид	Снижается потребность в гипогликемических средствах	

	Акарбоза + Неомицин	Возможно повышение гипогликемического действия акарбозы	При пероральном приеме неомицина
	Инсулин + Ингибиторы MAO	Усиление действия инсулина	
Гипотиреозидизм	Литий + амиодарон	Литий снижает синтез T ₄	
Нарушение липидного обмена	Аллопуринол β-АБ Ингибиторы протеазы ВИЧ Циклоспорин	Гиперлипидемия Повышают содержание ЛПНП и ЛПОНП и снижают - ЛПВП Гиперхолестеринемия, Гиперлипопротеидемия	
Гипонатриемия	Карбамазепин + Диуретики	Карбамазепин оказывает антидиуретическое действие, снижает уровень АДГ, задерживает выведение натрия.	
	Диуретики + Аминоглутотемид/	Аминоглутотемид может угнетать синтез альдостерона	
	Хлорпропамид + Тиазидные и Калийсберегающие диуретики	Механизм не ясен	
Гиперкалиемия	Калийсберегающие диуретики + И-АПФ/ + Блокаторы AT ₁ рецепторов/ + НПВС	Антиальдостероновое действие НПВС усиливают реабсорбцию K ⁺ в дистальных канальцах и угнетают секрецию ренина, стимулируемую простагландинами. Усиливают реабсорбцию K ⁺	Почечная недостаточность

	Циклоспорин/ Такролимус+ Препараты калия/ +		
	И-АПФ + эпоэтины		
	Деполяризирующие миорелаксанты + Калийсберегающие диуретики/+ и-АПФ Сердечные гликозиды	Вызывают быстрый выход ионов K ⁺ из мышц.	Обширные повреждения тканей, ожоги, миопатии.
Гипокалиемиия	β -адреномиметики + ГКС/+ Калийтеряющие диуретики	Потенцирование эффекта ГКС обладают минералокортикоидной активностью.	При назначении высоких доз β – адреномиметиков
	Амфотерицин В + Петлевые диуретики/ + ГКС	Амфотерицин В снижает реабсорбцию калия в почечных канальцах.	
Гиперкальциемиия	Тиазидные диуретики + Витамин D/ + Паратгормон	Витамин D усиливает всасывание кальция в кишечнике, Снижает почечную экскрецию и повышает резорбцию его из костей. Паратгормон усиливает реабсорбцию кальция и снижает его секрецию в почках. Повышает всасывание кальция в кишечнике.	
	Тамоксифен	Тамоксифен обладает антиэстрогенными свойствами	
Гипокальциемиия	Петлевые диуретики+ ГКС/ +	Петлевые диуретики блокируют	Эпилепсия

	<p>Кальцитонин/ + Дифосфонаты/ +</p> <p>Натрия фосфат</p>	<p>реабсорбцию кальция в петле Генле.</p> <p>Кальцитонин и дифосфонат угнетают остеокласты и подавляют резорбцию кости.</p> <p>Натрия фосфат снижает концентрацию ионизированного кальция в крови.</p>	
--	---	--	--

Таблица 59

НПР со стороны иммунной системы, возникающие в результате фармакодинамического взаимодействия ЛС

Виды НПР	ЛС и их комбинации, вызывающие данные НПР	Механизм возникновения НПР	Факторы риска
Реакции типа гиперчувствительности	<p>Тубокурарин</p> <p>Суксаметония хлорид</p> <p>Морфин</p> <p>Рентгеноконтрастные вещества</p> <p>Кровезаменители на основе декстрана</p> <p>Средства для наркоза</p> <p>Ванкомицин</p>	<p>Непосредственное высвобождение гистамина из тучных клеток без предварительной сенсibilизации</p>	<p>Внутривенное введение ЛС.</p> <p>Физические факторы, способствующие высвобождению гепарина: холодовая, солнечная крапивница, крапивница при механическом раздражении кожи.</p>
	<p>Полимиксин В</p> <p>Анафилотоксины</p>	<p>Повышают внутриклеточную концентрацию ионов кальция в тучных клетках и базофилах, стимулируют дегрануляцию тучных клеток</p>	
	<p>Ингибиторы АПФ</p>	<p>Подавляют разрушение кининов, катализируемое АПФ.</p>	<p>Темнокожие пациенты.</p> <p>Гемодиализ с использованием полиакрилнитриловых мембран AN69.</p>

Волчаночноподобный синдром	Гидралазин Изониазид Новокаинамид Противосудорожные средства Хлорпромазин		
-----------------------------------	---	--	--

6.3. Фармацевтическое взаимодействие

Фармацевтическое взаимодействие является результатом физико-химических реакций лекарств до поступления их в организм. Как правило, данный вид взаимодействия приводит к снижению активности ингредиентов нерациональных прописей либо изменению свойств инфузионных растворов.

Так, кислые растворы осаждают слабые кислоты (бензилпенициллины, гепарин, аминофиллин); норадреналин теряет стабильность в физиологическом растворе. Зачастую препараты образуют нерастворимые комплексы, взаимодействуя друг с другом: тиопентал натрия с суксаметонием, гепарин с гидрокортизоном. Информация о подобном рода несовместимости доступна и широко представлена в медицинской литературе.

Вопросы для самопроверки и обсуждений

Глава 6. НПР и лекарственное взаимодействие

1. Лекарственное взаимодействие, определение, роль в возникновении НПР.
2. Виды НПР качественного характера как результат лекарственных взаимодействий.
3. Виды лекарственного взаимодействия.
4. НПР, возникающие при фармакокинетическом взаимодействии лекарств.
5. НПР, возникающие при фармакокинетическом взаимодействии на этапе всасывания. Клиническое значение изменения скорости и полноты всасывания лекарств.
6. Изменение условий для растворения лекарственных форм, влияние на величину pH в желудке, моторику ЖКТ, на микрофлору кишечника, на неизбирательные транспортные системы кишечника (Р-гликопротеин, переносчики органических анионов).
7. Изменение всасывания при парентеральном введении. Влияние на частоту возникновения НПР.
8. НПР, возникающие при взаимодействии лекарств на этапе распределения (влияние на скорость и степень распределения; связь с белками крови и тканей. Роль конкуренции за связь с белками в развитии НПР).
9. Конкуренция лекарств за связь с белками при состояниях, приводящих к увеличению или уменьшению содержания альбуминов, 1-гликопротеинов и липопротеинов в плазме крови. Риск возникновения НПР.
10. НПР, возникающие при лекарственном взаимодействии на этапе метаболизма.
11. Взаимодействие на уровне микросомальных ферментов. Влияние на скорость печеночного кровотока.

12. НПР, возникающие при лекарственном взаимодействии ЛС на этапе выведения (Влияние на почечный кровоток, процесс гломерулярной фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции).
13. Взаимодействие препаратов на стадии печеночной экскреции и риск развития НПР.
14. НПР и фармакодинамическое взаимодействие лекарств.
15. Виды НПР как конечных результатов комбинированного лечения: синергизм (суммация, аддация, потенцирование и сенсибилизация) и антагонизм (конкурентный и неконкурентный).
16. Виды НПР относительно механизмов развития: НПР, возникающие как результат прямого и опосредованного фармакодинамического взаимодействия.
17. НПР и фармацевтическое взаимодействие лекарств.

Рекомендуемая литература:

Глава 6. НПР и лекарственное взаимодействие

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Введение в клиническую фармакологию. – М.: МИА, 2002. – 128 с.
2. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. – М.: Практика, 2006. – 1648 с.
3. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – С.3-36
4. Лоуренс Д.Р., Беннет Л.Н. Клиническая фармакология. – М.: Медицина, 1991.
5. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. –188 с.
6. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. – М.: Издательство РАМН, 2003. – 208 с.
7. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. – М.: Медицина, 1985, - 464 с.
8. Amdisen A. Lithium and drug interactions. *Drugs*, 1982, 24:133-139.
9. Bowdle T.A. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf.*, 1998, 19:173-189.
10. DeVane C.L., Nemeroff C.B. Psychotropic drug interactions. *The Economics of Neuroscience (TEN)*, 2000, 2:55-75.
11. Harris R.Z., Benet L.Z., Schwartz J.B. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*, 1995, 50:222-239.
12. Hebert P.R., Gaziano J.M., Hennekens C.N. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*, 1997, 278:313-321.
13. Hopkins P.M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br. J. Anaest.*, 2000, 85:118-128.
14. Kim R.B., Froman M.F., Wandel C., Leake B., Wood A.J.J., et al. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101:289-294.
15. Kim R.B., Wandel C., Leake B., Cvetcovich M., Fromm M.F., Dempsey p.J., et al. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. *Pharm. Res.*, 1999, 16:408-414.
16. Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F., Hansten P.D., Eichelbaum M., eds. *Metabolic Drug Interactions*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
17. Ramsay L.E. Thiazide diuretics in hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.*, 1999, 21:805-814.
18. Rybak M.J., McGrath B.J. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. *Guidelines for the clinician*.
19. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drugs interactions with benzodiazepines. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 1999, 24:347-355.

Коллекция ссылок на Интернет-ресурсы

Глава 6. НПР и лекарственное взаимодействие

1. http://www.industrysearch.com.au/Products/Draeger_DrugCheck-17332

Автоматизированная база данных терапевтически значимых Drugcheck database

Задания для самостоятельной работы

1. Как повлияет назначение витаминов с полиминеральным комплексом во время лечения доксициклином на риск развития НПР и эффективность антибиотика? Какой вид лекарственного взаимодействия имеет место в данном случае?
2. Опишите последствия одновременного приема кислоты ацетилсалициловой с антацидами. Какой вид лекарственного взаимодействия имеет место в данном случае?
3. Прием каких лекарственных средств с точки зрения их влияния на моторику кишечника усилит риск развития НПР со стороны пролонгированных форм лекарственных препаратов? Ответ обоснуйте.
4. Дигоксин подвергается биотрансформации с участием микрофлоры кишечника. Прием каких ЛС может существенно повысить его биодоступность и тем самым увеличить риск развития НПР?
5. Нифедипин является ингибитором Р-гликопротеина, ловастатин – его субстратом. Опишите возможные последствия одновременного приема этих ЛС.
6. Аминофиллин существенно повышает проницаемость гематоэнцефалического барьера для варфарина. Каковы возможные последствия одновременного назначения этих препаратов пациентам с артериальной гипертензией? Ответ обоснуйте.
7. Варфарин связывается с белками плазмы на 99%. Степень связывания с белками плазмы у гипогликемических средств соответственно составляет: глибенкламид - 99%, метформин – незначительная. Какая комбинация непрямого антикоагулянта и гипогликемического средства наиболее опасна? Риск какого осложнения существенно увеличивается? Ответ обоснуйте.
8. Почему риск НПР при использовании комбинации в вопросе №7 может быть угрожающим у пациентов с гипертиреозом или ожоговой болезнью?
9. Известно, что варфарин является субстратом цитохрома CYP3A4, рифампицин – его индуктором, нифедипин – ингибитором. Совместный прием варфарина с каким препаратом наиболее опасен? Ответ обоснуйте.
10. Пропранолол существенно снижает скорость печеночного кровотока. Лидокаин подвергается печеночному метаболизму. Риск осложнений со стороны какого препарата вероятен в данном случае?
11. Тиазидные диуретики снижают скорость гломерулярной фильтрации оральных гипогликемических средств. Какой нежелательный эффект может возникнуть у пациента с почечной недостаточностью?
12. К чему может привести одновременный прием фторхинолонов и пробеницида? Ответ обоснуйте.
13. Почему нельзя комбинировать бактериостатические и бактерицидные антибиотики? Какой тип взаимодействия имеет место в данном случае? Ответ обоснуйте.
14. Совместный прием анксиолитиков и барбитуратов может привести к усилению угнетающего действия на ЦНС. Какой тип фармакодинамического взаимодействия имеет место в данном случае?
15. Совместный прием анксиолитиков и антидепрессантов приводит к усилению угнетающего действия на ЦНС. Какой тип фармакодинамического взаимодействия имеет место в данном случае?
16. Фторхинолоны и эритромицин удлиняют интервал QT. К каким НПР может привести их комбинация с антиаритмическими средствами?
17. Какой тип фармакодинамического взаимодействия имеет место в данном случае?

18. Чем опасна комбинация нейролептики + противоаллергические средства первого поколения для пациентов с аденомой предстательной железы?
19. Почему одновременный прием оральных гипогликемических средств и салицилатов увеличивают риск развития гипогликемии? Какой тип фармакодинамического взаимодействия имеет место в данном случае?
20. Почему одновременный прием калийсберегающих диуретиков и и-АПФ усиливает риск брадикардии? Какой тип фармакодинамического взаимодействия имеет место в данном случае?
21. Определите характер и возможные механизмы развития НПР при фармакокинетическом и фармакодинамическом взаимодействии пропранолола и верапамила.

Перечень вопросов итоговой аттестации по курсу

«Разработка методов изучения и профилактики осложнений фармакотерапии»

1. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств (фармаконадзор). История вопроса.
2. Основные этапы исследования безопасности лекарств.
3. Доклинические (экспериментальные) исследования: возможности и ограничения
4. Клинические испытания – первые представления о безопасности нового препарата для человека
5. Изучение безопасности лекарств после их внедрения в широкую медицинскую практику. Административная и правовая информация, относящаяся к лекарственным препаратам.
6. Организация систем контроля безопасности лекарств (фармаконадзора) в разных странах. Основные положения системы безопасности лекарственных средств. Национальные и международные законодательные и нормативные акты.
7. Международное сотрудничество в области контроля безопасности лекарственных средств. Национальные и международные законодательные и нормативные акты.
8. Правила Европейского союза (ЕС) в отношении фармаконадзора за лекарственными препаратами.
9. Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС
10. Контроль безопасности лекарств в России. Основные задачи фармаконадзора.
11. Содержание и частота представления регулярно обновляемой информации по безопасности лекарственных препаратов.
12. Система получения и анализ информации о побочных реакциях лекарственных средств.
13. Медицинские ошибки. Определение и эпидемиология. Наиболее распространенные ошибки при применении ЛС в клинической практике. Препараты и лекарственные формы, при применении которых чаще всего регистрируются ошибки. Последствия ошибок. Меры, направленные на предотвращение ошибок.
14. Основные направления в решении проблемы профилактики осложнений лекарственной терапии, связанных с врачебными ошибками.
15. Факторы, способствующие росту числа НПР.
16. Неблагоприятные побочные реакции (НПР) – определение, механизмы развития.
17. Классификация НПР. Типы НПР и механизмы их развития.
18. НПР типа «А» (усиление фармакологического эффекта, фармакологические побочные и токсические побочные эффекты, вторичные эффекты): предсказуемость, частота, зависимость от дозы.
19. НПР типа «В» (иммуноаллергические реакции, генетически детерминированные реакции): предсказуемость, частота возникновения, зависимость от дозы, прогноз для жизни.

20. НПР типа «С» как результат длительной терапии: толерантность, синдром отмены, лекарственная зависимость, кумуляция.
21. НПР типа «D» - отсроченные реакции (канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы).
22. Факторы риска в развитии НПР: возраст, заболевания печени и почек, скорость обмена препаратов, генетические особенности, окружающая среда.
23. Частота НПР и осложнений лекарственной терапии. Необходимые условия для выявления НПР, возникающих с разной частотой – статистические требования к различным методам выявления.
24. Методы выявления и изучения НПР (принципы, достоинства, и недостатки).
25. Метод спонтанных сообщений. Принцип метода.
26. Структура бланка спонтанного сообщения о подозреваемой НПР. Особенности заполнения пунктов бланка спонтанного сообщения.
27. Особенности НПР, о которых необходимо сообщать с помощью спонтанных сообщений. Порядок предоставления информации о НПР с помощью спонтанных сообщений.
28. Особенности обработки спонтанных сообщений, научная ценность получаемой информации.
29. Достоинства и недостатки метода спонтанных сообщений.
30. Причины низкой сообщаемости о НПР и пути их преодоления.
31. Мониторинг взаимосвязи «НПР–лекарство» с помощью учета выписанных рецептов: принцип метода, достоинства и недостатки.
32. Особенности исследований типа «случай-контроль», достоинства и недостатки метода.
33. Интенсивное мониторирование НПР в условиях стационара: принцип метода, достоинства и недостатки.
34. Основные особенности выявления НПР с помощью когортных исследований.
35. Основные особенности изучения НПР с помощью метода, основанного на учете всех медицинских записей о больном.
36. Мета-анализ: принцип метода, достоинства и недостатки.
37. Особенности выявления различных типов НПР. Методы, наиболее информативные в выявлении НПР типа А, В, С, D.
38. Информационное обеспечение мониторинга безопасности. Содержание и частота представления регулярно обновляемой информации по безопасности лекарственных препаратов. Отчет об исследовании безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению. Протокол исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению. Регулярно обновляемый отчет по безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению (Periodic Safety Update Reports – PSURs)
39. Система получения и анализ информации о побочных реакциях лекарственных средств.
40. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство-НПР». Практическая значимость определения степени достоверности ПСС.
41. Классификация степеней достоверности ПСС «лекарство – НПР», предложенная ВОЗ (1991 г.).
42. Определение степени достоверности ПСС «лекарство – НПР» по шкале Naranjo (1981 г.) в условиях стационара.
43. Лекарства при беременности. Негативное воздействие лекарственных средств на плод. Классификация степеней риска
44. Контролируемое применение препаратов с тератогенными свойствами. Проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных
45. Проблема назначения лекарств женщинам в период грудного вскармливания.
46. Особенности фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста. Всасывание. Распределение. Метаболизм. Выведение
47. Особенности фармакодинамики ЛС у лиц пожилого возраста.

48. Атипичные НПР у гериатрических больных.
49. Группы ЛС, при применении которых повышается риск переломов у пожилых.
50. Факторы, способствующие развитию НПР у пожилых людей. Медицинские ошибки. Полиморбидность и полифармакотерапия (полипрагмазия). Несоблюдение назначенного режима лечения (Non-compliance)
51. Общие принципы повышения безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов.
52. Лекарственное взаимодействие, определение, роль в возникновении НПР.
53. Виды НПР качественного характера как результат лекарственных взаимодействий.
54. Виды лекарственного взаимодействия.
55. НПР, возникающие при фармакокинетическом взаимодействии лекарств.
56. НПР, возникающие при фармакокинетическом взаимодействии на этапе всасывания. Клиническое значение изменения скорости и полноты всасывания лекарств.
57. Изменение условий для растворения лекарственных форм, влияние на величину рН в желудке, моторику ЖКТ, на микрофлору кишечника, на неизбирательные транспортные системы кишечника (Р-гликопротеин, переносчики органических анионов).
58. Изменение всасывания при парентеральном введении. Влияние на частоту возникновения НПР.
59. НПР, возникающие при взаимодействии лекарств на этапе распределения (влияние на скорость и степень распределения; связь с белками крови и тканей. Роль конкуренции за связь с белками в развитии НПР).
60. Конкуренция лекарств за связь с белками при состояниях, приводящих к увеличению или уменьшению содержания альбуминов, ?1-гликопротеинов и липопротеинов в плазме крови. Риск возникновения НПР.
61. НПР, возникающие при лекарственном взаимодействии на этапе метаболизма.
62. Взаимодействие на уровне микросомальных ферментов. Влияние на скорость печеночного кровотока.
63. НПР, возникающие при лекарственном взаимодействии ЛС на этапе выведения (Влияние на почечный кровоток, процесс гломерулярной фильтрации, канальцевой секреции и реабсорбции).
64. Взаимодействие препаратов на стадии печеночной экскреции и риск развития НПР.
65. НПР и фармакодинамическое взаимодействие лекарств.
66. Виды НПР как конечных результатов комбинированного лечения: синергизм (суммация, аддация, потенцирование и сентицизация) и антагонизм (конкурентный и неконкурентный).
67. Виды НПР относительно механизмов развития: НПР, возникающие как результат прямого и опосредованного фармакодинамического взаимодействия.
68. НПР и фармацевтическое взаимодействие лекарств.
69. Фармакогенетические основы НПР. Наследственные дефекты ферментных систем и генетические различия в метаболизме лекарственных средств. Атипичные реакции на лекарственные средства при наследственных нарушениях обмена веществ.
70. Неблагоприятные побочные реакции, связанные с применением БАД. БАД и компоненты БАД.
71. Международный мониторинг НПР, вызванных растительными лекарственными средствами.
72. Фальсификация лекарственных препаратов. Задачи в области предотвращения торговли поддельными лекарствами. Деятельность ВОЗ в области борьбы с поддельными лекарствами.
73. Лекарственные поражения центральной и периферической нервной системы
74. Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы.
75. Острая почечная недостаточность (ОПН) лекарственного происхождения. Фармакоэпидемиология ОПН. Диагностика. Клинические проявления, факторы риска развития ОПН.
76. Лекарственные поражения системы крови и желудочно-кишечного тракта. Механизмы патологического воздействия лекарств на печень.
77. Лекарственные поражения эндокринной системы.

Абсорбция – см. Всасывание.

Ассоциация информации о лекарственных средствах (Drug Information Association) (на англ.яз). **DIA** – это международная независимая профессиональная организация, насчитывающая 18 тыс. членов – специалистов в области разработки, маркетинга, исследований и надзора за лекарственными средствами. На веб-сайте представлена информация о деятельности и публикациях ассоциации, а также об обучающих семинарах и конференциях по проблемам мониторинга побочных действий лекарственных средств в разных странах мира.
<http://www.diahome.org/DIAHome/Home.aspx>

Австралийский бюллетень побочного действия лекарственных средств (Australian Adverse Drug Reactions Bulletin) (на англ.яз) - Австралийский бюллетень побочного действия лекарственных средств выпускается шесть раз в год Экспертным советом по побочному действию лекарственных средств. Экспертный совет по побочному действию лекарственных средств (ADRAC), являющийся подкомитетом Австралийского комитета по оценке лекарственных средств (ADEC), был сформирован в 1970 г. в помощь Администрации по качественной клинической практике (TGA) для обеспечения безопасности фармакологического лечения. Он состоит из независимых медицинских экспертов, обладающих знаниями и опытом в соответствующей сфере оценки безопасности фармацевтической продукции. Администрация по качественной клинической практике проводит различные мероприятия по оценке и мониторингу для обеспечения приемлемого стандарта имеющихся в Австралии товаров медицинского назначения с целью гарантировать австралийскому обществу доступ к терапевтическим достижениям в пределах обозримого отрезка времени. Все выпуски бюллетеня представлены в свободном доступе.
<http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm>

Биодоступность – доля введенного препарата, поступающая в ткани-мишени или биологические жидкости, с которыми он в эти ткани транспортируется.

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

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

Всасывание (абсорбция) – процесс поступления лекарственного вещества из места введения в системный кровоток.

Выведение (экскреция) – процесс, в результате которого лекарственное вещество (или его метаболиты) покидает организм. Основным органом, отвечающий за выведение – почки. Лекарственные вещества могут выводиться также с желчью и калом, с выдыхаемым воздухом, потовыми, слюнными и слезными железами, грудным молоком.

Европейское агентство по оценке лекарственных средств (EMA) – это европейское агентство экспертизы медицинской продукции. До 2004 Европейское агентство по оценке лекарственных средств было известно как Европейское агентство по оценке качества продукции медицинского назначения. Агентство EMA было создано в 1995 г. при финансовой поддержке со стороны Европейского Союза и фармацевтической индустрии, а также с помощью не прямых субсидии государств-членов в попытке гармонизировать работу существующих национальных медицинских регламентирующих органов. Посредством сети фармаконадзора Агентство постоянно следит за безопасностью лекарственных средств. Если при регистрации побочного действия лекарственного средства становится очевидной необходимость изменения баланса пользы и рисков медицинского продукта, EMA предпринимает соответствующие действия. В области экспертизы ветеринарной продукции медицинского назначения Агентство несет

ответственность за установление безопасных пределов остаточных концентраций лекарственных средств в продуктах питания животного происхождения.
<http://emea.europa.eu>

Канцерогенные эффекты – увеличение частоты возникновения “спонтанных” злокачественных заболеваний, либо индукция новых.

Клиренс - отношение скорости элиминации (всеми доступными путями) к концентрации вещества в биологических жидкостях (плазме).

Клубочковая фильтрация – пассивная диффузия лекарственных веществ через мембраны.

Лекарство – фармацевтическое средство, используемое для профилактики, диагностики и лечения заболеваний или для изменения физиологических функций у человека; полученное из различных источников и различными методами активное вещество, изменяющее функции организма, которое выпускается в удобной для применения лекарственной форме и разрешено к применению (зарегистрировано) для профилактики, лечения и диагностики.

Контроль безопасности лекарств (КБЛ) – выявление, оценка и профилактика неблагоприятных побочных реакций.

Местные реакции – реакции в месте приложения лекарства.

Метаболизм – совокупность химических (биохимических) реакций, которым подвергается лекарственное вещество в организме.

Монотерапия – использование одного лекарственного препарата при лечении пациентов.

Национальные мониторинговые системы - Схема “желтой карты” [Yellow Card] (на англ.яз) – британская инициатива, осуществляемая Агентством по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения (MHRA) совместно с Комиссией по применению лекарственных средств у людей (CHM) с целью сбора информации о побочных действиях лекарственных средств (ADR) при назначении медикаментов. Она распространяется на все лицензированные лекарственные средства от препаратов и вакцин, отпускаемых по рецепту, до продукции безрецептурного отпуска, приобретаемой в аптеке или супермаркете. Схема включает также все сборы трав и нелицензированные лекарства, применяемые при лечении в косметологии. О побочном действии может сообщить каждый работник здравоохранения – врач, фармацевт и медсестра, а также пациенты и лица, осуществляющие за ними уход. MHRA и организации-предшественники в течение более чем 40 лет собирали по схеме “желтой карты” данные о предполагаемых неблагоприятных реакциях на прием лекарственных средств. Со времени создания схемы “желтой карты” в Великобритании было подано свыше 500000 форм-извещений. Данные схемы “желтой карты” можно найти на веб-сайте MHRA.
http://www.mhra.gov.uk/home/idcplg?IdcService=SS_GET_PAGE&nodeId=5

Неожиданная ПР – такая реакция, сведения о природе и тяжести которой отсутствуют в инструкции по применению препарата и ее не ожидают исходя из существующих знаний о свойствах препарата, т.е. речь идет о неизвестной реакции на препарат.

Объем распределения (Vd) – это кажущийся объем жидкости, в котором находится лекарственное средство. Характеризует степень захвата тканями лекарственного вещества из плазмы крови. Описывается формулой: $Vd = D/C_0$, где Vd – условный объем жидкости, в котором растворяется доза (D) вещества, попавшая в организм, чтобы получилась концентрация (C_0), равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови.

Период полувыведения ($t_{1/2}$) – время, за которое концентрация препарата в крови снизилась вдвое.

Пресистемная элиминация – метаболические изменения лекарственных веществ при первичном прохождении через печень. Характерна для орального и ректального способа введения лекарств.

Продукты, богатые тирамином: авокадо, бананы, бобы, вино, изюм, инжир, кофе, лосось, копчености, пиво, сметана, соя, сыр, шоколад.

Побочное действие лекарственного средства (adverse drug reaction) – словосочетание, описывающее нежелательные, негативные последствия, связанные с применением определенных медикаментов. Побочное действие лекарственного средства представляет собой конкретный тип неблагоприятного эффекта. Значение этого выражения отличается от понятия "побочного эффекта" ("side effect"), так как последнее подразумевает, что эффекты могут быть и благоприятными.
http://en.wikipedia.org/wiki/Adverse_drug_reaction

Побочный эффект – любое непреднамеренное действие лекарства (выходящее за рамки рассчитанного терапевтического), обусловленное его фармакологическими свойствами, наблюдаемое при использовании лекарства в рекомендуемых дозах. Основные элементы этого определения – фармакологическая природа эффекта, его непреднамеренность и не результат передозировки.

Побочная реакция (ПР) – любые непреднамеренные и вредные для организма человека реакции, которые возникают при использовании препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.

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

Серьезные побочные явления:

- жизнеугрожающие или с летальным исходом;
- являются причиной госпитализации или удлинения ее срока;
- вызывают стойкую утрату жизнедеятельности или жизнеспособности;
- касаются злоупотребления и формирования зависимости;
- врожденные аномалии;
- возникновение опухолей.

Полнота всасывания - максимальное количество препарата, поступившее в общий кровоток с места введения.

Распределение – процесс перехода лекарственного вещества во внесосудистое пространство между интерстициальной и внутриклеточной жидкостью.

Реабсорбция – процесс обратного всасывания лекарственных веществ в общий кровоток из дистальных канальцев нефрона.

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

Реакция взаимодействия – реакции, возникающие на фоне приема нескольких препаратов, которые являются следствием их взаимного влияния на фармакодинамику и фармакокинетику препаратов.

Серотониновый синдром - состояние, сопровождающееся акатизией, двигательным беспокойством, подергиванием мышц, миоклонией, повышением сухожильных рефлексов, потливостью, эрекцией, ознобом, тремором. Затем следуют эпилептические припадки и кома.

Сигнал – информация о возможной причинно-следственной связи между побочным явлением и лекарством, о которой ранее ничего не было известно или сведения были недостаточны. Для того, чтобы отнести информацию к категории, обычно требуется, чтобы таких сигналов было больше одного. При этом учитывается серьезность события и качество информации.

Синергизм - одновременное действие в одном направлении двух или нескольких ЛС, что приводит к усилению конечного эффекта.

Скорость всасывания – время, за которое препарат создает максимальную концентрацию в крови, всасываясь с места введения.

Скорость распределения – время, необходимое для заполнения своего объема распределения лекарственным веществом.

Центр мониторинга Уппсала (Швеция) (Uppsala Monitoring Centre - UMC) (на англ.яз).- Центр мониторинга посвящает свою работу сбору, оценке и распространению информации, полученной от национальных программ фармаконадзора государств-членов, которая касается пользы, вреда, эффективности и риска применения лекарственных средств. “Работа UMC заключается в координации усилий ВОЗ и ее более чем восьмидесяти государств-членов в рамках программы международного мониторинга лекарственных средств; сборе, оценке и распространении информации, полученной от государств-членов, и касающейся пользы, вреда и рисков использования лекарственных средств и других веществ, применяемых в медицине для улучшения исходов лечения больных и общественного здравоохранения во всем мире; сотрудничестве с государствами-членами в развитии науки и практики фармакологической бдительности”. Веб-сайт содержит информацию о деятельности Центра, его публикации, новости, конференции и сведения о возможностях обучения, презентации/стендовые доклады, описывающие национальные мероприятия по фармаконадзору, видео презентации, глоссарий терминов и отсылки к другим ресурсам.
URL: <http://www.who-umc.org/>

Достоверная степень достоверности связи приема лекарства с возникшей побочной реакцией – клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, возникающие в период приема препаратов и которые не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов и химических соединений. Проявления ПР регрессируют после отмены лекарства и возникают при повторном назначении.

Вероятная степень достоверности связи приема лекарства с возникшей побочной реакцией – клинические проявления, включающие нарушения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом лекарства, которые вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение неизвестна.

Возможная степень достоверности связи приема лекарства с возникшей побочной реакцией – клинические проявления, включающие изменения лабораторных показателей, связанные по времени с приемом препарата, но которые можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.

Сомнительная степень достоверности связи приема лекарства с возникшей побочной реакцией – клинические проявления, включающие изменения лабораторных показателей, которые возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.

Условная степень достоверности связи приема лекарства с возникшей побочной реакцией – клинические проявления, включая нарушения лабораторных показателей, отнесенных к “побочным реакциям”, которые нуждаются в получении дополнительных данных (для точной оценки) или же эти полученные данные в настоящее время анализируются.

Не поддающиеся классификации – сообщения о подозреваемой побочной реакции нельзя оценивать, так как нет достаточной информации или же она противоречива.

Степень распределения – характеризует возможность лекарственного вещества захватываться тканями из плазмы крови

Тираминовая реакция - резкий подъем АД, который может привести к смертельному внутричерепному кровоизлиянию, повышение температуры, резкая пульсирующая боль в голове.

Фармакодинамика - раздел общей фармакологии, изучающий совокупность фармакологических эффектов и механизмы действия лекарственных средств

Фармакокинетика - раздел общей фармакологии о всасывании, распределении в организме, депонировании, метаболизме и выведении ЛС

Антагонизм - взаимодействие ЛС, при котором наступает полное устранение или ослабление фармакологического эффекта одного препарата другим.

Фармацевтическое взаимодействие - взаимодействие двух и более ЛС вне организма.

Широта терапевтического действия - разница между минимальной токсической и максимальной терапевтической дозами.

Шкала Наранжо - применяют для балльной оценки степени достоверности причинно-следственной связи. Ответы на 10 предлагаемых вопросов ранжируются согласно баллам (Таблица 1).

Таблица 1. Шкала Наранжо (Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther 1981;30:239-45).

Вопрос	Да	Нет	Не знаю
Были ли ранее достоверные сообщения об этой реакции	1	0	0
Возникла ли реакция после введения подозреваемого лекарства	0	1	0
Улучшилось ли состояние больного после прекращения введения лекарства или после введения специфического антагониста	1	0	0
Возобновилась ли побочная реакция после повторного введения препарата	0	-1	0
Есть ли ещё причины (кроме лекарства), которые могли вызвать реакцию	-1	0	0
Возобновилась ли реакция при приеме плацебо	-1	1	0
Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические	1	0	0
Была ли реакция более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после её уменьшения	1	1	0
Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приемах	1	0	0
Была ли побочная реакция подтверждена объективно	1	0	0

При общей сумме баллов:

- 9-11 - причинно-следственная связь определенная;
- 5-8 - причинно-следственная связь вероятная;
- 1-4 - причинно-следственная связь возможная;
- 0 - причинно-следственная связь сомнительная.

Элиминация – см. выведение.

Эффект или реакция (ответ) - это количественный выход реакции взаимодействия клетки, системы или организма с фармакологическим агентом.

Эффекты типа А ("действие лекарства") – эффекты, которые являются результатом фармакологического действия (их усиление). Эффекты типа А возникают довольно часто, зависят от дозы (тяжесть и частота увеличиваются при увеличении дозы). Их часто можно избежать подбором индивидуальной дозы для больного. Такие эффекты обычно воспроизводятся и изучаются в условиях эксперимента, и они бывают известны уже до поступления препараты в практику.

Эффекты типа Б (“реакции больного”) – возникают у небольшого числа больных, не зависят (или почти не зависят) от дозы препарата, возникают редко, непредсказуемы, часто относятся к числу серьезных и трудны для изучения. Эффекты типа Б могут быть обусловлены иммунологическими и генетическими особенностями и возникают у больных с наличием предрасполагающих факторов (но часто о них бывает ничего не известно). К эффектам иммунологического характера относятся сыпь, анафилаксия, васкулиты, воспалительные повреждения органов, специфические аутоиммунные синдромы. Эффекты типа Б генетически обусловленной природы могут быть связаны с врожденными нарушениями метаболизма, дефицитом определенных ферментов, приводящих к нарушениям путей обмена или кумуляции токсических метаболитов (например, апластическая анемия и хлорамфеникол, гепатит и изониазид).

EudraVigilance – это европейская сеть обработки и система менеджмента данных о регистрации и анализе сообщений о подозрениях на неблагоприятные реакции, проявившиеся при создании новых лекарственных препаратов, а также в ходе последующей рыночной авторизации медицинской продукции в Европейском экономическом регионе (ЕЕА). В частности, EudraVigilance поддерживает:

- Электронный обмен сообщениями о подозреваемых неблагоприятных реакциях (в виде Отчетов о безопасности индивидуальных случаев) между Европейским агентством по оценке лекарственных средств (ЕМЕА), национальными компетентными властями, а также органами, ответственными за авторизацию маркетинга, и спонсорами клинических испытаний в Европейском экономическом регионе (ЕЕА);
- Раннее выявление возможных сигналов, связанных с безопасностью использования продукции медицинского назначения у людей;
- Непрерывный мониторинг и оценка потенциальных вопросов безопасности при получении извещений о неблагоприятных реакциях;
- Процесс принятия решений на базе более обширных знаний характера побочных реакций продукции медицинского назначения, особенно, в рамках менеджмента рисков.

URL: <http://eudravigilance.emea.europa.eu/highres.htm>

MedWatch – это программа Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами (FDA) США регистрации серьезных реакций, проблем качества продукции и ошибок использования изделий медицинского назначения, применяемых у людей, таких как лекарственные средства и медицинские устройства. Форма FDA № 3500 создана для использования работниками здравоохранения и потребителями в целях добровольной регистрации неблагоприятных событий, отмеченных спонтанно в ходе оказания клинической помощи, а не событий, произошедших во время клинических испытаний или иных исследований в условиях клиники. Такие обязательные отчеты подаются в FDA в соответствии с нормативно-правовыми актами в области исследования новых лекарственных средств/биологических препаратов или применения устройств в целях исследований (IDE).

URL: <http://www.fda.gov/medwatch/how.htm>

“Pharmacovigilance” - “Фармакологическая бдительность или фармаконадзор – это наука и практическая деятельность, направленная на выявление, оценку, понимание и предотвращение неблагоприятных эффектов или любых иных связанных с лекарственными средствами проблем.”Источник: The Importance of Pharmacovigilance, WHO 2002
<http://www.who-umc.org/DynPage.aspx?id=22673>

pKa – константа ионизации - значение pH среды, при котором 50% молекул вещества находятся в ионизированном состоянии

Ссылки на сайты организаций и журналов, занимающихся вопросами безопасности лекарственных средств

Международные организации	
Всемирная организация здравоохранения World Health Organization(WHO / OMS)	http://www.who.int/en/
Основные лекарственные средства и медицинская политика Essential Drugs and Medicine Policy (EDM) / WHO / OMS	http://www.who.int/medicines/en/
Сотрудничающий центр ВОЗ в Упсале UMC (Uppsala Monitoring Centre) WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring (SWEDEN)	http://www.who-umc.org/umc.html
Европейское агентство оценки медицинских продуктов European Agency for the Evaluation of Medicinal Products or European Medicines Evaluation Agency (EMA)	http://www.eudra.org/en_home.htm
Фармацевтическая страница , PharmWeb World Drug Alert	http://www.pharmweb.net/pwmirror/pwq/pharmwebq7.html
PNEUMOTOX On Line / Лекарственно-индуцированные заболевания легких	http://soft.mydiv.net/pda/cname29/cname43/index37.html
Национальные организации	
Австралия Australian	http://www.eposib.com/links/go.php?

Therapeutic Goods Administration (TGA)	url=http://www.tga.health.gov.au/cm/fs_codex.htm&title
Канада Health Canada on-line	www.hc-sc.gc.ca/english/index.htm /index.htm
Соединенное королевство Medicines Control Agency (MCA)	http://www.open.gov.uk/mca/mcahome.htm
Франция : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS)	http://afssaps.sante.fr/
Ирландия Irish Medicines Board Drug Safety Newsletter	http://www.artsenapotheke.nl/c53474
Франция CRPV de Montpellier	http://www.upml.fr/pharmaco.htm
США : Система сообщений о НПР FDA / CDER / Adverse Event Reporting System	http://www.fda.gov/cder/aers/default.htm
США USA : FDA / MedWatch	http://www.fda.gov/medwatch/index.html
США Национальный институт здравоохранения National Institutes of Health (NIH)	http://www.nih.gov/
США Центры по контролю и профилактике заболеваний : Centers for Disease Control (CDC)	http://www.cdc.gov/
США Институт безопасной практики применения лекарств Institute for Safe Medication Practices(USA)	http://www.ismp.org/

Новая Зеландия : Medsafe	http://www.medsafe.govt.nz/Profs/profs.asp
Япония	www.mhw.go.jp/english/index.html
Тератология	
Европейское общество тератологии European Teratology Society / Newsletter	http://www.etsoc.com/
EUROCAT	http://www.eurocat.ulster.ac.uk/
DART / ETIC	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC.htm
Тератологическое общество Teratology Society	http://teratology.org/
Журнал "Teratology"	http://www3.interscience.wiley.com/journal/32162/home
Регистр применения антиэпилептических препаратов во время беременности Antiepileptic drug pregnancy registry	http://www.aedpregnancyregistry.org/
Выписывание ЛС при беременности Prescribing medicines in pregnancy / Prescription Medicines / Therapeutic Goods Administration	http://www.tga.gov.au/docs/html/mip/medicine.htm
Центр по оценке риска репродуктивной функции человека Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR)	http://cerhr.niehs.nih.gov/index.html
DART / ETIC – ссылки по тератологии	http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?DARTETIC.htm
Лекарственные взаимодействия	

Автоматизированная база данных терапевтически значимых Drugcheck database	http://www.industrysearch.com.au/Products/Draeger_DrugCheck-17332 .
Токсикология	
Toxnet (Toxicology Data Network)	http://toxnet.nlm.nih.gov/
bulletin Infotox (Infotox bulletin) SociÉTÉ de Toxicologie Clinique	http://www.chu-rouen.fr/cap/stc/stcfbultox.html
Журналы и бюллетени	
Australian Adverse Drug Reactions Bulletin / TGA	http://www.tga.gov.au/adr/aadrb.htm
Adverse Reaction Reporting and IMMP / Medsafe	http://www.medsafe.govt.nz/Profs/adverse.asp
Drug Information Journal	www.diahome.org/English/dhp5a.htm
International Journal of Pharmaceutical Medicine	www.thomsonscience.com/pm.com/pm
Drugs/Drugs Safety/Reactions Weekly	www.adis.com/frames.html
Pharmacoepidemiology and Drug safety	www.interscience.wiley.com/jpages/1053-8569

Методические рекомендации для преподавателей

Цель курса – сформировать знания в области рационального применения ЛС, мониторинга и профилактики осложнений лекарственной терапии.

Основная задача курса – привлечь внимание к проблеме безопасности ЛС, обучить основным методам мониторинга безопасности ЛС, научить оценивать соотношение польза/риск лекарственных препаратов разных фармакологических групп при назначении по разным показаниям и разным категориям пациентов, научить выявлять причинно-следственную связь между ЛС и НПР, обучить основным принципам профилактики лекарственных осложнений и медицинских ошибок.

Организационно-методическое построение курса. Курс состоит из лекций и практических занятий (семинаров). Лекции и семинары проходят с презентацией материала в электронном виде на русском и английском языках.

Очная форма обучения предусматривает:

1. тестирование - выявление исходного уровня знаний;
2. обсуждение разделов предмета по курсу;
3. прослушивание и обсуждение индивидуальных докладов слушателей по темам, предложенным кафедрой;
4. освоение методов исследований, направленных на выявление, оценку и профилактику осложнений фармакотерапии;
5. итоговое компьютерное тестирование на основе пройденного материала.

Условия и критерии выставления оценок: От слушателей требуется посещение лекций и семинарских занятий, участие в тестировании. Особо ценится активная работа на семинаре, а также качество контрольных тестовых работ, ответы на коллоквиумах и экзамене.

Для успешной работы на семинаре слушатель должен прочесть предусмотренную по тематическому плану литературу и активно участвовать в дискуссии, уметь изложить основные положения по проблеме и дать им аргументированную оценку. Устные выступления слушателей на семинаре и результаты компьютерного тестирования являются главным критерием высокой экзаменационной оценки.

Виды аттестационных работ:

1. Контрольные тестовые работы.
2. Рубежная аттестация (коллоквиум).
3. Доклад с написанием реферата.
4. Итоговое компьютерное тестирование.
5. Экзамен.

Правила выполнения письменных работ (контрольных тестовых работ)

Контрольные тестовые работы проводятся на каждом занятии по вопросам изученной темы. Перечень вопросов определяется вариантом, выданным преподавателем. Оценка выставляется в баллах:

- менее 60% правильных ответов – “неудовлетворительно”;
- 60%-69% - “удовлетворительно”;
- 70%-84% - “хорошо”;
- 85%-100% - “отлично”.

Рубежные аттестации (коллоквиумы) проводятся дважды на протяжении семестра в сроки определенные деканатом. Перечень вопросов, выносимых на коллоквиум, дается за неделю до аттестации. Конкретные вопросы, на которые предстоит отвечать студентам, определяются вариантом работы в день

аттестации. Каждый вариант включает в себя 5 теоретических вопросов. Слушатель должен готовиться к ответу самостоятельно без работы с учебной и учебно-методической литературой. Время, выделяемое на подготовку к устному ответу – 30 минут.

Академическая этика

Все имеющиеся в письменной работе - реферате - сноски тщательно выверяются и снабжаются "адресами". Не допустимо включать в свою работу выдержки из работ других авторов без указания на первоисточник, пересказывать чужую работу близко к тексту без ссылки на нее, использовать чужие идеи без указания первоисточников. При использовании в работе данных из источника, опубликованного в Интернете, необходимо указывать действующую ссылку (адрес). Случаи плагиата должны быть исключены. В конце работы дается исчерпывающий список всех использованных источников.

Обязательная литература:

1. Астахова, А.В., Лепяхин В.К. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств. Руководство по фармаконадзору, Москва, 2004 г. , 199 с.
2. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Классификация неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные средства и методы их выявления. - 2006. - М.: Изд-во РУДН.- 56 с.
3. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Острая почечная недостаточность лекарственного происхождения и ее диагностика.- 2006. - М.: Изд-во РУДН. – 21 с.
4. Edwards IR, Biriell C. WHO Programme - Global Monitoring. Pharmacovigilance. Editors: Mann RD, Andrews EB, John Wiley & Sons, Ltd, 2007: 151-166.
5. Edwards IR, Olsson S. WHO Programme - Global Monitoring. In: Pharmacovigilance, Mann RD, Andrews EB, Eds. John Wiley & Sons, Ltd, 2002: 169-182.
6. Edwards IR, Olsson S, Lindquist M, Hugman B. Global drug surveillance: The WHO Programme for international drug monitoring. Textbook of Pharmacoepidemiology. Editors: Strom BL, Kimmel SE, John Wiley & Sons, Ltd.: (2006). 117-136.
7. Olsson S, Meyboom RHB. Pharmacovigilance. Pharmaceutical toxicology. D. L. Mulder G. J., Pharmaceutical Press, (2006), ULLA postgraduate pharmacy series. xi: 229-241.
8. Speight TM, Holford NHG, editors. Avery's Drug Treatment. 4th edition. Auckland: Adis International Ltd, 1997.
9. Wiholm B-E, Olsson S, Moore N and Waller P. Spontaneous Reporting Systems Outside the US. In: Pharmacoepidemiology, Strom BL, Ed. Chichester, John Wiley & Sons Ltd, 2000: 175-192.

Дополнительная литература:

1. Астахова А.В., Брайцева Е.В. Определение степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) "лекарство-неблагоприятная побочная реакция". Классификация СД ПСС и методы определения //Безопасность лекарств, №1, 2001 г. С. 2-7.
2. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени. РМЖ. 2001; 9 (13–14).
3. Зборовский А.Б., Тюренков И.Н. Осложнения фармакотерапии. – М.: Медицина, 2003. – 544 с.
4. Змушко Е.И., Белозеров Е.С. Медикаментозные осложнения. – СПб: Питер, 2001. – 448 с.
5. Лепяхин В.К. Руководство Всемирной организации здравоохранения по выявлению и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства (памятка для медицинских и фармацевтических работников) // Безопасность лекарственных средств, 2005, №1, С. 2-6.
6. Михайлов И.Б., Маркова И.В. Медикаментозные осложнения и пути их устранения. – СПб.: Изд-во "ДИЛЯ", 2004. – 336 с.
7. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека / Под ред. А.В. Стефанова, Т.А. Бахтиаровой, В.Г. Варченко, В.И. Мальцева, А.П. Викторова. – Киев, 2003 г., 216 с.

8. Хазанов А.И., Румянцев О.Н., Калинин А.В., Скворцов С.В. и др. Особенности лекарственных и вирусно-лекарственных поражений печени. Клини. вестн. 2000; 1.
9. Edwards IR. Introduction: What are we doing in medicines safety? A perspective from the Uppsala Monitoring Centre. In: Meyler's Side Effects of Drugs, 14th ed, Dukes MNG and Aronson JK, Eds. Elsevier, 2000: xxvii.
10. Edwards IR. The accelerating need for pharmacovigilance. J R Coll Physicians Lond, 2000, 34(1): 48-51.
11. Edwards IR. Book Review - Medicines out of control? - Antidepressants and the conspiracy of goodwill. International Journal of Risk & Safety in Medicine, 2004, 16: 147-148.
12. Edwards IR. The management of adverse drug reactions: from diagnosis to signal. Thérapie, 2001, (56): 727-733.
13. Edwards IR. The WHO World Alliance for Patient Safety: a new challenge or an old one neglected? Drug Safety, 2005, 28(5): 379-86.
14. Edwards IR. What are the real lessons from Vioxx? Drug Safety, 2005, 28(8): 651-8.
15. Edwards IR. What is drug safety? Celebrating 20 years of the Drug Safety journal. Drug Saf, 2006, 29(6):461-5.
16. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. Lancet, 2000, 356(9237): 1255-9.
17. Flockhardt D, Division of Clinical Pharmacology, Indiana University, United States, CYP P450 Drug Interaction Table. (Accessed in 2004). Url: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>
18. Hugman B. The Erice declaration: the critical role of communication in drug safety. Drug Saf, 2006, 29(1): 91-3.
19. Hugman B, Edwards IR. The challenge of effectively communicating patient safety information. Expert Opin Drug Saf, 2006, Jul; 5(4):495-9.
20. Lindquist M. Data quality management in pharmacovigilance. Drug Safety, 2004, 27(12): 857-70.
21. Meyboom RH, Lindquist M and Egberts AC. An ABC of drug-related problems. Drug Safety, 2000, 22(6): 415-23.
22. Meyboom RHB. The Case for Good Pharmacovigilance Practice. Pharmacoepidemiology and Drug Safety, 2000, (9): 335-336.
23. Olsson S. Pharmacovigilance and the need for medical specialist participation. UEMS Compendium of Medical Specialists, 2001, 2001(2): 163-165.
24. Olsson S. The need for a generic form for spontaneous reporting of drug related problems. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2007, (1): 7-9.
25. Olsson S. The Need for Pharmacovigilance. In: Pharmacology and Therapeutics in the New Millennium, Gupta SK, Ed. Narosa Publishing House, 2001: 502-508.
26. Olsson S, Parthasarathi G. (2005). Adverse drug reactions. In: A textbook of clinical pharmacy practice, essential concepts and skills. Parthasarathi G, Nyfort-Hansen K, Nahata Milap C, Eds. Orient Longman Pvt Ltd: 85-102.
27. The Medicines Compendium, Datapharm Communications Ltd. Electronic Medicine Compendium. Electronic version. (Accessed in May 2005). Url: <http://www.medicines.org.uk/>
28. van Grootheest K, Olsson S et al. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. Pharmacoepidemiology Drug Safety, 2004, 13(7): 457-64.

Неделя 1: Лекция(2 ч). Общие вопросы безопасности лекарств. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств (фармаконадзор).



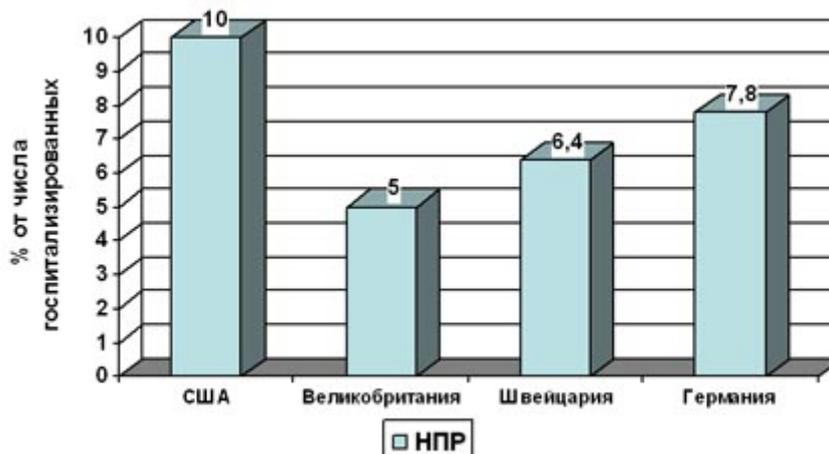
**Безопасность больных – это не только
глобальная проблема, это важная
составная часть национальной
безопасности страны**

В лекции необходимо дать определение неблагоприятной побочной реакции (НПР) на лекарственное средство (ЛС) и подчеркнуть актуальность проблемы изучения НПР.

- НПР в США занимают 4-6 место в структуре летальности среди стационарных больных
- Доля госпитализаций, связанных с развитием НПР, в странах Европы и Северной Америки колеблется в пределах от 10 до 35 %.

Частота развития НПР во время лечения в стационаре

(Schoenemann J. et al. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1998, 123 (15), 448-452):





Следует обратить внимание на то, что по определению ВОЗ, фармаконадзор представляет собой науку и отрасль практической деятельности, которые связаны с выявлением, анализом, оценкой и профилактикой неблагоприятных последствий фармакотерапии или любой другой проблемы, связанной с медицинским вмешательством.

Согласно определению ВОЗ

Фармаконадзор – это наука и деятельность, направленная на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и/или любых других возможных проблем, связанных с лекарственными средствами»

В настоящее время фармаконадзор включает мониторинг безопасности лекарственных трав, биологически активных добавок и вакцин.

Затем следует осветить историю становления фармаконадзора и ставший классическим пример НПР с талидомидом, который в 60-х годах способствовал созданию в разных странах контрольных органов, ответственных за безопасность лекарств на национальном уровне.

Неблагоприятная побочная реакция на ЛС: случай с талидомидом

Талидомид был введен в клиническую практику в 1957 году. Препарат назначали без ограничений в качестве якобы безвредного средства снотворного, седативного и противорвотного средства. Довольно скоро прием препарата стали связывать с формированием врожденных дефектов конечностей у новорожденных, матери которых принимали это ЛС во время беременности. С 1965 году в большинстве

стран показания к применению талидомида были ограничены лечением лепры. Однако в последние годы талидомид, обладающий иммунодепрессивными свойствами, стали применять для лечения ряда тяжелых, резистентных к стандартному лечению заболеваний, преимущественно онкологических. Прием препарата допускается только под строгим наблюдением врача и после консультации со специалистами. Несмотря на эти предосторожности, с 1969 по 1995 год в ходе совместного латиноамериканского исследования по изучению врожденных пороков обнаружены 34 случая эмбриопатии, вызванной талидомидом, в эндемичных по лепре районах Южной Америки.

Трагические последствия применения талидомида свидетельствуют о чрезвычайной важности эффективных систем мониторинга ЛС.

Цели фармаконадзора

- повышение уровня медико-санитарной помощи;
- усиление мер безопасности при использовании ЛС;
- оценка соотношения польза/риск при выборе ЛС, поощрение рационального использования ЛС;
- информационно-образовательная деятельность в области безопасности ЛС.

Партнеры в сфере фармаконадзора. Управление рисками, связанными с использованием ЛС, предполагает необходимость тесного и эффективного сотрудничества ключевых партнеров в области фармаконадзора. При этом трудности такого сотрудничества, как правило, включают отсутствие необходимых ресурсов, политической поддержки и, особенно, научно-технической базы. Устранение этих проблем является необходимой предпосылкой для развития научных и практических принципов системы фармаконадзора.

Ключевые партнеры

- Правительство
- Промышленность
- Лечебные учреждения
- Медицинские и фармацевтические ассоциации
- Информационные центры ядохимикатов и ЛС
- Специалисты-медики
- Пациенты
- Потребители
- СМИ
- Всемирная организация здравоохранения

Фармаконадзор на практике: случай с церивастатином

Церивастатин был введен в клиническую практику в качестве гиполипидемического средства, в 1997 году. К 2000 году в Центр ВОЗ по международному мониторингу ЛС в Уппсале (Швеция) поступила информация о 549 случаях рабдомиолиза (острого некроза скелетных мышц), связанного с применением церивастатина. Впоследствии было распространено предупреждение о том, что церивастатин вызывает миопатию и рабдомиолиз. В ноябре 1999 года в Соединенных Штатах Америки и в марте 2000 года в Канаде изменена инструкция по медицинскому применению препарата, в нее было включено противопоказание – совместное использование церивастатина и гиполипидемического средства из группы фибратов гемфиброзила. Аналогичные меры приняты в Австралии в феврале 2001 года, где было распространено предостережение о возможности развития рабдомиолиза при приеме препаратов из группы статинов. В июне 2001 года приняты меры регулирования в масштабе всей Европы с указанием противопоказаний в отношении комбинированного применения церивастатина и гемфиброзила. 8 августа того же года компания-производитель церивастатина изъяла из продажи это ЛС.

Малярия: пример фармаконадзора в сфере общественного здравоохранения

В связи с повышением резистентности к существующим противомаларийным ЛС, в некоторых странах стали использовать комбинации производных артемизинина в качестве ЛС первого и второго ряда для лечения малярии. Применение комбинаций артемизинина (АСТ) открывает возможность для своевременного введения в действие систем фармаконадзора в тех странах, в которых не было до настоящего времени систем мониторинга безопасности ЛС. В 2003 году представители пяти африканских стран были обучены базовым методам мониторинга безопасности ЛС, чтобы ввести в практику общей системы фармаконадзора при новых видах лечения с помощью противомаларийных средств. С тех пор эти страны добились определенных результатов в мониторинге использования противомаларийных средств. Несмотря на более чем 40-летнюю историю, фармаконадзор продолжает оставаться динамичной клинической и научной отраслью знаний. Он играет жизненно важную роль в решении задач, возникающих в результате постоянного увеличения ассортимента ЛС, которые обладают неизбежным и иногда непредсказуемым потенциалом нанесения вреда здоровью пациента. В случае неблагоприятных последствий применения ЛС и токсических реакций, неизвестных ранее, необходимо информировать регулирующие органы. В РФ сообщения о НПР следует направлять в Федеральный или региональные центры мониторинга безопасности ЛС. Для всех ЛС имеется определенный компромисс между пользой, которую они приносят, и потенциальным риском, который можно свести до минимума путем рационального использования высококачественных, безопасных и эффективных препаратов. Соотношение польза/риск ЛС оценивается службами контроля безопасности лекарств (фармаконадзор) на основании результатов анализа и систематизации сообщений о НПР, поступающих из разных источников (клинические и фармакоэпидемиологические исследования, спонтанные сообщения специалистов здравоохранения др).

Такой подход позволит:

- содействовать улучшению общественного здравоохранения и укрепить чувство доверия пациентов к назначенным ЛС, а это повысит кредит доверия к медико-санитарному обслуживанию в целом;
- ограничить риски, связанные с применением ЛС;
- предоставлять регулирующим органам информацию, необходимую для изменения рекомендаций по использованию ЛС;
- доводить до сведения практических врачей современные данные об эффективности и безопасности ЛС.

Литература:

Обязательная:

1. Астахова, А.В., Лепяхин В.К. "Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств". Руководство по фармаконадзору, Москва, 2004 г. , 199 с.
2. Edwards IR, Biriell C. WHO Programme - Global Monitoring. Pharmacovigilance. Editors: Mann RD, Andrews EB, John Wiley & Sons, Ltd, 2007: 151-166.
3. Edwards IR, Olsson S. WHO Programme - Global Monitoring. In: Pharmacovigilance, Mann RD, Andrews EB, Eds. John Wiley & Sons, Ltd, 2002: 169-182.
4. Edwards IR, Olsson S, Lindquist M, Hugman B. Global drug surveillance: The WHO Programme for international drug monitoring. Textbook of Pharmacoepidemiology. Editors: Strom BL, Kimmel SE, John Wiley & Sons, Ltd.: (2006). 117-136.
5. Olsson S, Meyboom RHB. Pharmacovigilance. Pharmaceutical toxicology. D. L. Mulder G. J., Pharmaceutical Press, (2006), ULLA postgraduate pharmacy series. xi: 229-241.

Дополнительная:

1. "Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека" Под ред. А.В. Стефанова, Т.А. Бахтиаровой, В.Г. Варченко, В.И. Мальцева, А.П. Викторова, Киев, 2003г., 216 стр.
2. Лепяхин В.К. Руководство Всемирной организации здравоохранения по выявлению и регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства (памятка для медицинских и фармацевтических работников) // Безопасность лекарственных средств, 2005, №1, С. 2-6.
3. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека / Под ред. А.В. Стефанова, Т.А. Бахтиаровой, В.Г. Варченко, В.И. Мальцева, А.П. Викторова. – Киев, 2003 г., 216 с.
4. Edwards IR. The accelerating need for pharmacovigilance. J R Coll Physicians Lond, 2000, 34(1): 48-51.
5. Edwards IR. Introduction: What are we doing in medicines safety? A perspective from the Uppsala Monitoring Centre. In: Meyler's Side Effects of Drugs, 14th ed, Dukes MNG and Aronson JK, Eds. Elsevier, 2000: xxvii.
6. Edwards IR. The WHO World Alliance for Patient Safety: a new challenge or an old one neglected? Drug Safety, 2005, 28(5): 379-86.

Семинар: (3 ч.) Общие вопросы безопасности лекарств. Основные этапы исследования безопасности лекарств.

Вопросы к семинару:

1. Доклинические (экспериментальные) исследования: возможности и ограничения.
2. Клинические испытания – первые представления о безопасности нового препарата для человека.
3. Изучение безопасности лекарств после их внедрения в широкую медицинскую практику.

На семинарском занятии следует рассмотреть основные этапы исследования безопасности ЛС, а именно: 1 – доклинические (экспериментальные) исследования, 2 – клинические исследования, 3 – послерегистрационные исследования. Необходимо отметить их важность и необходимость для решения вопроса о возможности продолжения исследования нового препарата и его применения в медицинской практике.

Доклинические исследования лекарственных средств включают в себя химические, физические, биологические, микробиологические, фармакологические, токсикологические и другие экспериментальные исследования с целью получения научными методами оценок и доказательств эффективности и безопасности лекарственных средств. Доклинические исследования лекарственных средств на животных проводятся в соответствии с международными правилами надлежащей лабораторной практики (GLP). Данные о безопасности препарата, полученные в доклинических исследованиях, позволяют рекомендовать его дальнейшее изучение о людей или прекратить его.

Клинические исследования: I фаза

- Первые исследования у человека
- Обычно проводятся на здоровых добровольцах
- Участвуют 20-80 человек
- Главная цель – установить переносимость нового лекарственного препарата и, по возможности, наличие терапевтического эффекта

Клинические исследования: II фаза

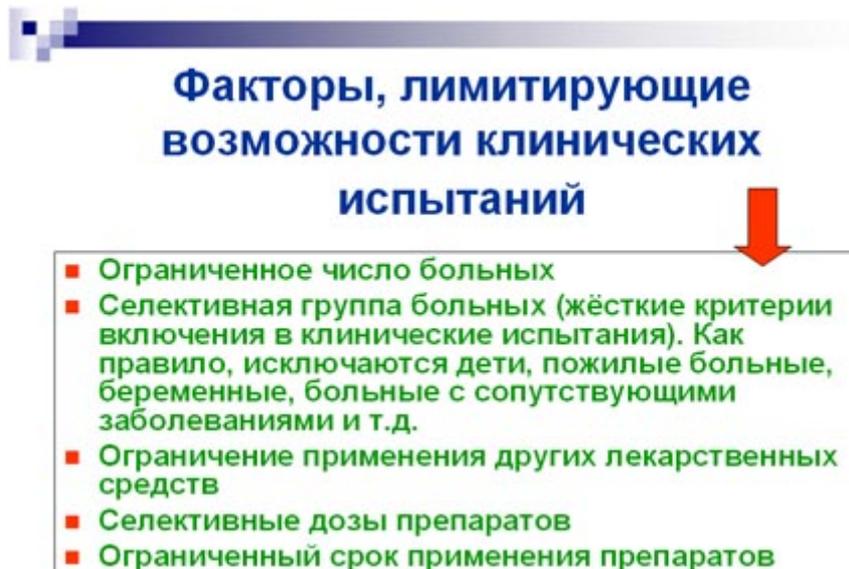
- Первые контролируемые исследования у небольшого количества пациентов
- Включается 100-200-400 больных
- Главная цель – установить эффективность и переносимость нового лекарственного препарата по сравнению с контролем при определенной патологии
- Подтверждается, что препарат имеет терапевтический эффект при определенной патологии
- Проводится подбор эффективной дозы
- Проводится подбор кратности введения
- Выявляются частые побочные эффекты

Клинические исследования: III фаза

- Многоцентровые большие исследования у различных популяций больных
- Включают 1000-3000 больных
- Главная цель – получение дополнительных данных о безопасности и эффективности нового лекарственного препарата в условиях максимально приближенных к обычной медицинской практике

Клинические исследования: IV фаза

- Проводятся после регистрации препарата
- Главная цель - расширение знаний о терапевтическом действии препарата.
- Изучение различных лекарственных форм, доз, режимов и длительности лечения.
- Новые группы пациентов (возраст, расы и др.).
- Выявление редких побочных реакций и факторов риска их развития.
- Продолжение изучения лекарственного взаимодействия.
- Изучение влияния препарата на уровень смертности.



Число получающих препарат пациентов, которых необходимо включить в исследование для выявления побочных реакций

Ожидаемая частота побочного эффекта	1 случай	2 случая	3 случая
1:100	300	480	650
1:200	600	960	1300
1:1000	3000	4800	6500
1:2000	6000	9600	13000
1:3000	30000	48000	65000

По вопросу "Изучение безопасности лекарств после их внедрения в широкую медицинскую практику" рекомендуется обозначить масштаб проблемы.

По вопросу "Изучение безопасности лекарств после их внедрения в широкую медицинскую практику" рекомендуется обозначить масштаб проблемы. Указать, что проведенные за последние годы фармакоэпидемиологические исследования показали, что проблема осложнений лекарственной терапии гораздо более серьезна, чем предполагали ранее., В 1998 г. в США было показано, что ежегодно от НПР на лекарства погибает более 100 тысяч человек. и что НПР занимают 4-6-е место среди основных причин внутригоспитальной смертности. Побочные реакции как основная причина госпитализации составляют в США 6-7%, в Норвегии 11,5%, во Франции 13%, в Великобритании 16%.



Лекарственные осложнения стали не только серьезной медицинской и социальной, но также и большой экономической проблемой. Затраты, связанные с ними, в некоторых странах составляют до 15—20% бюджета здравоохранения.

Можно повторно сделать сноску на таблицу, где указывается количество пациентов, необходимое для достоверного выявления редкой НПР.

Количество пациентов, которое требуется для выявления побочных реакций

Ожидаемая частота побочного эффекта	1 случай	2 случая	3 случая
1:100	300	480	650
1:200	600	960	1300
1:1000	3000	4800	6500
1:2000	6000	9600	13000
1:3000	30000	48000	65000

В результате обсуждения подчеркиваем, что мониторинг безопасности ЛС, должен быть неотъемлемой частью клинической практики. Качество медицинской помощи в значительной мере зависит от степени информирования клиницистов о принципах фармаконадзора. Повышению эффективности медицинской помощи, оказываемой пациентам, способствуют образование и подготовка специалистов-медиков по вопросам безопасности ЛС, обмен информацией между национальными центрами фармаконадзора, координация таких взаимодействий и соответствие клинического опыта в сфере безопасности ЛС политике в области научных исследований и здравоохранения. Регулярный поток информации и обмен данными, производимый таким образом, означает, что национальные программы фармаконадзора имеют идеальную возможность для выявления пробелов в нашем понимании механизмов развития болезней, вызванных ЛС.

Надлежащая работа фармаконадзора позволяет регулировать рынок ЛС. Пример: отзыв ЛС с фармацевтических рынков США и Великобритании (Clarke A. et al. Drug Safety 2006; 29 (2): 175-181).

Отзыв ЛС с фармацевтических рынков США и Великобритании (Clarke A. et al. Drug Safety 2006; 29 (2): 175-181).

В период с 1972 по 1994 гг 22 новых ЛС (4%) из 583 отозвано с рынка по соображениям безопасности:

- Пумактант – увеличивал смертность (UK 2000)
- Фенилпропаноламин – риск развития геморрагических инсультов (US 2000)
- Троглитазон – гепатотоксичность (US 2000)
- Дроперидол – удлинение интервала QT, желудочковые аритмии, внезапная смерть (UK 2001)
- Рапакурониум бромид – бронхоспазм (US 2001)

В США в 50% случаев препараты были изъяты из употребления из-за **неблагоприятных побочных реакций** (НПР) в среднем через 2 года после начала их применения.

Во Франции препараты изымались после их внедрения в медицинскую практику в среднем через 4-5 лет.

*Lasser K.E. et al. JAMA 2002, 287,2215
Olivier P. and Montastruc J.L. Pharmacoepidemiology and drug safety 2006,15,808-812*

XIV Конгресс «Человек и лекарство», 2007

Литература:

1. Указана в списке литературы к лекции, неделя 1.

Неделя 2: Лекция(2 ч). Организация систем контроля безопасности лекарств (фармаконадзора) в разных странах.

1. Административная и правовая информация, относящаяся к лекарственным препаратам.
2. Основные положения системы безопасности лекарственных средств. Национальные и международные законодательные и нормативные акты.
3. Основные принципы организации систем контроля безопасности лекарств, включая программу ВОЗ по международному мониторингу лекарств.
4. Правила Европейского союза (ЕС) в отношении фармаконадзора за лекарственными препаратами.
5. Организация и состояние фармаконадзора в РФ.

Литература указана в лекции, неделя 1.

**В 2000 году
каждый десятый пациент
европейских больниц
пострадал от
нежелательных эффектов
лечения**

*Рабочая группа по качеству медицинской помощи
«Больницы Европы»*

**Национальная служба
здравоохранения Великобритании
провела более 30 исследований
в связи с катастрофическими
последствиями оказания
медицинской помощи.**

**Во всех случаях были выявлены
системные недостатки в
организации медицинской помощи**

Brit. Med. J., 2002, 325: 895

В лекции следует отметить, что примером эффективного мониторинга НПР является организация службы фармаконадзора в странах Европейского союза (ЕС), где имеются общие административные органы, которые позволяют на общеевропейском уровне принимать решения по вопросам, представляющим взаимный интерес. Приведение в соответствие (гармонизация) европейского фармацевтического законодательства было завершено в 1992 г. До 1994 г. свидетельства о регистрации ЛС в каждом из государств ЕС выдавались национальными регистрационными органами. Однако в 1995 г., в соответствии с европейским законодательством, была внедрена процедура, известная под названием "Централизованной процедуры" (Centralized Procedure), позволяющая для определенных ЛС иметь единое регистрационное свидетельство, действительное во всем ЕС. Была разработана и вторая процедура, так называемая "Процедура взаимного признания" (Mutual Recognition Procedure), согласно которой страны-члены ЕС могут признавать свидетельства о регистрации ЛС, выданные в любой из них. Функции и ответственность каждой из сторон: стран-членов ЕС, Еврокомиссии, Европейского агентства по изучению лекарственных препаратов и владельцев свидетельств на регистрацию препаратов, участвующих в наблюдении за фармакологической безопасностью, установлены законодательно Директивой ЕС 2001/83 и

нормативным актом 2309/93 с последующими поправками и инструкциями, представленными в томе IX правовых актов по применению лекарственных препаратов у человека и животных в ЕС.

В соответствии с фармацевтическим законодательством ЕС, также был создан обязательный арбитражный механизм Сообщества, известный как "Обращения" (Referrals). Этот механизм может быть активизирован на основании ряда статей закона. Например, статья 29 предусматривает такую возможность в случае, если одна из стран считает, что выдача свидетельства о регистрации лекарственного средства может быть сопряжена с риском для общественного здоровья. Согласно статье 31, страны-члены ЕС или Еврокомиссия, или сторона, подавшая (или получившая) заявку на регистрацию (или в особых случаях, затрагивающих интересы Сообщества), могут направить вопрос на изучение в соответствующие регуляторные органы ЕС.

Общепризнанные достижения европейской системы фармаконадзора выражаются в качественной оценке пользы и риска, в согласованных действиях официальных инстанций посредством "обращений" и взаимодействия между регистрационными органами, в возможности с помощью единой информационной "Европейской системы наблюдения за фармакологической безопасностью" (Eudravigilance) управлять данными по НПР в масштабах ЕС. Страны-члены ЕС занимаются локальным сбором данных, реагируют на запросы своих национальных органов фармаконадзора, обеспечивают обратную связь с местной общественностью и осуществляют мероприятия по минимизации конкретных рисков с учетом специфических особенностей своей страны.

Одной из лучших национальных систем фармаконадзора в Европе и в мире обладает Великобритания – страна, в которой механизмы контроля были впервые определены законодательно еще в 1968 г. - "Законом о лекарствах" (Medicine Act, 1968). Но даже до вступления этого закона в силу было официально признано, что "ни один фармакологически эффективный препарат не может быть совершенно лишен риска (вызывать НПР) и что не все риски могут быть распознаны до выхода препарата на рынок" ("no drug which is pharmacologically effective is entirely without hazard and not all hazards can be known before a drug is marketed").

Одним из наиболее эффективных методов постмаркетингового выявления НПР является система спонтанных сообщений, позволяющая всем работникам здравоохранения сообщать о подозреваемых НПР. В Великобритании эта система была создана в 1964 г. и получила название "Схемы "Желтой карты" (Yellow Card Scheme). "Желтая карта" - это специальная форма-извещение ярко-желтого цвета, которую предлагается заполнить и отправить (бесплатно!) по почте (или заполнить электронную версию и отправить по электронной почте) в случае подозрения на НПР в национальное Агентство по контролю за лекарствами и продуктами здравоохранения (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency). К числу лиц, которым предлагается направлять сообщения, относятся врачи, исследователи, фармацевты, медицинские сестры, а также (правда, с недавних пор) и пациенты, для которых разработана специальная форма карты. Метод спонтанных сообщений об НПР является основным в работе служб фармаконадзора во всех странах мира. Главным принципом данного метода является добровольное или законодательно оговоренное информирование соответствующих регуляторных органов о выявленных НПР. Сообщения могут быть анонимными и ни в коем случае не могут стать основанием для профессионального разбирательства или преследования врача (даже если из сообщения следует, что НПР возникла в результате врачебной ошибки).

Основным преимуществом системы спонтанных сообщений является возможность зарегистрировать очень редкие или неожиданные НПР, т.к. препарат в течение длительного времени применяется в очень большой популяции. Например, поражение клапанов сердца при приеме фенфлурамина было зарегистрировано через 24 года после появления препарата на рынке, в основном благодаря учащению его применения в качестве средства, вызывающего анорексию. Система спонтанных сообщений позволила выявить такие важные НПР, как увеит при приеме метипранолола, патология полей зрения при применении вигабатрина и удлинение интервала QT при приеме цизаприда. Основным недостатком системы спонтанных сообщений является, как ни странно, зависимость ее эффективности от работников сферы здравоохранения, поскольку они сообщают далеко не обо всех НПР. Даже в

Великобритании (а также и в других странах с хорошо отлаженной системой фармаконадзора - Австралии, Новой Зеландии, Швеции, Канаде) сообщается не более чем о 10% НПР от их общего числа. Причинами служат дефицит времени у врачей, недостаточное знание системы и трудности в установлении причинно-следственной связи между реакцией и приемом лекарственного средства.

“Минусом” системы спонтанных сообщений является также отсутствие данных о точном количестве пациентов, принимающих препарат, поэтому большое значение имеет проведение постмаркетинговых когортных исследований. Такая система мониторинга существует в Великобритании и осуществляется независимой Службой по изучению безопасности лекарств (Drug Safety Research Unit (DSRU)). Целью мониторинга является идентификация всех пациентов, получающих определенный препарат по назначению британских врачей общей практики. DSRU была образована в 1980 г. “на базе” Портсмутского университета. Ее основателем является профессор William Inman, который разработал метод, известный как Prescription Event Monitoring (метод, основанный на учете выписанных рецептов), позволяющий активно отслеживать безопасность назначаемых лекарств. В Великобритании информация о каждом выписанном и реализованном рецепте фиксируется, а сведения о назначениях с сохранением конфиденциальности направляются в DSRU, откуда врачу, выписавшему лекарство, посылают предложение о сотрудничестве, т.е. просьбу сообщать о любых явлениях, развившихся у пациента, принимающего изучаемый препарат приблизительно за 6 месяцев. Врачи сообщают об НПР, заполняя “Зеленую карту” (специально разработанную для исследуемого лекарственного препарата форму-извещение зеленого цвета). Преимуществом данного метода является то, что сообщающий врач может и не подозревать о связи между клиническим явлением и препаратом. Кроме того, врачам общей практики регулярно напоминают о необходимости информирования DSRU, что приводит к увеличению числа сообщений. Так отслеживаются до 60% от всех НПР. Кроме того, поскольку метод позволяет оценить общее число лиц, получающих препарат, становится возможным установить частоту возникновения НПР. Основным ограничением системы “Зеленых карт” считается недостаточность данных о выполнении назначений врача.

Таким образом, система спонтанных сообщений и система активного мониторинга нежелательных реакций являются важными инструментами выработки гипотез, методами начального выявления связи между приемом лекарственного средства и НПР. Для подтверждения таких гипотез или отказа от них необходимо проведение дополнительных эпидемиологических исследований. Рекомендации по проведению таких постмаркетинговых наблюдений были разработаны в Великобритании, подверглись пересмотру в 1993 г. и были включены в IX том правил, регулирующих обращение лекарственных средств, предназначенных к применению у человека и животных в ЕС. Эти рекомендации относятся к исследованиям, которые полностью или частично спонсируются фармацевтической промышленностью и оценивают безопасность препаратов, уже прошедших регистрацию. Постмаркетинговые исследования могут иметь разный дизайн, включая обсервационные когортные исследования или исследования типа “случай-контроль”. В пострегистрационных исследованиях безопасности могут быть проверены конкретные гипотезы, оценен риск или проведено активное наблюдение в повседневных условиях применения лекарственных средств. Вообще, крупные фармацевтические компании в современных условиях являются обязательными и активными участниками процесса мониторинга безопасности выпускаемых ими лекарственных препаратов. Фармацевтическая компания обязана предоставлять в регулирующие органы периодически обновляемые отчеты по безопасности (Periodic Safety Update Reports - PSURs) “своих” препаратов. PSUR является одним из важнейших инструментов фармаконадзора. Информация по безопасности, содержащаяся в PSURs, поступает из разных источников. Это могут быть случаи спонтанных добровольных сообщений из разных стран, данные клинических испытаний и литературы, другие источники. В Европе официальные инстанции рассматривают PSURs как важный инструмент обобщения и анализа данных по безопасности лекарственных средств. Особое место в PSURs уделяется серьезным НПР, а также реакциям, не относящимся к таковым, но не указанным в инструкциях по применению лекарственных средств. Анализ всех клинических и доклинических данных из всех значимых источников дает возможность проводить суммарную оценку безопасности препарата. Однако и PSURs имеют недостатки, поскольку

представляют только точку зрения собственника регистрационного свидетельства, так что официальным инстанциям рекомендуется проводить дополнительную оценку этих отчетов.

Таким образом, работа по фармаконадзору в Великобритании ведется с середины 1960-х гг., и к настоящему времени английская служба фармаконадзора представляет собой мощный, хорошо отлаженный механизм. Немалая заслуга в этом принадлежит действующей в стране системе подготовки медицинских и фармацевтических специалистов для работы в органах фармаконадзора. Наряду с государственными образовательными учреждениями, образовательные функции выполняет DSRU, о которой упоминалось выше и которая успешно сочетает научную деятельность с преподаванием. Штатное расписание DSRU включает около 30 человек. Кроме того, DSRU привлекает ведущих специалистов по фармаконадзору, юристов, сотрудников страховых компаний к работе в семинарах и симпозиумах, проводимых для различных целевых аудиторий. Высокий уровень обучения обеспечивается также связью с медицинскими и фармацевтическими университетами, имеющими большой опыт методической и преподавательской работы. Кроме того, к преподаванию привлекаются и представители фарминдустрии (ведущие специалисты GSK и других лидеров фармацевтического рынка), что обогащает образовательный процесс знанием нужд индустрии и международного рынка фармпрепаратов.

Литература:

1. Указана в списке литературы к лекции, неделя 1.

Семинар: (3 ч.). Организация систем фармаконадзора.

1. Организация систем контроля безопасности лекарств (фармаконадзора) в разных странах.
2. Международное сотрудничество в области контроля безопасности лекарственных средств. Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС.
3. Контроль безопасности лекарств в России.
4. Основные задачи фармаконадзора.

На семинаре желательно закрепить информацию, полученную на лекции по вопросу организации систем контроля безопасности лекарств (фармаконадзора) в разных странах, провести аналитическую оценку их эффективности.

Top 10 countries

Country	# Reports
USA	953,919
UK	116,105
Canada	65,103
Germany	63,532
Australia	59,499
Thailand	55,560
Netherland	44,676
Spain	39,441
France	39,256
New Zealand	17,380

Data from 2000 - 2005

Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС была принята в 1968 году, в форме опытного проекта в десяти странах со сложившимися национальными системами отчетности о НПР. Впоследствии программа существенно расширилась за счет создания национальных центров фармаконадзора по регистрации НПР в ряде стран. В настоящее время в этой программе принимают участие 86 стран, работу которых координирует ВОЗ. Центр сотрудничества ВОЗ анализирует сообщения, содержащиеся в базе данных НПР с целью:

- идентификации на раннем этапе предупреждающих сигналов о серьезных НПР на ЛС;
- оценки опасности;
- проведения исследовательской работы по изучению механизмов действия ЛС, разработке более безопасных и эффективных препаратов.

ВОЗ играет важную роль в предоставлении экспертных заключений по всем вопросам, имеющим отношение к безопасности. Успешное осуществление Программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС полностью зависит от вклада национальных центров фармаконадзора. Эти центры, накапливая опыт, играют конструктивную роль в постоянном развитии программы ВОЗ и фармаконадзора в целом. В идеале в каждой стране должен быть национальный центр фармаконадзора.

Присоединение России к Международной программе ВОЗ по мониторингу лекарств имеет большое практическое значение, так как появляется возможность своевременного получения информации из Центра ВОЗ:

- ❑ о побочных реакциях на лекарственные средства,
- ❑ о мерах профилактики и лечения лекарственных осложнений,
- ❑ об административных мерах по ограничению и/или запрещению применения лекарственных средств в разных странах.

В Российской Федерации государственную функцию по организации проведения экспертизы качества, эффективности и **безопасности ЛС** выполняет
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития
(Росздравнадзор)

Общая схема системы фармаконадзора в РФ





**26 октября 2007 г.
Росздравнадзор
создал
Федеральный Центр
мониторинга безопасности ЛС
(ФЦМБЛС)
на базе ФГУ «Научный центр экспертизы
средств медицинского применения»**



Деятельность ФЦМБЛС Росздравнадзора

Осуществляется практическая и научно-методическая работа с целью совершенствования выявления, оценки и профилактики нежелательных последствий применения лекарственных средств

Первые результаты работы ФЦМБЛС

Период	Сообщения, поступившие за период 1997-2007 гг. (10 лет)		Сообщения, поступившие за I квартал 2008 г.	
	Всего	В пересчете на 1 год	Всего	Ожидаемое число сообщений за 2008 год
Число сообщений от зарубежных фирм	6 636	≈ 660	15 550	≈ 62 200
Число сообщений от отечественных медработников	1 246	≈ 125	190	≈ 760

В.К.Лозкин, Санкт-Петербург, 2008, май

Актуальным является решение Росздравнадзора о создании современной системы фармаконадзора в России, в которой наряду с Федеральным будут функционировать региональные центры мониторинга безопасности лекарств.

29 января 2008 года Росздравнадзор направил письмо руководителям здравоохранения всех субъектов РФ со следующими рекомендациями :

- ✓ *Организовать в субъектах РФ региональные центры мониторинга безопасности лекарств, определив ответственные учреждения и/или подразделения по проблемам изучения НПР на ЛС*
- ✓ *Привлечь к организации работы по выявлению и регистрации НПР главных специалистов, центры и кафедры клинической фармакологии ВУЗов, а также клинических фармакологов ЛПУ*
- ✓ *Обеспечить контроль за своевременным представлением информации о НПР в региональные и федеральный центры МБЛС*

Для развития фармаконадзора в России срочно необходимо:

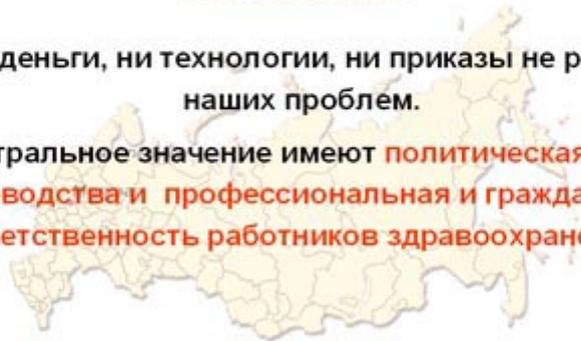
- активизация российских медицинских работников по сбору информации о неблагоприятных побочных реакциях на лекарственные средства,
- повышение ответственности производителей (особенно отечественных) за мониторинг безопасности лекарственных средств;

До слушателей необходимо довести основную идею курса:

Безопасность больных – это не только вопрос денег и не только вопрос технологий

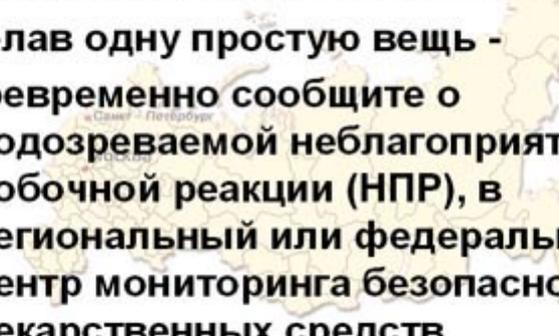
Ни деньги, ни технологии, ни приказы не решат наших проблем.

Центральное значение имеют **политическая воля руководства и профессиональная и гражданская ответственность работников здравоохранения.**



A map of Russia is shown in the background, with major cities like Samara, St. Petersburg, and Moscow labeled. Overlaid on the map is the following text in red:

**Безопасность больных – это не только
глобальная проблема, это важная
составная часть национальной
безопасности страны**

A map of Russia is shown in the background, with major cities like Samara and St. Petersburg labeled. Overlaid on the map is the following text in black:

**Вы можете облегчить страдания и
спасти жизнь тысячам пациентов,
сделав одну простую вещь -
своевременно сообщите о
подозреваемой неблагоприятной
побочной реакции (НПР), в
региональный или федеральный
центр мониторинга безопасности
лекарственных средств.**

Неделя 3: Лекция (2 ч.) Медицинские ошибки

Факторы, влияющие на безопасность больных

- ❑ Неблагоприятные побочные явления (НПЯ) на лекарства и их сочетания
- ❑ Медицинские ошибки
- ❑ Некачественная, фальсифицированная и бракованная продукция
- ❑ Риск, связанный с использованием медицинской техники
- ❑ Скрытые недостатки системы здравоохранения, включая ее организацию

Литература:

1. Астахова А.В., Лепехин В.К., Брайцева Е.В. Методы выявления НПР лекарств, "Безопасность лекарств". – 2000. – № 2.
2. Астахова А.В., Лепехин В.К., Чельцов В.В. Мониторинг лекарственных средств в России // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. – 2003. – 1.
3. Бабаян Э.А. Некоторые аспекты побочного действия лекарств // "Побочное действие лекарств", М., 1976. - Вып. 6. – С. 7-10.
4. Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. – М., 2003.
5. Приказ Минздрава СССР № 333 от 12.10.1973.
6. Приказ министерства здравоохранения и социального развития «О создании Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств» №3439/ПР-07 от 26 октября 2007 г.
7. Приказ Минздрава РФ № 131 от 5 мая 1997 г.
8. Топорков А.А. Государственное регулирование рынка лекарственных средств. В кн.: "Здравоохранение и фармацевтический рынок России". – СПб., 2003.
9. Amos H.E. Immunological aspects of practolol toxicity. Int. J. Immunopharmac. 1979, 1, 9.
10. Adams K, Corrigan J.M. Priority areas for national action: transforming health care quality. Washington, D.C.: National Academy Press; 2002.
11. Agency for Healthcare Research and Quality. 20 tips to help prevent medical errors. Patient Fact Sheet. AHRQ Publication No. 00-PO38. Rockville, MD: AHRQ, February 2000; available online at www.ahrq.gov/consumer/20tips.htm.
12. Agency for Healthcare Research and Quality. Medical errors: The scope of the problem. Fact sheet, Publication No. AHRQ 00-P037. Rockville, MD: AHRQ, February 2000; available online at www.ahrq.gov/qual/errback.htm.
13. Agency for Healthcare Research and Quality. Reducing errors in health care. Translating research into practice. AHRQ Publication No. 00-PO58. Rockville, MD: AHRQ, April 2000; available online at www.ahrq.gov/research/errors.htm.
14. Agency for Healthcare Research and Quality. Statement on medical errors. John M. Eisenberg, M.D., Director, Agency for Healthcare Research and Quality, before the Senate Appropriations Subcommittee on Labor, Health and Human Services, and Education, December 13, 1999, Washington. Rockville, MD: AHRQ, 1999; www.ahrq.gov/news/stat1213.htm.

15. American Pharmaceutical Association. Medication Errors. Washington, DC: American Pharmaceutical Association; 1999.
16. *Ampf A., Westbrook J.I.* Measuring nurses' time in medication related tasks prior to the implementation of an electronic medication management system. *Stud Health Technol Inform.* 2007;130:157-67.
17. *Anselmi M.L., et al.* Errors in the administration of intravenous medication in Brazilian hospitals. *J Clin Nurs.* 2007 Oct;16(10):1839-47
18. *Bates D., Gawande A.* Improving Safety with Information Technology. *nejm* 2003 Volume 348:2526-2534. <http://content.nejm.org/cgi/content-tweek/full/348/25/2485-d>
19. *Bates D.W., Cullen D.J., Laird N., et al.* Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: implications for prevention. ADE Prevention Study Group. *JAMA.* 1995;274 :29 –34.
20. *Bates D.W., et al.* The impact of computerized physician order entry on medication error prevention. *J Am Med Inform Assoc.* 1999;6:313 –21.
21. *Begaud B., Evreux J.C., Jouglard J., Lagier G.* Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). Actualization of the method used in France. *Therapie.* 1985; 40: 111-18.
22. *Bobb A., Gleason K., Husch M., Feinglass J., Yarnold P.R., Noskin G.A.* The epidemiology of prescribing errors: the potential impact of computerized prescriber order entry. *Arch Intern Med.* 2004; 164 : 785 –792
23. *Bond C.A., et al.* Medication Errors in United States Hospitals. *Pharmacotherapy* 2001;21:1023-36.
24. *Bond C.A., Raehl C.L.* 2006 national clinical pharmacy services survey: clinical pharmacy services, collaborative drug management, medication errors, and pharmacy technology. *Pharmacotherapy.* 2008 Jan;28(1):1-13.
25. *Brennan T.A., et al.* Incidence of adverse events and negligence in hospitalized patients. *N Engl J Med* 1991; 324: 370-6.
26. *Brown C.A., et al.* Improving Patient Safety through Information Technology. *Perspect Health Inf Manag.* 2005 Sep 27;2:5.
27. Committee on Quality of Health Care in America, Institute of Medicine. To err is human. Building a safer health system. *Kohn L.T., Corrigan J.M., Donaldson M.S., eds.* Washington: National Academy Press, 1999.
28. *Conroy S, et al.* Interventions to reduce dosing errors in children: a systematic review of the literature. *Drug Saf.* 2007;30(12):1111-25.
29. *Coombes ID, et al.* Why do interns make prescribing errors? A qualitative study. *Med J Aust.* 2008 Jan 21;188(2):89-94.
30. *Davies D.M.* (Editor). 1. History in *Davies's Textbook of ADRs.* Fifth edition, Oxford, 1998, 4-9.
31. *de Carvalho M., Vieira A.A.* Medical errors in hospitalized patients // *J. Pediatr (Rio J.).* 2002 Jul-Aug; 78(4) : 261-8.
32. Doing what counts for patient safety: Federal actions to reduce medical errors and their impact, Report of the Quality Interagency Coordination Task Force (QuIC) to the President, February 2000; available online at www.quic.gov/report/toc.htm.
33. Editorials. The Haitian Diethylene Glycol Poisoning Tragedy. *JAMA,* 1998, v. 279, No. 5, 1215.
34. *Edwards I.R., Biriell C.* Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety,* 1994. 10: p. 93-102.
35. *Ernst F.R., Grizzle A.J.* Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J Am Pharm Assoc.* 2001;41:192-199.
36. *Ferner R.E., Whittington R.M.* Coroners' cases of death due to errors in prescribing or giving medicines or to adverse drug reactions, Birmingham 1986-1991. *J R Soc Med* 1994;87:145-8.
37. *Fineberg H., V.We.* Can Do More to Avoid Medication Errors. *Medscape General Medicine.* 2006;8(4):31

38. Fortescue E.B., et al. Prioritizing strategies for preventing medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003;111 :722 –9.
39. Geiling E.M.K., Cannon P.R. Pathogenic effects of elixir of sulphanilamide (diethylene glycol) poisoning. *J. Am. Med. Ass.*, 1938, III, 919.
40. Ghaleb M.A., et al. Systematic Review of Medication Errors in Pediatric Patients *Ann Pharmacother*. 2006;40(10):1766-1776.
41. Griffin J.P. The evaluation of human medicines control from a national to an international perspective. *Adverse Drug React. Toxicol. Rev*. 1998, 17 (1) 19-50.
42. *Grissinger M*. Medication errors in long-term care: part 1. *Consult Pharm*. 2007 Jul;22(7):544-6, 549-52, 555-6 passim.
43. Harding L., Petrick T. Nursing student medication errors: a retrospective review. *J Nurs Educ*. 2008 Jan;47(1):43-7.
44. Have WH, et al. Assessment of inhalation technique in children in general practice: increased risk of incorrect performance with new device. *J Asthma*. 2008. Jan-Feb;45(1):67-71.
45. Hepler C.D., Strand L.M. Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am J Hosp Pharm*. 1990;47:533-43.
46. Imbs J.L., Pouyanne P., Haramburu F., et al. Iatrogenic medication: estimation of its prevalence in French public hospitals. *Regional Centers of Pharmacovigilance. Therapie*, 1999; 54 (1): 21-7.
47. *Jacobs S, et al*. Errors and adverse events in family medicine: developing and validating a Canadian taxonomy of errors. *Can Fam Physician*. 2007. Feb;53(2):271-6, 270.
48. Jefferys D.B., Leakey D., Lewis J.A., et al. New active substances authorized in the UK between 1972-1994. *Br. J. Clin. Pharmacol.*, 1998, 45, 151-6.
49. Johnson J.A., Bootman J.L. Drug-related morbidity and mortality: a cost-of-illness model. *Arch Int Med*. 1995;155:1949-56.
50. Kaushal R., Jaggi T., Walsh K., Fortescue E.B., Bates D.W. Pediatric medication errors: what do we know? What gaps remain? *Ambul Pediatr*. 2004;4 :73 –81.
51. Kelly W.N. Pharmacy contributions to adverse medication events. *Am J Health Syst Pharm* 1995, 52:385-90.
52. King W.J, et al. The effect of computerized physician order entry on medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *Pediatrics*. 2003;112:506 –9.
53. *Knudsen P., et al*. Preventing medication errors in community pharmacy: root-cause analysis of transcription errors. *Qual Saf Health Care*. 2007 Aug;16(4):285-90.
54. *Knudsen P., et al*. Preventing medication errors in community pharmacy: frequency and seriousness of medication errors. *Qual Saf Health Care*. 2007 Aug;16(4):291-6
55. *Koczmara C, et al*. Dangerous abbreviations: "U" can make a difference! *Dynamics*. 2005 Fall;16(3):11-5.
56. Lazarou J., et al. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*. 1998;279:1200-5.
57. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*, 1998 Apr. 15; 279, (15):1200-1205.
58. Leape L.L., et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II: *New Engl J Med* 1991; 324: 377-84.
59. *Lehmann D.F., et al*. Every error a treasure: improving medication use with a nonpunitive reporting system. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2007 Jul;33(7):401-7
60. *Lesar T.S*. Medication Errors Related to Dosage Formulation Issues *Medscape Pharmacists* 2(2), 2001.

61. *Lombardi T.P., Kennicutt J.D.* Promotion of a Safe Medication Environment: Focus on the Elderly and Residents of Long-term Care Facilities. *Medscape Pharmacists* 2(1), 2001.
62. *Luk L.A., et al.* Nursing management of medication errors. *Nurs Ethics*. 2008 Jan;15(1):28-39
63. *MacKay A.D., Axford A.T.* Pleural effusions after practolol. *Lancet*, 1976, 1, 89.
64. *Marino B.L., Reinhardt K., Eichelberger W.J., Steingard R.* Prevalence of errors in a pediatric hospital medication system: implications for error proofing. *Outcomes Manag Nurs Pract*. 2000; 4: 129 – 135.
65. *Mayboom R.H.B.* Detecting ADRs. *Pharmacovigilance in The Netherlands, LAREB* 1998.
66. *McBride W.G.* Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet*, 1961, 4, 1358.
67. *Meehan T.P., et al.* Quality of care, process, and outcomes in elderly patients with pneumonia. *JAMA* 1997;278:2080-4.
68. *Melmon K.L.* Preventable drug reactions-causes and cures. *N. Engl. J. Med.*, 1971, 284, 13.
69. *Moore N, et al.* Adverse drug reaction monitoring: Doing it the French way. *Lancet*, 1985; ii: 1056.
70. *Muehberger N., Hasford J., et al.* ADR monitoring-cost and benefit consideration. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 1997, 6, 000-000.
71. National Academies Office of News and Public Information. Preventing death and injury from medical errors requires dramatic, system-wide changes. Washington, DC: National Academies, November 1999; available online at www4.nationalacademies.org/news.nsf/isbn/0309068371.
72. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCCMERP taxonomy of medication errors. Rockville, MD: USP, 1998; available online at www.nccmerp.org/aboutmederrors.htm.
73. New Bill Would Provide Grants to Avert Medication Errors. WASHINGTON (Reuters Health) May 03.
74. *Nix D.E.* Optimization of Antimicrobial Therapy to Minimize Medication Errors. *Medscape Pharmacists* 3(1), 2002.
75. *Parshuram C.S., et al.* Systematic evaluation of errors occurring during the preparation of intravenous medication. *CMAJ*. 2008 Jan 1;178(1):42-8.
76. *Pepper G.* Program and abstracts of the National Conference of Gerontological Nurse Practitioners 25th Annual Conference; September 27-October 1, 2006; Jacksonville, Florida.
77. *Phillips J., et al.* Retrospective Analysis of Mortalities Associated With Medication Errors. *Am J Health-Syst Pharm* 58:1824-1829, 2001
78. *Pierson S., et al.* Preventing medication errors in long-term care: results and evaluation of a large scale web-based error reporting system. *Qual Saf Health Care*. 2007 Aug;16(4):297-302.
79. *Potts A.L., et al.* Computerized physician order entry and medication errors in a pediatric critical care unit. *Pediatrics*. 2004; 113: 59 –63.
80. *Rawlins M.D., Thompson J.W.* Pathogenesis of ADR In: *Textbook on adverse drug reactions*. Oxford Univ. Press, 1977, 10-31.
81. *Reason J.* Human error: models and management. *BMJ* 2000; 320: 768-770.
82. *Rinke M.L., et al.* Prescribing errors in a pediatric emergency department. *Pediatr Emerg Care*. 2008. Jan; 24(1):1-8.
83. *Rupp M.T.* Value of community pharmacists' interventions to correct prescribing errors. *Annals of Pharmacotherapy* 1992; 26: 1580-4.
84. *Saginur M., et al.* The uptake of technologies designed to influence medication safety in Canadian hospitals. *J Eval Clin Pract*. 2008;14(1):27-35.
85. *Sandars J., Esmail A.* The frequency and nature of medical error in primary care: understanding the diversity across studies *Family Practice* 2003; 20:231-6.
86. *Sousa P.* [Patient safety: the need for a national strategy]. *Acta Med Port*. 2006 Jul-Aug;19(4):309-17.

87. The importance of Pharmacovigilance, WHO, 2002.
88. *Thompson D., Oster G.* Use of terfenadine and contraindicated drugs. JAMA,1996, 275:1339-41.
89. *Thomsen L.A., et al.* Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care. Ann Pharmacother. 2007 Sep;41(9):1411-26.
90. UK Department of Health. An organization with a memory. 2000, December.
91. *Upperman J.S., et al.* The impact of hospital-wide computerized physician order entry on medical errors in a pediatric hospital. J Pediatr Surg. 2005;40:57 –9.
92. *Venulet J., Ciucci A.G., Berneker G.C.* Standardized assessment of drug-adverse reaction associations with rationale and experience. Int. J. Clin. Pharmacol., 1980; 18: 381-820.
93. *Venulet J.* The WHO Drug Monitoring Programme: The Formative years (1968-1975). In: Drug surveillance; Geneva 1994, 13-21.
94. *Wade O.L., Beeley L.* Adverse reactions to drugs. Second edition, London 1976.
95. *Weingart S.N., Wilson R.M., Gibberd R.W., Harrison B.* Epidemiology of medical error. BMJ 2000; 320: 774-7.
96. WHO launches global patient safety campaign. Bull World Health Organ 2004 82; 889.
97. *Wick J.Y.* How to eliminate "do not use" abbreviations. Consult Pharm. 2007 Oct;22(10):870-3.
98. *Wiholm B.E, Olsson S., Wood S.* Spontaneous Reporting Systems outside the United States. Pharmacoepidemiology, 1994. Edited By B.L. Strom.

Семинар: (3 ч.) Медицинские ошибки

1. Определение и эпидемиология.
2. Наиболее распространенные ошибки при применении ЛС в клинической практике.
3. Препараты и лекарственные формы, при применении которых чаще всего регистрируются ошибки.
4. "Виновники" и причины ошибок
5. Последствия ошибок
6. Меры, направленные на предотвращение ошибок. Основные направления в решении проблемы профилактики осложнений лекарственной терапии, связанных с врачебными ошибками.



**Медицина является
историей человеческих
ошибок ...**

Немецкий микробиолог Мух

**Людям свойственно
ошибаться.
Однако утаивать ошибки
или не учиться на них –
непростительно!**





**Если принять во внимание все типы
медицинских ошибок (МО), то в условиях
стационара на каждого больного может
приходиться **более одной МО**
каждый день**

Institute of Medicine of the National Academies USA, 2006

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Литература указана к лекции, неделя 3.

Неделя 4: Лекция (2 ч). Факторы, способствующие росту числа НПР *

Литература: указана к лекции, неделя 3.

Семинар: (3 ч.) Факторы, способствующие росту числа НПР.

1. Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств *
2. Самолечение и реклама лекарств *
3. Воспроизведенные (генерические) препараты *
4. Биологически активные добавки (БАД) *
5. Фальсифицированные лекарства *

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Литература указана к лекции, неделя 3.

Неделя 5: Лекция (2 ч). Классификация НПР на лекарственные средства.

-

Литература:

1. *Астахова А.В., Брайцева Е.В.* Методические рекомендации по организации и работе региональных центров по изучению побочных действий лекарств. Экспресс-информация "Безопасность лекарств, 1997, 3, 10-16.
2. *Астахова А.В., Лепяхин В.К., Брайцева Е.В.* Методы выявления НПР лекарств. Экспресс-информация "Безопасность лекарств", 2000, 2, 5-16.
3. *Замотаев И.П.* Предмет и задачи клинической фармакологии. Побочное действие лекарств. М/, 1977.
4. *Купчинская Ю.К. и соавт.* Побочное действие лекарств. М., Медицина, 1972.

5. Лопатин А.С. Основные виды побочного действия лекарств. В кн. Побочное действие лекарств. М., 1976.
6. Северова Е.Я. Лекарственная непереносимость, М., Медицина, 1977.
7. Тареев Е.М. Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни, Сов. Мед., 1955, 3, 3-10.
8. Acheson E.D. Linkage of medical records. *Br. Med. Bull.*, 1968, 34, 206.
9. Baldwin J.A. Linked record medical information systems. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 1973, 184, 403.
10. Davies D.M. (Ed.). Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.
11. Dunn H.L. Record linkage. *Am. J. Publ. Health*, 1946, 36, 1412.
12. Dunn F.J. Meta-analysis. *WHO Drug Information*, V. 6, No. 4, 1992.
13. Edwards R., Lindquist M., Wiholm B.E., et al. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*
14. Edwards I.R. and Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 1994. 10: p. 93-102.
15. Einarson T.R., Leeder J.S., Kozen G. A method for meta-analysis of epidemiologic studies. *Drug Intelligence and Clin. Pharmacy*. 1988, 22, 813-823.
16. Finney D. Statistical logic in the monitoring of reactions to therapeutic drugs. In: Inmann W.H.W. (Editor). *Monitoring for drug safety*. 2nd Lancaster: MTP Press 1986: 423-42.
17. Flockhardt D, Division of Clinical Pharmacology, Indiana University, United States, CYP P450 Drug Interaction Table. (Accessed in 2004). Url: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>
18. Einarson T.R. Drug-related hospital admissions. *Annals of Pharmacotherapy*, 1993, 27, 832-840.
19. Griffin J.P., Weber J.C.P. Voluntary systems of adverse reaction reporting. *Adv. Drug React. Ac. Pois. Rev.* 1986; I: 23-55.
20. Heasman M.A., Clarke J.A. Medical record linkage in Scotland. *Health Bull.*, 1979, 37, 97.
21. Inman W.H.W., Rawson N.S.B., Wilton L.V. Monitoring for drug safety. 1985. 213.
22. Inmann W.H.W. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. *BMJ*, 1981; 282: 1131-2.
23. Jick H. The discovery of drug-induced illness. *N. Engl. J. Med.*, 1977; 296: 481-5.
24. Lawson D.M. Hospital-based intensive drug monitoring. In: *Drug monitoring*, edited by Gross F.M. and Inmann W.H.W. 1977, 27-32.
25. Meyboom R.H.B, Gribnau F.W.J., Hekster Y.A., et al. Characteristics of topics in pharmacovigilance in the Netherlands. *Clin. Drug. Invest.* 1996; 4: 207-19.
26. Meyboom R.H.B., Hekster Y.A., Egberts A.C.G., et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.*, 1997; 17:374-89.
27. Meyboom R.H.B. et al. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 1997. 16(6): p. 355-365.
28. Mann R.D. Prescription event monitoring: its role in ensuring new drug safety. *Prescriber* 1996.7, 102- 104.
29. Mann R.D., Cubbota K., Pearce G. et al. Salmeterol: A study by prescription-event monitoring in VR cohort of 15 407 patients. *J. of Clin. Epidemiology*, 1996, 49(2) , 247-250.
30. Mann R.D., Wilton L.V. et al. PEM in 1996: A method of Non-Interventional observational Cohort Pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 1997, 6, 3, S5 S11.
31. Pirmohamed M., Breckenridge A.M., Kitteringham N.R., et al. Adverse drug reactions. *BMJ*, 1998, 316; 1295-1298.
32. Rawlins M.D., Thompson J.W. Pathogenesis of ADR In: *Textbook on adverse drug reactions*. Oxford Univ Press, 1977, 10-31.

33. *Royer R.J.* Mechanism of action of ADRs: an overview. *Pharmacoepidemiology and Drug Saf.*, 1997, 6 Suppl. 3: 843-850.
34. *Skegg D.C.G.* Medical Record Linkage in: *Monitoring for drug safety* / Edited by Inmann W.H.W. 1986, 291-303.
35. *Shapiro S.* Case-control surveillance. *Pharmacoepidemiology*, 2000, 210-230.
36. *Strom B.L.* (Editor). *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed., Chichester: John Wiley, 1994.
37. *Venulet J.* The WHO Drug Monitoring Programme: The Formative years (1968-1975). In: *Drug surveillance*; Geneva 1994, 13-21.
38. *Wilholm B-E.* Scandianvian countries. In: *Monitoring for Drug Safety*, 1986.
39. *Wade O.L. and Beeley L.* Adverse reactions to drugs. 2nd ed., London, 1976.

Семинар: (3 ч). **Классификация НПР на лекарственные средства.**

1. Типы НПР и механизмы их развития. Классификация побочных реакций на ЛС.
2. Факторы риска в развитии НПР
3. Частота побочных реакций и осложнений лекарственной терапии.
4. Необходимые условия для выявления НПР, возникающих с разной частотой.

Факторы риска развития НПР

- Полипрагмазия
- Пожилой возраст
- Пол
- Заболевания выделительных органов
- Фармакогенетические нарушения
- Патологические состояния

Литература: указана к лекции, неделя 5.

Самостоятельная работа 4 ч.

Неделя 6. Лекция (2 ч). Методы выявления и изучения НПР (принципы, достоинства, и недостатки).

Литература:

1. *Астахова А.В., Брайцева Е.В.* Методические рекомендации по организации и работе региональных центров по изучению побочных действий лекарств // Экспресс-информация "Безопасность лекарств". – 1997. – 3. – С. 10-16.
2. *Астахова, А.В., Лепяхин В.К.* "Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств". Руководство по фармаконадзору, Москва, 2004 г. , 199 с.
3. *Астахова А.В., Лепяхин В.К.* Классификация неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные средства и методы их выявления. - 2006. - М.: Изд-во РУДН.- 56 с.
4. *Астахова А.В., Лепяхин В.К., Брайцева Е.В.* Методы выявления НПР лекарств // Экспресс-информация "Безопасность лекарств". – 2000. – 2. – С. 5-16.
5. *Замотаев И.П.* Предмет и задачи клинической фармакологии. Побочное действие лекарств. М., 1977.
6. *Купчинская Ю.К. и соавт.* Побочное действие лекарств. – М.: Медицина, 1972.
7. *Лопатин А.С.* Основные виды побочного действия лекарств // В кн. Побочное действие лекарств. – М., 1976.

8. Северова Е.Я. Лекарственная непереносимость. – М.: Медицина, 1977.
9. Тареев Е.М. Лекарственная болезнь, аналог сывороточной болезни // Сов. Мед., 1955. – 3. – С. 3-10.
10. Acheson E.D. Linkage of medical records. *Br. Med. Bull.*, 1968, 34, 206.
11. Baldwin J.A. Linked record medical information systems. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 1973, 184, 403.
12. Davies D.M.(Ed.). Textbook of adverse drug reactions. 4th ed. Oxford: Oxford University Press, 1991.
13. Dunn H.L. Record linkage. *Am. J. Publ. Health*, 1946, 36, 1412.
14. Dunn F.J. Meta-analysis. *WHO Drug Information*, V. 6, No. 4, 1992.
15. Edwards IR. The accelerating need for pharmacovigilance. *J R Coll Physicians Lond*, 2000, 34(1): 48-51.
16. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*, 2000, 356(9237): 1255-9.
17. Edwards IR. The management of adverse drug reactions: from diagnosis to signal. *Thérapie*, 2001, (56): 727-733.
18. Edwards IR, Biriell C. WHO Programme - Global Monitoring. Pharmacovigilance. Editors: Mann RD, Andrews EB, John Wiley & Sons, Ltd, 2007: 151-166.
19. Edwards I.R., Biriell C. Harmonisation in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 1994. 10: p. 93-102.
20. Edwards IR, Olsson S. WHO Programme - Global Monitoring. In: Pharmacovigilance, Mann RD, Andrews EB, Eds. John Wiley & Sons, Ltd, 2002: 169-182.
21. Edwards IR, Olsson S, Lindquist M, Hugman B. Global drug surveillance: The WHO Programme for international drug monitoring. Textbook of Pharmacoepidemiology. Editors: Strom BL, Kimmel SE, John Wiley & Sons, Ltd.: (2006). 117-136.
22. Einarson T.R., Leeder J.S., Kozen G. A method for meta-analysis of epidemiologic studies. *Drug Intelligence and Clin. Pharmacy*. 1988, 22, 813-823.
23. Finney D. Statistical logic in the monitoring of reactions to therapeutic drugs. In: Inmann W.H.W. (Editor). Monitoring for drug safety. 2nd Lancaster: MTP Press 1986: 423-42.
24. Einarson T.R. Drug-related hospital admissions. *Annals of Pharmacotherapy*, 1993, 27, 832-840.
25. Griffin J.P., Weber J.C.P. Voluntary systems of adverse reaction reporting. *Adv. Drug React. Ac. Pois. Rev.* 1986; I: 23-55.
26. Heasman M.A., Clarke J.A. Medical record linkage in Scotland. *Health Bull.*, 1979, 37, 97.
27. Inman W.H.W., Rawson N.S.B., Wilton L.V. Monitoring for drug safety. 1985. 213.
28. Inmann W.H.W. Postmarketing surveillance of adverse drug reactions in general practice. *BMJ*, 1981; 282: 1131-2.
29. Jick H. The discovery of drug-induced illness. *N. Engl. J. Med.*, 1977; 296: 481-5.
30. Lawson D.M. Hospital-based intensive drug monitoring. In: *Drug monitoring*, edited by Gross F.M. and Inmann W.H.W. 1977, 27-32.
31. Meyboom R.H.B, Gribnau F.W.J., Hekster Y.A., et al. Characteristics of topics in pharmacovigilance in the Netherlands. *Clin. Drug. Invest.* 1996; 4: 207-19.
32. Meyboom R.H.B., Hekster Y.A., Egberts A.C.G., et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.*, 1997; 17:374-89.
33. Meyboom R.H.B. et al. Principles of Signal Detection in Pharmacovigilance. *Drug Safety*, 1997. 16(6): p. 355-365.
34. Mann R.D. Prescription event monitoring: its role in ensuring new drug safety. *Prescriber* 1996.7, 102- 104.
35. Mann R.D., Cubbota K., Pearce G. et al. Salmeterol: A study by prescription-event monitoring in VR cohort of 15 407 patients. *J. of Clin. Epidemiology*, 1996, 49(2) , 247-250.

36. Mann R.D., Wilton L.V. et al. PEM in 1996: A method of Non-Interventional observational Cohort Pharmacovigilance. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 1997, 6, 3, S5 S11.
37. Meyboom RH, Lindquist M and Egberts AC. An ABC of drug-related problems. *Drug Safety*, 2000, 22(6): 415-23.
38. Olsson S, Meyboom RHB. Pharmacovigilance. *Pharmaceutical toxicology*. D. L. Mulder G. J., Pharmaceutical Press, (2006), ULLA postgraduate pharmacy series. xi: 229-241.
39. Olsson S, Parthasarathi G. (2005). Adverse drug reactions. In: *A textbook of clinical pharmacy practice, essential concepts and skills*. Parthasarathi G, Nyfort-Hansen K, Nahata Milap C, Eds. Orient Longman Pvt Ltd: 85-102.
40. Olsson S. The need for a generic form for spontaneous reporting of drug related problems. *WHO Pharmaceuticals Newsletter*, 2007, (1): 7-9.
41. *Pharmacoepidemiology*, Strom BL, Ed. Chichester, John Wiley & Sons Ltd, 2000: 175-192.
42. Pirmohamed M., Breckenridge A.M., Kitteringham N.R., et al. Adverse drug reactions. *BMJ*, 1998, 316; 1295-1298.
43. Rawlins M.D., Thompson J.W. Pathogenesis of ADR In: *Textbook on adverse drug reactions*. Oxford Univ Press, 1977, 10-31.
44. Royer R.J. Mechanism of action of ADRs: an overview. *Pharmacoepidemiology and Drug Saf.*, 1997, 6 Suppl. 3: 843-850.
45. Skegg D.C.G. Medical Record Linkage in: *Monitoring for drug safety / Edited by Inmann W.H.W.* 1986, 291-303.
46. Shapiro S. Case-control surveillance. *Pharmacoepidemiology*, 2000, 210-230.
47. Strom B.L. (Editor). *Pharmacoepidemiology*. 2nd ed., Chichester: John Wiley, 1994.
48. van Grootheest K, Olsson S et al. Pharmacists' role in reporting adverse drug reactions in an international perspective. *Pharmacoepidemiology Drug Safety*, 2004, 13(7): 457-64.
49. Venulet J. The WHO Drug Monitoring Programme: The Formative years (1968-1975). In: *Drug surveillance*; Geneva 1994, 13-21.
50. Wilhelm B.-E. Scandianvian countries. In: *Monitoring for Drug Safety*, 1986.
51. Wade O.L., Beeley L. Adverse reactions to drugs. 2nd ed., London, 1976.

Семинар: (3 ч). **Методы выявления и изучения НПР (принципы, достоинства, и недостатки).**

1. Метод спонтанных сообщений.
2. Мониторинг взаимосвязи "НПР–лекарство" с помощью учета выписанных рецептов.
3. Исследование типа "случай-контроль".
4. Интенсивное мониторирувание (активный мониторинг) НПР в условиях стационара.
5. Когортные исследования.
6. Метод, основанный на учете всех медицинских записей о больном (УМЗБ).
7. Мета-анализ.
8. Информационное обеспечение мониторинга безопасности
 1. Содержание и частота представления регулярно обновляемой информации по безопасности лекарственных препаратов.
 2. Система получения и анализ информации о побочных реакциях лекарственных средств.

По вопросу "Содержание и частота представления регулярно обновляемой информации по безопасности лекарственных препаратов" дать определения основным терминам.

Заявитель/владелец регистрационного свидетельства – юридическое или физическое лицо, которое несет ответственность за эффективность, качество и безопасность лекарственного средства в порядке, определенном действующим законодательством.

Отчет об исследовании безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению – предоставленные в письменной форме результаты исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, и их анализ.

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).

Подозреваемое лекарственное средство – лекарственное средство, при назначении которого существует причинно-следственная связь между клиническими проявлениями любой побочной реакции и его медицинским применением.

Протокол исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению – документ, который описывает задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты и организацию исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, а также, как правило, ранее полученные данные об исследуемом лекарственном средстве и обоснование исследования.

Регулярно обновляемый отчет по безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению (Periodic Safety Update Reports – PSURs) – письменный отчет, который содержит регулярно обновляемую информацию по безопасности лекарственного средства.

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

Срочное сообщение – это сообщение о случае серьезной (предвиденной или непредвиденной) побочной реакции лекарственного средства, который случился на территории РФ и следствием которого явилась смерть пациента.

Обобщающий отчет – письменный отчет, который обобщает информацию по безопасности лекарственного средства, которое содержится в двух или более регулярно обновляемых отчетах по безопасности лекарственного средства.

Литература: указана к лекции (неделя 6).

Самостоятельная работа (4 ч).

Неделя 7. Лекция (2 ч). Лекарства при беременности.

Литература:

1. Белоусов Ю.Б., Самсыгина Г.А. Клиническая фармакология лекарственных средств, влияющих на плод и новорожденного и экскретирующихся с грудным молоком. – М.. 1987.
2. Северова Е.Я. Лекарственная непереносимость. – М.: Медицина, 1977.

3. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – М., 2000.
4. Четли Э. Проблемные лекарства. Latvia, 1998.
5. Addis A., Sharabi S., Bonati M. Risk classifications systems for drugs use during pregnancy. *Drug safety*, 2000, 23, 3, 245-253.
6. Aronson J.K. Diuretics. Meyler's SEDs. 1992, 12th. Edition, 491.
7. Australian Drug Evaluation Committee. Medicines in Pregnancy. An Australian Categorization of Risk, 1992.
8. Barr M., Cohen M.M. ACE inhibitor fetopathy and hypocalvaria: the kidney-skull connection. *Teratology*, 1991, Nov. 44 (5): 485-95.
9. Birth defects due to topical adapalene and tretinoin // *Prescrire Int.*, 1998, Oct., 7 (37): 148-9.
10. Boutroy M.J. Fetal effects of maternally administered clonidine and angiotensin-converting enzyme inhibitors, *Dev. Pharmacol. Ther.*, 1989, 13 (2-4): 199-204.
11. Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. (Editors). *Drugs in pregnancy and lactation*, 5th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997.
12. Cohen J.S., Insel P.A. The Physicians' Desk Reference: problems and possible improvements. *Arch. Intern. Med.*, 1996, 156 (13), 1375-80.
13. Consolidated List of Products whose consumption and sale have been banned, withdrawn, severely restricted or not approved by governments, Union Nations, New York, 2003.
14. Czeizel A.E. *Pharmacoeconom. and drug safety*. 1999, 8, Suppl.1, 55-61.
15. Czeizel A.E. Epidemiological studies of congenital abnormalities in Hungary. In: Kalter H, editor. *Issues and reviews in teratology*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2000: 85-124.
16. Czeizel A.E. The first 25 years of the Hungarian congenital abnormality registry. *Teratology*, 1997; 55: 299-305.
17. Di Giovanna J.J., Zech L.A, Ruddle M.E. et al. Etretinate: Persistent serum levels of a potent teratogen. *Clin. Res.* 1984, 32, 579A.
18. Dolovich L.R., Addis A., Vaillancourt J.M., et al. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ*. 1998; 317: 839-43.
19. Duminy P.C., Burger P.D. Fetal abnormality associated with the use of captopril during pregnancy. *S. Afr. Med. J.* 1981 Nov. 21; 60 (21): 805.
20. FASS. Classification of medical products for use during pregnancy and lactation. The Swedish system. Stockholm: LINFO, Drug Information Ltd., 1993.
21. Friedman J.M, Polifka J.E. *Teratogenic effects of drugs: a resource for clinicians (TERIS)*. 2nd ed. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 2000.
22. Guillonneau M. Jacqz-Aigrain E. Teratogenic effects of vitamin A and its derivatives *Arch. Pediatr.* 1997, Sept. 4 (9), 867-74.
23. Guignard J.P., Burgener F., Calame A. Persistent anuria in a neonate: a side effect of captopril [abstract]. *Int. J. Pediatr. Nephrol.* 1981, 2 (2): 133.
24. Hanson J.W. Teratogen update: fetal hydantoin effects. *Teratology*, 1986; 33: 349-53,
25. Hanssens M,, Keirse M.J,, Vankelecom F,, et al. Fetal and neonatal effects of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 1991, July; 78 (1): 128-35.
26. Hathcock J.N., Hattan D.G., Jenkins M.Y., et al. Evaluation of vitamin A toxicity. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1990; 52: 183-202.
27. Havelka S., Francova A. A study of side effects of chloramphenicol therapy in newborns. *Cs. Pediatr.* 1972, 27, 31.
28. Jick S.S., Terris B.Z., Jick H. First trimester topical tretinoin and congenital disorders. *Lancet*, 1993; 341: 1181-82.

29. Kamm J.J. Toxicology, carcinogenicity, and teratogenicity of some orally administered retinoids. *J. Am. Acad. Dermatol.*, 1982, Apr; 6 (4 Pt 2): 652-9.
30. Kacew S. Neonatal toxicology. In: Ballantyne B., Marrs T.C., Turner P., editors. General and applied toxicology. 1993, v. 2. 1047-68. New York, Stockton Press.
31. Kacew S. Effects of over-the-counter drugs on the unborn child. *Paediatr. Drugs*, 1999, 1, 2, 75-80.
32. Keller H., Maurer P., Blasser J., Follath F. Miscellaneous antibiotics. Meyler's SEDs. 1992, 12th. Edition, 637.
33. Kelly T.E, Edwards P., Rein M., et al. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. II: A prospective study. *Am. J. Med. Genet.*, 1984; 19: 435-43.
34. Kelly T.E. Teratogenicity of anticonvulsant drugs. I: review of the literature. *Am. J. Med. Genet.*, 1984; 19: 413-34.
35. Koren G., Demitrikoudis D., Weksberg R., et al. Neuroblastoma after prenatal exposure to phenytoin: cause and effect? *Teratology*, 1989, Aug; 40 (2): 157-62.
36. Koren G. Changes in drug disposition in pregnancy and their clinical implications. Maternal-fetal toxicology / Ed. By G. Koren 1990. 3.
37. Lacroix I., Damase-Michel C., Lapeyre-Mestre M., et al. Prescription of drugs during pregnancy in France. *Lancet*, 2000, Nov; 356 (9243): 1735-6.
38. Lammer E.J., Chen D.T., Hoear R.M., et al. Retinoic acid embryopathy. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 837-41.
39. Leck I.M., Millard E.L.M. Incidence of malformations since the introduction of thalidomide. *BMJ*, 1962; 2: 16-20.
40. Lenz W., Knapp K. Thalidomide embryopathy. *Arch. Environ. Health*. 1962; 5: 100-5
41. Liebelt E.L., Shannon M. Small doses, big problems: a selected review of highly toxic common medications. *Pediatr. Emerg. Care*. 1993, 9, 292-97.
42. Lione A., Scialli A.R. The developmental toxicity of indomethacin and sulindac. *Obstet. Gynecol. Surv.*, 1993, July; 48 (7): 493-502.
43. Lock S., Kacew S. General principles in pediatric pharmacology and toxicology. In: Kasew S., Lock S., editors. *Toxicological and pharmacological principles in pediatrics*. Washington: Hemisphere Publishing, 1998, 1-15.
44. Mastrobattista J.M. Angiotensin converting enzyme inhibitors in pregnancy. *Semin Perinatol.*, 1997, Apr; 21 (2): 124-34.
45. Mastroiacovo P., Mazzone T., Addis A., et al. High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multi-center prospective controlled study. *Teratology*, 1999, Jan; 59 (1): 7-11.
46. McBride W.G. Thalidomide and congenital abnormalities [letter]. *Lancet*, 1961; ii: 1358.
47. Newman C.G.H. The thalidomide syndrome: risks of exposure and spectrum of malformations. *Clin Perinatol.*, 1986; 13 (3): 555-73.
48. Norton M.E., Merrill J., Cooper B.A., et al. Neonatal complications after the administration of indomethacin for preterm labor. *N. Engl. J. Med.*, 1993, Nov. 25; 329 (22): 1602-7.
49. Norton M.E. Teratogen update: fetal effects of indomethacin administration during pregnancy. *Teratology*, 1997, Oct; 56 (4): 282-92.
50. Olesen C., Sorensen H.T., Jong-Van Den Berg L.D., et al. Prescribing during pregnancy and lactation with reference to the Swedish classification system: a population-based study among Danish women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999, Sept.; 78 (8): 686-92.
51. Ounsted M., Cockburn J., Moar V.A., et al. Maternal hypertension with superimposed pre-eclampsia: effects on child development at 7.5 years. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1983, July; 90 (7): 644-9.
52. Perucca E., Richens A. Antiepileptic drugs, pregnancy and the newborn. In *clinical Pharmacology in obstetrics*. England, 1983, 264.

53. Physicians' Desk Reference. Suppl. B. 55th ed. Montvale (NJ): Medical Economics Company Inc., 2001.
54. Robert E. Valproic acid as a human teratogen. *Cong Anom* 1988; 28 Suppl.: S71-S80.
55. Rodriguez-Palomares C., Belmont-Gomez A., Amancio-Chassin O., et al. Phenytoin serum concentration monitoring during pregnancy and puerperium in Mexican epileptic women. *Arch. Med. Res.* 1995; 26 (4): 371-7.
56. Rodriguez-Pinilla E., Arroyo I., Fondevilla J., et al. Prenatal exposure to valproic acid during pregnancy and limb deficiencies: a case-control study. *Am. J. Med. Genet.*, 2000; 90: 376-81.
57. Rosa F.W. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N. Engl. J. Med.*, 1991 Mar 7; 324 (10): 674-7.
58. Rothman K.J., Moore L.L., Singer M.R., et al. Teratogenicity of high vitamin intake. *N. Engl. J. Med.*, 1995, Nov. 23; 333 (21): 1369-73.
59. Santis M., Carducci B., Cavaiiere A. et al. Drug-induced congenital defects. *Drug safety*, 2001, 24, 12, 889-901.
60. Saji H., Yamanaka M., Hagiwara A., et al. Losartan and fetal toxic effects [letter]. *Lancet*, 2001; 357: 363.
61. Schardein J.L. Chemical induced birth defects. 2nd ed. New York: Marcel Dekker Inc., 1993: 228-49.
62. Scialli A.R. A clinical guide to reproductive and development toxicology. Boca Raton (FL): CRC Press Inc., 1992.
63. Teratology Society position paper: recommendations for vitamin A use during pregnancy. *Teratology*, 1987, Apr.; 35 (2): 269-75.
64. Teratology Society Public Affairs Committee. FDA Classification of drugs for teratogenic risk. *Teratology*, 1994; 49: 446-7.
65. Uhl K., Kennedy D.L., Kweder S.L. Risk management strategies in the physicians desk reference product labels for pregnancy category drugs. *Drug Safety*, 2002 , 25, 12, 885-892.

Семинар: (3 ч). Лекарства при беременности.

1. Негативное воздействие лекарственных средств на плод.
2. Классификация степеней риска.
3. Контролируемое применение препаратов с тератогенными свойствами.
4. Проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных.
5. Проблема назначения лекарств женщинам в период грудного вскармливания.

Литература: указана к лекции (неделя 7).

Самостоятельная работа (4 ч).

Неделя 8. Лекция (2 ч). Осложнения лекарственной терапии у лиц пожилого возраста.

Литература.

1. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору (под редакцией А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова) – Киев: Морион, 2007. – 240 стр.
2. Дворецкий Л.И. Как обеспечить адекватность лечения // В мире лекарств. – 1998. – №1
3. Основы клинической фармакологии и рациональной фармакотерапии (под редакцией Ю.Б. Белоусова, М.В. Леоновой) – М.: "Бионика", 2002. 357 с.

4. Талибов О.Б. Особенности фармакотерапии пожилых. Российские аптеки. 2003 №9.
5. Четли Э. Проблемные лекарства. <http://www.antibiotic.ru/books/pd/about.shtml>
6. Amatéis C., Büla C.. [Insomnia in the elderly]. *Rev Med Suisse* 2007;3:2537-8.
7. Atkin P.A., Shenfield G.M. Medication-related adverse reactions and the elderly: a literature review. *Adverse Drug Reactions Toxicol Rev* 1995; 14: 175-191.
8. Ballard C., Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD003476.
9. Beard K. Drugs in the elderly – more good than harm? *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:229-31.
10. Beckman A.G., et al. Can elderly people take their medicine? *Patient Educ Couns*. 2005;59:186-91.
11. Budnitz et al. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med* 2007;147:755-65.
12. Bullock R. Treatment of behavioural and psychiatric symptoms in dementia: implications of recent safety warnings. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1-10.
13. Burgess C.L., et al. Adverse drug reactions in older Australians, 1981-2002. *Med J Aust*. 2005;182:267-70.
14. Burkhardt H., Gladisch R. [Pharmacotherapy of elderly patients from the clinical viewpoint] *Internist (Berl)* 2003;44:959-67.
15. Cornelius C. Drug use in the elderly: risk or protection? *Curr Opin Psychiatry* 2004;17:443-447.
16. Cresswell, et al. Adverse drug events in the elderly/ *Br Med Bull* 2007;83:259-74.
17. de Oliveira M.S., et al. Inappropriate drug use by Portuguese elderly outpatients--effect of the Beers criteria update. *Pharm World Sci*. 2006;28:296-301.
18. Denneboom W., et al. Analysis of polypharmacy in older patients in primary care using a multidisciplinary expert panel. *Br J Gen Pract*. 2006;56:504-10.
19. Faught E. Monotherapy in adults and elderly persons. *Neurology*. 2007;69(24 Suppl 3):S3-9.
20. Frazier S.C. Health outcomes and polypharmacy in elderly individuals: an integrated literature review. *J Gerontol Nurs*. 2005;31:4-11.
21. Gallagher P. Inappropriate prescribing in the elderly *J Clin Pharm Ther* 2007;32:113–121.
22. Gurwitz J.H., et al. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA*. 2003;289:1107-116.
23. Haw C., Stubbs J. Off-label use of antipsychotics: are we mad? *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:533-45.
24. Honig P.K., Cantilena L.R. Polypharmacy. Pharmacokinetic perspectives. *Clin Pharmacokinet*. 1994; 26:85-90.
25. Laroche M.-L., et al. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the elderly? *Br J Clin Pharm* 2007; 63:177–86.
26. Lombardi Th. P., Kennicutt J.D. Promotion of a safe medication environment: focus on the elderly and residents of long-term care facilities. *Medscape Pharmacists*, 2001.
27. Martindale. *Extra Pharmacopeia*. 1993, the 30-th edition.
28. Medeiros-Souza P., et al. Diagnosis and control of polypharmacy in the elderly. *Rev. Saúde Pública* 2007; 41 №.6 .
29. Mendez J.L., et al. Chronic nitrofurantoin-induced lung disease. *Mayo Clin Proc* 2005; 80:1298-302.
30. Merle L., et al. Predicting and preventing adverse drug reaction in the very old. *Drugs Aging*. 2005;22:375-92.
31. Miura M., et al. [Assessment of compliance for oral medicines with MMSE, Mini-Mental State Examination, in hospitalized elderly patients]. *Yakugaku Zasshi* 2007;127:1731-8.
32. Monane M., et al. Optimal medication use in elders. *Key to successful aging*. *West J Med*. 1997; 167:233–7.

33. Moore A.R., O'Keeffe S.T. Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 1999; 15:15-28.
34. Morley J.E. Caring for the vulnerable elderly: are available quality indicators appropriate? *J Am Med Dir Assoc.* 2008;9:1-3.
35. Murray M.D., Callahan C.M. Improving medication use for older adults: an integrated research agenda. *Ann Intern Med.* 2003;139(5 Pt 2):425-9.
36. Nananda C., et al. The role of medication noncompliance and adverse drug reactions in hospitalizations of the elderly. *Arch Intern Med.* 1990;150:841-6.
37. Riefkohl E.Z., et al. *Medications and Falls in the Elderly: A Review of the Evidence and Practical Considerations.* *PT Journal* 2003; 28 : 725
<http://www.ptcommunity.com/ptjournal/fulltext/28/11/PTJ2811724.pdf>.
38. Roughead E.E., et al. Potentially inappropriate prescribing among Australian veterans and war widows/widowers. *Intern Med J.* 2007;37:402-5.
39. Salzman C. Medication compliance in the elderly. *J Clin Psychiatry* 1995;56 Suppl 1:18-22.
40. Saw J.T., et al. Potential drug-herb interaction with antiplatelet/anticoagulant drugs. *Complement Ther Clin Pract.* 2006;12:236-41.
41. Schneider L.S., et al. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA.* 2005;294:1934-43.
42. Simonson W., Feinberg J.L. Medication-related problems in the elderly: defining the issues and identifying solutions. *Drugs Aging.* 2005;22:559-69.
43. Spinewine A, et al. Appropriateness of use of medicines in elderly inpatients: qualitative study. *BMJ.* 2005;331(7522):935.
44. Spinewine A., et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimized? *Lancet.* 2007;370(9582):173-84.
45. Steinman M.A., et al. Conflicts and concordance between measures of medication prescribing quality. *Med Care.* 2007;45:95-9.
46. Swift C.G. The clinical pharmacology of ageing *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56:249-53.
47. Tipping B., et al. The burden and risk factors for adverse drug events in older patients--a prospective cross-sectional study. *S Afr Med J.* 2006;96:1255-9.
48. Turnheim K. Drug therapy in the elderly. *Exp Gerontol* 2004;39:1731-8.
49. United States General Accounting Office/Health Education, and Human Services Division-95-152: Prescription drugs and the elderly. 1995:1-30.
50. Wolff J.L., et al. Prevalence, expenditures, and complication of multiple chronic conditions in the elderly. *Arch Intern Med.* 2002;162:2269-76.
51. Ziere G., et al. Polypharmacy and falls in the middle age and elderly population. *Br et al. J Clin Pharmacol.* 2006;61:218-23.
52. Wawruch M., et al. Perception of potentially inappropriate medication in elderly patients by Slovak physicians. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006;15:829-34.
53. Westerbotn M, et al. Population-based study on well-being in the very old: the role of cardiovascular diseases and drugs. *Arch Gerontol Geriatr.* 2005;40:287-97.
54. Wilson IB, et al. Physician-patient communication about prescription medication nonadherence: a 50-state study of America's seniors. *J Gen Intern Med.* 2007 Jan;22(1):6-12.
55. Zanicchi M, et al. [Adverse drug reactions as cause of visit to the emergency department: incidence, features and outcomes]. *Recenti Prog Med.* 2006;97:381-8.

1. Особенности фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста. Всасывание. Распределение. Метаболизм. Выведение.
2. Особенности фармакодинамики ЛС у лиц пожилого возраста.
 1. Атипичные НПР у гериатрических больных.
 2. Группы ЛС, при применении которых повышается риск переломов у пожилых
3. Полиморбидность и полифармакотерапия (полипрагмазия)
4. Несоблюдение назначенного режима лечения (Non-compliance)
5. Общие принципы повышения безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов

Литература:

Указана к лекции, неделя 8.

Неделя 9. Лекция (2 ч). НПР и лекарственное взаимодействие.

Литература:

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Введение в клиническую фармакологию. – М.: МИА, 2002. – 128 с.
2. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману. – М.: Практика, 2006. – 1648 с.
3. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – С.3-36
4. Лоуренс Д.Р., Беннет Л.Н. Клиническая фармакология. – М.: Медицина, 1991.
5. Мирошниченко И.И. Основы фармакокинетики. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. –188 с.
6. Сергиенко В.И., Джеллифф Р., Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. – М.: Издательство РАМН, 2003. – 208 с.
7. Холодов Л.Е., Яковлев В.П. Клиническая фармакокинетика. – М.: Медицина, 1985, - 464 с.
8. Amdisen A. Lithium and drug interactions. *Drugs*, 1982, 24:133-139.
9. Bowdle T.A. Adverse effects of opioid agonists and agonist-antagonists in anaesthesia. *Drug Saf.*, 1998, 19:173-189.
10. DeVane C.L., Nemeroff C.B. Psychotropic drug interactions. *The Economics of Neuroscience (TEN)*, 2000, 2:55-75.
11. Harris R.Z., Benet L.Z., Schwartz J.B. Gender effects in pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Drugs*, 1995, 50:222-239.
12. Hebert P.R., Gaziano J.M., Hennekens C.N. Cholesterol lowering with statin drugs, risk of stroke, and total mortality. An overview of randomized trials. *JAMA*, 1997, 278:313-321.
13. Hopkins P.M. Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br. J. Anaest.*, 2000, 85:118-128.
14. Kim R.B., Froman M.F., Wandel C., Leake B., Wood A.J.J., et al. The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J. Clin. Invest.*, 1998, 101:289-294.
15. Kim R.B., Wandel C., Leake B., Cvetcovich M., Fromm M.F., Dempsey p.J., et al. Interrelationship between substrates and inhibitors of human CYP3A and P-glycoprotein. *Pharm. Res.*, 1999, 16:408-414.
16. Levy R.H., Thummel K.E., Trager W.F., Hansten P.D., Eichelbaum M., eds. *Metabolic Drug Interactions*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2000.
17. Ramsay L.E. Thiazide diuretics in hypertension. *Clin. Exp. Hypertens.*, 1999, 21:805-814.
18. Rybak M.J., McGrath B.J. Combination antimicrobial therapy for bacterial infections. *Guidelines for the clinician*.
19. Tanaka E. Clinically significant pharmacokinetic drug interactions with benzodiazepines. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 1999, 24:347-355.

Семинар: (3 ч.) НПР и лекарственное взаимодействие.

Вопросы к семинару:

1. Фармакокинетическое взаимодействие.
 1. Фармакокинетическое взаимодействие на этапе всасывания.
 2. НПР и лекарственное взаимодействие на этапе распределения.
 3. НПР и лекарственное взаимодействие на этапе метаболизма.
 4. Взаимодействие ЛС на этапе выведения.
2. Фармакодинамическое взаимодействие.
3. Фармацевтическое взаимодействие.

Лекарственное взаимодействие, определение, роль в возникновении

НПР. Необходимо подчеркнуть важность знания основных видов и механизмов развития НПР при лекарственном взаимодействии. Это позволяет объяснить уже возникшие осложнения и, самое главное, прогнозировать вероятный риск НПР при совместном назначении лекарств. Необходимо довести до слушателей степень важности полипрагмазии как фактора риска непредсказуемых реакций со стороны организма пациентов, особенно при применении более 4-х лекарственных средств, когда считается, что такой прогноз невозможен.

Здесь уместно вспомнить слова Б.В. Вотчала: "У постели больного врач должен думать не о том, что еще назначить, а о том, без чего можно обойтись".

НПР при фармакокинетическом взаимодействии. Наибольший "вклад" в развитии НПР на этапе всасывания играют:

- *снижение моторики кишечника*, что имеет значение для ЛС, которые всасываются на большом протяжении кишечника (верхние и нижние отделы тонкого кишечника). К ним относятся: сердечные гликозиды, оральные контрацептивы, все пролонгированные формы лекарственных препаратов.

- *влияние на неизбирательные транспортные системы.* Важно отметить, что Р-гликопротеид содержится не только в эпителии кишечника, но и почечных канальцах, желчных капиллярах, эндотелии капилляров головного мозга. Основная его роль – усиление экскреции препаратов и увеличение их элиминации.

Ингибиторы Р-гликопротеина при их совместном применении с препаратами-субстратами этого белка, усиливают всасывание, ограничивают распределение и замедляют экскрецию последних, что приводит к серьезным колебаниям в сторону увеличения плазменных концентраций.

На этапе распределения наиболее вероятны НПР, связанные с конкуренцией за места связывания с биосубстратами крови. Вытеснение лекарственным веществом, имеющим большое сродство к белкам, наименее "заинтересованного" конкурента приводит к увеличению свободной фракции вытесняемого препарата, что обеспечивает высокую скорость развития и величину вызываемого им эффекта, вплоть до токсического.

Важнейшим фактором риска НПР в данном виде взаимодействия является наличие у пациентов заболеваний, приводящих к снижению содержания белков в плазме крови.

На этапе метаболизма ведущую роль играет способность некоторых препаратов ингибировать микросомальные ферменты. Обычно этот процесс имеет конкурентный характер и по законам конкуренции является дозозависимым процессом, который развивается достаточно быстро, практически после первого прима ингибитора. Во избежание НПР дозу метаболизируемого лекарственного средства необходимо уменьшить, либо увеличить интервал введения.

Индукция микросомальных ферментов – процесс более длительный обычно развивается медленно, через 7-10 совместных приемов лекарств и сопровождается снижением активности препарата,

подвергающегося метаболизму в печени. В таких случаях следует увеличить дозу препарата до достижения желаемого терапевтического эффекта.

На этапе выведения чаще развиваются НПР, связанные с нарушением экскреции лекарственных препаратов почками, что приводит к их материальной кумуляции. Это наблюдается при взаимодействии с препаратами, угнетающими гломерулярную фильтрацию и канальцевую секрецию. Существенным риском в развитии НПР при данном виде взаимодействия имеет наличие у пациентов почечной недостаточности.

Для веществ, имеющих переменную степень ионизации, подверженность обратной реабсорбции, а, значит, снижению экскреции, важным является их взаимодействие с препаратами, изменяющими рН мочи, что лишает заряда ионизированные молекулы, а, следовательно, повышает их обратное всасывание в общий кровоток.

НПР при прямом типе ФД взаимодействия возникают за счет влияния на одни мишени:

- на одни и те же рецепторы (агонисты, прямые/непрямые антагонисты) или синапсы (адренергические, серотонинергические и т.п.)
- на одни и те же клетки (эритроциты, тромбоциты, клетки эндотелия, микроорганизмы), субклеточные структуры (ядро, рибосомы, митохондрии и т.д.) и внутриклеточную среду (содержание ионов, рН среды)
- на одни и те же органы (органотоксичность)
- на одни и те же системы (ЦНС, симпатическая, парасимпатическая, соматическая, репродуктивная, иммунитет и т.д.)
- на одни и те же пути обмена веществ (углеводный, жировой, белковый, минеральный), а также обмен отдельных метаболитов (арахидоновой кислоты, ц-АМФ, нуклеиновые кислоты)

Важно различать, что при изучении основных закономерностей действия лекарств как монопрепаратов фармакодинамикой вводится термин "рецептор". Для более упорядоченного взгляда на механизмы развития НПР, возникающих как результат ФД лекарственных взаимодействий логичным видится использование понятия "мишень", что имеет более широкий фармакологический смысл и не противоречит основным принципам фармакодинамики.

Подобный подход позволяет в какой-то степени систематизировать причины появления **НПР при так называемом опосредованном типе ФД взаимодействий**, когда лекарственные вещества, изначально влияя на разные биологические мишени, вызывают цепочку "событий" в местах, далеких от локализации первоначального действия лекарств. Этот тип взаимодействий представляет наибольшую трудность для специалистов.

Литература указана к лекции, неделя 9.

Самостоятельная работа слушателей, 4 ч.

Неделя 10. Лекция (2 ч). Определение степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НПР"

Литература:

Обязательная:

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Классификация неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные средства и методы их выявления. - 2006. - М.: Изд-во РУДН.- 56 с.

2. Edwards IR, Biriell C. WHO Programme - Global Monitoring. Pharmacovigilance. Editors: Mann RD, Andrews EB, John Wiley & Sons, Ltd, 2007: 151-166.

Дополнительная:

1. Астахова А.В., Брайцева Е.В. Определение степени достоверности причинно-следственной связи (СД ПСС) "лекарство-неблагоприятная побочная реакция". Классификация СД ПСС и методы определения //Безопасность лекарств, №1, 2001 г. С. 2-7.

Семинар: (3 ч.) Определение степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НПР"

Вопросы к семинару:

1. Методические подходы к определению степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) возникшей неблагоприятной реакции с приемом лекарственного средства.
2. Классификация степеней достоверности ПСС "лекарство – НПР", предложенная ВОЗ (1991 г.).
3. Классификация степеней достоверности ПСС, предложенная ЕС – "система ABO" (1992 г.).
4. Определение степени достоверности ПСС "лекарство – НПР" по шкале Naranjo (1981 г.) в условиях стационара.
5. Практическая значимость определения степени достоверности ПСС.

Неделя 11: Лекция(2 ч). Неблагоприятные побочные реакции, связанные с применением БАД.

Литература: указана к лекции, неделя 1.

Семинар: (2 ч.) **Неблагоприятные побочные реакции, связанные с применением БАД.**

Литература указана к лекции, неделя 1.

Вопросы к семинару:

1. БАД и компоненты БАД.
2. Международный мониторинг НПР, вызванных растительными лекарственными средствами.

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Неделя 12: Лекция (2 ч).Фальсифицированные лекарственные препараты.

1. Что такое поддельные лекарства?
2. Масштабы проблемы.
3. Последствия применения некачественных и поддельных лекарств.
4. Задачи в области предотвращения торговли поддельными лекарствами.
5. Факторы, способствующие торговле поддельными лекарствами.
6. Меры по борьбе с некачественными и поддельными лекарствами.
7. Новые и инновационные способы решения проблемы.
8. Деятельность ВОЗ в области борьбы с поддельными лекарствами.

Литература:

Обязательная:

Информационный бюллетень ВОЗ, №275, 2006, февраль.

Семинар: (2 ч.) **Лекарственные поражения центральной и периферической нервной системы**

Литература указана к лекции, неделя 1.

Вопросы к семинару:

9. Головная боль и головокружение, обморочные состояния.
10. Амнестический синдром.
11. Судорожный синдром.
12. Лекарственные нарушения сна. Седативное и миорелаксирующее действие препаратов центрального действия.
13. Экстрапирамидные расстройства и паркинсонизм.
14. Диагностические критерии лекарственной аллергии.
15. Депрессивные расстройства и лекарственные психозы.
16. Синдром Рейе.
17. Злокачественный нейролептический синдром.
18. Серотониновый синдром.

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Неделя 13. Лекция (2 часа). **Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы.**

Литература: указана к лекции, неделя 1.

Семинар: (2 ч.) **Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы.**

Литература указана к лекции, неделя 1.

Вопросы к семинару:

19. Артериальные гипотензии как осложнения фармакотерапии. Ортостатическая гипотензия.
20. Лекарственные артериальные гипертензии и гипертонические кризы.
21. Кардиотоксическое действие ЛС.
 - o Нарушения сердечного ритма.
 - o ЛС, оказывающие наиболее тяжелое кардиотоксическое действие.

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Неделя 14. Лекция (2 часа). **Острая почечная недостаточность лекарственного происхождения и ее диагностика.**

Литература:

1. Beard K., Perera D.R., Jick H. J. Clin. Pharmacol. 1988, 28, 431-5.
2. Bennett W.M., Elzinga L.W., Porter G.A. In: The Kidney. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991, 1430-96.
3. Brochner-Mortensen J. Dan. Med. Bull. 1978, 25, 181-202.

4. Degaichia A., Vonlanthen M., Agrafiotis A. et al. In: Seminaires d'uro-nephrologie. Paris: Masson, 1981, 187-201.
5. Dukes M.N.G. Meyer's SEDs. 12th Edition, 1992. Elsevier. Amsterdam-London-New York-Tokyo.
6. Kerr D.N., Ward M.K. In: Textbook of ADR. Edited by D.M.Davies. 2nd Edition, 1981.
7. Kessler M., Mirgaine H., Terrasse R. Concours med. 1992, 114, 33, 2940-98.
8. Kleinknecht D., Landais P., Goldfarb B. Nephrologie 1986, 7, 41-6.
9. Rotschild E. In: A practical Guide to diagnosis and management. Ed. by C.Benichou, 1994, 61.
10. Vigerat P., Baumelou A., Benichou C. et al. Nephrologie 1989, 10, 157-61.

Семинар: (2 ч.) **Острая почечная недостаточность лекарственного происхождения и ее диагностика.**

Литература указана к лекции, неделя 15

Вопросы к семинару:

11. Фармакоэпидемиология острой почечной недостаточности.
12. Диагностика ОПН. Различия между преренальной и ренальной ОПН.
13. Критерии тяжести ОПН.
14. Доказательства причастности препаратов к развитию ОПН.
15. Факторы риска развития ОПН.

Острая почечная недостаточность (ОПН) относится к числу серьезных побочных реакций, вызываемых лекарственными средствами. Более 100 препаратов, применяемых в настоящее время, могут быть причиной развития ОПН. Антибактериальные препараты чаще других вызывают поражения почек у больных разных возрастов. По данным некоторых исследований 1/3 случаев острой почечной недостаточности связана с противомикробными средствами.

В 40-50% случаев ОПН (от числа случаев ОПН, вызванных лекарствами) возникает вследствие приема антибиотиков, антибиотики аминогликозидного ряда лидируют в этом списке. Приблизительно 50% случаев госпитализаций больных с острой почечной недостаточностью лекарственного происхождения приходится на долю ОПН, вызванной аминогликозидами. У 6%-26% больных причиной развития ОПН является гентамицин. Установлено, что ОПН возникает у 15% больных, леченных антибиотиками-аминогликозидами, и у 80% больных, леченных амфотерицином В. По данным других исследователей на долю ОПН, вызываемой антибиотиками – аминогликозидами приходится 80% случаев (60% при монотерапии и 20% при их сочетании с цефалоспоридами) от числа случаев ОПН, которые были следствием лечения антибактериальными препаратами.

Острая почечная недостаточность, вызываемая некоторыми препаратами, может приводить к токсическим insultам, особенно у больных с предрасполагающими факторами (см. ниже). Поражение почек под влиянием лекарственных средств может быть результатом либо их прямого токсического влияния на почки, либо они развиваются по типу реакций гиперчувствительности. На практике чаще имеют дело с осложнениями токсического генеза. Они зависят от дозы, симптомы нарастают незаметно и часто характеризуются некрозом части клеток в проксимальных отделах почек.

Патологические изменения, в тяжелых случаях, соответствуют картине острого тубулярного некроза. Такой ход развития событий характерен, например, для поражений печени в результате терапии аминогликозидами и гликопептидами.

Поражения почек, развивающиеся по иммунологическому механизму действия, обычно имеют острое начало и сочетаются с аллергическими проявлениями. Гистологически они характеризуются присутствием инфильтратов из мононуклеарных клеток и иммуноглобулинов Е. Поскольку ОПН может приводить к серьезным последствиям, основное внимание должно быть обращено на ее раннюю диагностику с целью своевременного принятия адекватных мер, и в первую очередь - отмены препарата. В связи с этим крайне важно предоставление врачам рекомендации, которые позволяют лучше ориентироваться в диагностике ОПН лекарственного происхождения.

Перечень некоторых основных медикаментов, вызывающих ОПН (M.Dikes, 1992; D.Kerr, M.Ward, 1981)

Антибиотики:

- o аминогликозиды
- o пенициллины
- o цефалоспорины первого поколения
- o рифампицин

Противовоспалительные нестероидные и анальгезирующие средства:

- o амидопирин
- o аспирин
- o фенпрофен
- o индометацин
- o ибупрофен
- o напроксен
- o пироксикам
- o клометацин
- o глафенин
- o фенацетин

Иодоконтрастные средства

Ингибиторы АПФ

Противоопухолевые средства:

- o цисплатин
- o ифосфамид
- o стрептозоцин
- o нитрозометилмочевина
- o метотрексат
- o интерлейкин-2

Относительно редко ОПН вызывают следующие препараты

- o циклоспорин
- o декстран-40
- o аллопуринол
- o диуретики
- o борная кислота
- o энфлюран
- o котримоксазол (бисептол)
- o литий
- o аналоги кальциферона
- o полимиксин
- o ретинол
- o циметидин
- o сульфаниламиды
- o дефероксамин
- o тетрациклин
- o циметидин
- o триамтерен
- o витамин D (гипервитаминоз)
- o виомицин
- o интерфероны
- o ванкомицин
- o эфиры фумаровой кислоты
- o заменители глюкозы
- o кортикотропин

ТЕРМИНОЛОГИЯ

- o **Почечная недостаточность (ПН)** - патологическое состояние, при котором наблюдается снижение скорости клубочковой фильтрации.
- o **Острая почечная недостаточность (ОПН)** - быстрое ухудшение функции почек, при которой скорость клубочковой фильтрации снижается в течение нескольких часов или дней.
- o **Действительная, или ренальная (внутренняя, по-английски «intrinsic»)**
ОПН – внезапно возникающее патологическое состояние, характеризующееся структурными изменениями в почках, в результате чего выделяют различные варианты нефропатий: канальцевая, интерстициальная, сосудистая или клубочковая.
- o **Преренальная почечная недостаточность** - характеризуется отсутствием структурных почечных поражений, выявляемых при гистологических исследованиях. Преренальная недостаточность является следствием почечной гипоперфузии.
- o **Анурия** - отсутствие поступления мочи в мочевой пузырь. Анурия возникает при двусторонней полной обструкции мочевых путей, окклюзии почечных артерий или вен, а также при шоке с выраженной артериальной гипотонией. Анурия может быть вызвана некрозом почек или быстро прогрессирующим гломерулонефритом.

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Неделя 15. Лекция (2 часа). **Лекарственные поражения системы крови.**

Литература: указана к лекции, неделя 1.

Семинар: (2 ч.) **Лекарственные поражения системы крови и желудочно-кишечного тракта.**

Литература :

1. Буеверов А. О. Лекарственные поражения печени. РМЖ. 2001; 9 (13–14).
2. Ивашкин В.Т. Болезни печени и желчевыводящих путей: Рук-во для врачей. 2-е изд. М.: ООО "Издат. дом "М-Вести", 2005.
3. Питер Р. Мак Нелли. Секреты гастроэнтерологии. М.: ЗАО "Издательство БИНОМ", СПб.: Невский диалект, 1999.
4. Подымова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 1998; 246–64.
5. Шерлок Ш, Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей (пер. с англ.). М., 1999; 386–423.
6. Шульпекова Ю.О. Лекарственные поражения печени. *Consilium medicum*. 2006. Т. 8, №7.
7. Хазанов А.И., Румянцев О.Н., Калинин А.В., Скворцов С.В. и др. Особенности лекарственных и вирусно-лекарственных поражений печени. *Клин. вестн.* 2000; 1.
8. DeLeve LD, Kaplowitz N. Mechanisms of drug-induced liver disease. *Gastroenterol Clin N Am* 1995; 24: 787–810.
9. Fry SW, Seeff LB. Hepatotoxicity of analgetics and anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol Clin N Am* 1995; 24: 875–905.
10. Schiano TD, Black M. Drug-induced and toxic liver disease. In: Friedman LS, Keefe EB, Maddrey WC (ed.). *Handbook of Liver Disease*. Churchill Livingstone 1998; p. 103–23.
11. Zimmerman HJ. Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22: 767–73.

Вопросы к семинару:

12. Лекарственные поражения органов кроветворения
13. Лекарственная полиглобулия.
14. Лекарственные коагулопатии.
15. Поражения полости рта, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.
16. Диспептический синдром. Дисбактериоз. Синдром нарушенного всасывания.
17. Псевдомембранозный колит.
18. Лекарственные поражения печени.

На семинаре следует обратить внимание слушателей, что характер патогенного влияния лекарств на печень может быть разнообразным и сопровождаться развитием различных патоморфологических изменений (от дистрофии и холестаза до фульминантного гепатита), всю группу лекарственных поражений печени обозначают общим термином "гепатопатии". В условиях большого разнообразия ЛС и зачастую неконтролируемого их приема распространенность лекарственных гепатопатий существенно возросла. Та часть случаев, которые нам приходится наблюдать в своей практике, по-видимому, представляет собой лишь видимую часть "айсберга". Нельзя исключить, что немалая доля гепатитов и циррозов, которые расцениваются как криптогенные, на самом деле отражают лекарственное поражение печени.

Механизмы патологического воздействия лекарств на печень

Лекарства, обладающие наиболее высоким гепатотоксичным потенциалом, можно разделить на 2 группы:

- о непосредственно обладающие токсичностью. Принципиально важно, что реакции, вызываемые препаратами первой группы, определяются дозой и временем приема, а также путем выделения лекарства из организма. В целом, учитывая эти особенности, их негативный эффект предсказуем;
- о вызывающие реакции идиосинкразии и повреждение печени у лиц, обладающих индивидуальной непереносимостью данного препарата. Развитие подобных реакций зачастую невозможно заранее предсказать.

Необходимо напомнить о ведущей роли печени в **метаболизме большинства ЛС**. Превращения лекарств в печени можно условно разделить на три фазы:

- о Фаза 1 – окисление, которое происходит в гепатоцитах при участии монооксигеназ, цитохром С-редуктазы и системы цитохрома Р-450 (семейства I, II, III), расположенной в эндоплазматическом ретикулуме. Кофактором в данных окислительных системах служит НАДФ.
- о Фаза 2 – дальнейшие превращения, которые заключаются в связывании (конъюгация) образовавшихся метаболитов с различными эндогенными молекулами (глутатион, ацетат, сульфаты, глюкуронаты). При этом из липофильных молекул образуются водорастворимые вещества.
- о Фаза 3 – выведение образовавшихся продуктов с желчью и мочой.

В настоящее время открыто более 50 изоферментов системы Р-450, структура которых кодируется отдельными генами. Генетические различия каталитической активности ферментов объясняют причину развития реакций идиосинкразии к отдельным препаратам. Чрезмерное повышение активности ферментов системы цитохрома Р-450 в результате их индукции (например, на фоне алкогольной интоксикации) может сопровождаться резким повышением выработки токсичных метаболитов.

Помимо генетических факторов, которые определяют индивидуальные различия в превращениях лекарств в организме, можно выделить ряд состояний, при которых риск развития лекарственного поражения особенно высок. Например, при изменении белкового состава крови, снижении скорости кровотока изменяется кинетика многих препаратов. В условиях нарушения выведения желчи (например, при первичном билиарном циррозе) может происходить накопление некоторых препаратов в организме и возникает опасность серьезных побочных эффектов. Так может происходить накопление циклоспорина, который выводится преимущественно с желчью. Однако не все случаи лекарственного повреждения печени можно объяснить образованием токсичных метаболитов в печени. К настоящему времени получены данные в пользу иммунологически обусловленного лекарственного поражения. В этой ситуации само лекарственное вещество или его метаболит вступают во взаимодействие с белковыми молекулами паренхимы печени, играя роль гаптена. Белок с измененной структурой становится мишенью для иммунной агрессии. Как отмечалось, **клинические проявления и морфологические варианты лекарственных гепатопатий** разнообразны. Современная классификация включает следующие основные варианты:

1. некроз гепатоцитов III зоны ацинуса;
2. некроз гепатоцитов I зоны ацинуса;
3. митохондриальные цитопатии;

4. лекарственно-индуцированный фиброз печени;
5. поражение сосудов печени;
6. острый лекарственный гепатит;
7. хронический лекарственный гепатит;
8. поражение по типу реакции гиперчувствительности;
9. лекарственный канальцевый холестаз;
10. паренхиматозно-канальцевый холестаз;
11. внутрипротоковый холестаз;
12. лекарственно-индуцированный билиарный сладж;
13. лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит;
14. лекарственно-индуцированные опухоли печени.

Некроз гепатоцитов III зоны ацинуса (перицентральной) наиболее часто наблюдается при воздействии *парацетамола, салицилатов, кокаина, а также таких токсинов, как четыреххлористый углерод, толуол, трихлорэтилен, токсины грибов рода Amanita*. Промежуточные метаболиты перечисленных средств обладают выраженной алкилирующей или ацетилирующей активностью и образуют ковалентные связи с молекулами печеночной ткани. В результате этого наблюдается угнетение процессов внутриклеточной детоксикации и истощение запасов глутатиона. Следствием этого является активация реакций свободно-радикального окисления и развитие некрозов печени, выраженность которых, как правило, напрямую связана с принятой дозой лекарственного вещества. Однако наблюдаются и исключения, когда токсическая реакция не является дозозависимой и объясняется идиосинкразией к метаболитам. Например, даже при применении небольших доз галотана могут развиваться массивные некрозы гепатоцитов и выраженная воспалительная реакция. Нередко некрозам перипортальной зоны сопутствует мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов, отражающая тяжелое нарушение внутриклеточного обмена и достаточно выраженная воспалительная реакция. Токсическое влияние парацетамола на печень связано с действием его промежуточного нестабильного метаболита – N-ацетил-p-аминобензохинона (NAPQI). В норме только небольшое количество парацетамола при участии соответствующего звена цитохрома P-450 превращается в NAPQI, который затем связывается с глутатионом и экскретируется в виде меркаптуриновой кислоты. Прием больших доз парацетамола (как правило, более 4 г/сут) сопровождается накоплением NAPQI в печени и последующим истощением запасов связывающего его глутатиона. Активация перекисного окисления, а также связывание NAPQI с белками плазмы с образованием комплексов вызывают некротический процесс в печени. В целом гепатотоксический потенциал парацетамола зависит от следующих исходных условий: 1) принятой дозы; 2) скорости образования NAPQI; 3) исходных тканевых запасов глутатиона. На эти факторы существенно влияют факторы, способные индуцировать соответствующее звено цитохрома P-450 или истощать запасы глутатиона (например, хроническое злоупотребление алкоголем или прием противосудорожных препаратов, изониазида). В клиническом аспекте лекарственно-индуцированному некрозу гепатоцитов III зоны достаточно часто сопутствует поражение других органов и систем, в частности почек, которое варьирует от незначительного нарушения их функции до развития острой почечной недостаточности. Отравление парацетамолом (при приеме более 11 г внутрь) сопровождается развитием фульминантной печеночной недостаточности.

Некроз гепатоцитов I зоны ацинуса (перипортальной) развивается при приеме внутрь препаратов *железа и фосфорорганических соединений* в больших дозах; при этом характерен отчетливый дозозависимый эффект. Сопутствующими клиническими проявлениями весьма часто служат симптомы поражения пищеварительного тракта (острый гастрит и энтерит). Признаки вовлечения в процесс почек отсутствуют.

Лекарственное поражение печени, развивающееся по механизму митохондриальной цитопатии, чаще всего возникает при приеме *антибиотиков*

тетрациклинового ряда (*доксциклин, хлортетрациклин, метациклин*), аналогов нуклеозидов, применяемых для лечения вирусных инфекций (*диданозин, зальцитабин, зидовудин*), вальпроата натрия. Механизм данного типа лекарственного поражения печени обусловлен блокадой ферментов дыхательной цепи митохондрий. Токсическое влияние может объясняться как прямым угнетением ферментов (это характерно для метаболита вальпроата натрия – 2-пропилпентановой кислоты), так и опосредованным (сродством нуклеозидных аналогов к структурам митохондрий).

При морфологическом исследовании печени отмечаются некрозы гепатоцитов (преимущественно в перипортальной зоне), мелкокапельная жировая дистрофия гепатоцитов. При электронной микроскопии можно обнаружить значительное повреждение митохондрий. Тяжелое нарушение функции митохондрий сопровождается сложными нарушениями гомеостаза – частым развитием гипераммониемии, лактацидоза, гипогликемии, присоединением диспепсических явлений и синдрома полинейропатии. Развитие лекарственного стеатогепатита наиболее характерно для побочного действия *амиодарона, синтетических эстрогенов, ацетилсалициловой кислоты, триметоприма/сульфаметоксазола, антагонистов кальция, аминохинолонов (делагил, плаквенил)*. Эти препараты угнетают процесс β -окисления жирных кислот в митохондриях и нарушают процесс переноса электронов в дыхательной цепи, что способствует активации перекисного окисления липидов. По всей видимости, также происходит подавление катаболизма фосфолипидов в лизосомах, что приводит к развитию фосфолипидоза. При гистологическом исследовании наблюдаются изменения, весьма сходные с таковой при алкогольном гепатите, при длительном течении развивается фиброз. Гиалиновые тельца Мэллори обнаруживаются преимущественно в перицентральной зоне ацинуса. При электронной микроскопии выявляются лизосомы, нагруженные фосфолипидами и миелином. Развитие лекарственного гепатита весьма часто протекает бессимптомно, и заподозрить его можно при обнаружении повышенного уровня сывороточных трансаминаз и/или ферментов холестаза. С течением времени стеатогепатит может трансформироваться в цирроз печени. В 2–6% случаев, преимущественно на фоне мелкокапельной жировой дистрофии, развивается фульминантная печеночная недостаточность.

Прогрессирующий фиброз печени как главное проявление лекарственного поражения может развиваться на фоне длительного приема *цитостатиков (в особенности, метотрексата), ретиноидов, соединений мышьяка*. Распространение фиброза начинается преимущественно по ходу перисинусоидальных пространств, в результате чего нарушается кровоток в синусоидах; функции гепатоцитов страдают существенно меньше. Клиническим выражением служит нецирротическая портальная гипертензия. Нередко также развивается фиброзирующий альвеолит. Среди пациентов, принимающих метотрексат, к развитию фиброза печени и легких предрасположены лица, у которых в повышенном количестве образуется промежуточный метаболит этого препарата.

Патология сосудов печени, обусловленная лекарственным воздействием, представлена следующими морфологическими вариантами: расширение синусоидов, пелиоз (образование крупных полостей, заполненных кровью, зачастую выстланных синусоидальными клетками), веноокклюзионная болезнь. Расширение синусоидов может наблюдаться при применении *контрацептивов, анаболических стероидов и азатиоприна* и в основном затрагивает перипортальные отделы доли. В основе формирования пелиоза лежит повышенная проницаемость сосудистой стенки, в результате чего клетки крови мигрируют через эндотелиальный барьер синусоидов. В последующем наблюдается развитие перисинусоидального фиброза. Этот тип сосудистого поражения может быть связан с применением *контрацептивов, андрогенов, анаболических стероидов, антиэстрогеновых препаратов (тамоксифен), антигонадотропных препаратов (даназол)*.

Веноокклюзионная болезнь характеризуется повреждением мелких печеночных вен перицентральных отделов доли, которые особенно чувствительны к гипоксии и воздействию токсических агентов. Этот тип поражения наиболее часто вызывают *азатиоприн, циклофосфан,*

цитостатики – производные мочевины, лучевая терапия. При веноокклюзионной болезни печень увеличена, болезненна, характерно развитие асцита при незначительной выраженности цитолитического синдрома и желтухи.

Острый лекарственный гепатит разной степени тяжести, пожалуй, представляет собой наиболее яркое из лекарственных поражений печени, в части случаев несущее опасность фульминантной печеночной недостаточности. Как правило, он обусловлен реакциями идиосинкразии, и риск развития этого нарушения не является предсказуемым и дозозависимым; однако риск повышается при длительном и многократном введении препарата.

Острый лекарственный гепатит описан при назначении *противотуберкулезных ЛС (изониазид), аминогликозидов (стрептомицин, амикацин, рифампицин), гипотензивных препаратов (метилдофа, атенолол, метопролол, лабетолол, ацебутолол, производные гидролазина, эналаприл, верапамил), противогрибковых препаратов (кетоконазол, флуконазол), антиандрогенных препаратов (флутамид), такрина, пемолина, клозепамы, препаратов никотиновой кислоты (ниацин, эндурацин).* При морфологическом исследовании печени возможно выявление некрозов и воспалительной инфильтрации разной степени выраженности. Клинические проявления разворачиваются через 5–8 дней от начала приема "виновного" лекарства и носят характер, типичный для острого гепатита любой этиологии. Выделяется преджелтушный период, в который на первый план выходят диспепсические расстройства, отсутствие аппетита, адинамия. С развитием желтушного периода происходит потемнение мочи, осветление кала, выявляется увеличение печени и высокая активность сывороточных трансаминаз. После отмены предполагаемого "виновного" агента достаточно скоро наблюдается существенное улучшение состояния, возможны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности.

Развитие **хронического лекарственного гепатита** наиболее часто ассоциировано с приемом *изониазида, клофибрата, миноциклина, нитрофуранов.* Морфологическая картина характеризуется локализацией некрозов и воспалительной инфильтрации в дольках и перипортальных областях и высоким содержанием в инфильтрате плазматических клеток. В процессе длительного течения формируется выраженный фиброз. Клинически этот тип поражения нередко напоминает аутоиммунный гепатит; весьма часто он развивается без манифестной стадии острого гепатита и выявляется случайно. В некоторых случаях в крови возможно обнаружение аутоантител. После отмены предполагаемого "виновного" агента, как правило, наступает значительное улучшение состояния.

Лекарственное поражение печени по типу реакции гиперчувствительности обычно развивается через 2–4 нед лечения, особенно при повторном назначении подозреваемого препарата. ЛС, на фоне которых наиболее часто наблюдается поражение печени по типу реакции гиперчувствительности, включают *сульфаниламиды (септрин, сульфасалазопиридазин, фансидар), НПВС, тиреостатики (пропилтиоурацил, тиамазол), препараты хинина, противосудорожные средства (фенитоин, карбамазепин).* Морфологическая картина печени: выраженные "пестрые" некрозы, нередко – вовлечение в процесс желчных канальцев, значительная эозинофильная инфильтрация печеночной паренхимы. Возможно формирование гранулем, что служит отражением продолжающейся иммунной стимуляции. Клинически отмечается большая вариабельность проявлений: от изолированного острого гепатита умеренной активности до активного гепатита с системными поражениями (артрит, кожный васкулит, эозинофилия и гемолиз).

Основная причина развития **канальцевого холестаза** – прием гормональных препаратов, содержащих в своем составе циклопентанпергидрофенантеновое кольцо – *андрогенами и эстрогенами.* Как правило, это пероральные эстроген- и гестагенсодержащие контрацептивы, андрогенные и анаболические стероиды. Подобное поражение печени может также вызывать циклоспорин А. Развитие холестаза обусловлено подавлением транспорта желчи, не зависящего от желчных кислот, подавление активности Na⁺, K⁺-АТФазы, уменьшением текучести мембран синусоидов, нарушением плотности межклеточных контактов, снижением

сократительной способности околоканальцевых микрофиламентов. При морфологическом исследовании: архитектура печени сохранена, выявляются признаки холестаза, преимущественно в периферической доле. Воспалительная реакция не выражена.

Основным клиническим признаком канальцевого холестаза служит кожный зуд при незначительном повышении уровня билирубина, может отмечаться преходящее повышение уровня трансаминаз. Повышение активности щелочной фосфатазы регистрируется не всегда.

Паренхиматозно-канальцевый холестаз наиболее часто развивается на фоне приема *хлорпромазина, сульфаниламидов, полусинтетических и синтетических пенициллинов, макролидов, H₂-блокаторов, пероральных гипогликемических средств – производных сульфонилмочевины.*

В патогенезе этого расстройства по сравнению с канальцевым холестазом, по-видимому, преобладают иммунные механизмы. Морфологическими характеристиками служат проявления холестаза в большей степени III и I зонах ацинуса, отмечается повреждение гепатоцитов, выраженная воспалительная инфильтрация преимущественно в портальных трактах, с большим количеством эозинофилов; возможно образование гранулем.

Как и при канальцевом поражении, в клинической картине на первый план выходят симптомы холестаза: отмечается кожный зуд, который может сохраняться в течение нескольких месяцев и даже лет после отмены препарата. При этом варианте поражения печени по сравнению с канальцевым холестазом более отчетливо проявляется синдромом цитолиза.

При **внутрипротоковом холестазе** наблюдается образование сгустков желчи в протоках и канальцах. Этот вариант лекарственного поражения является казуистикой и наблюдался при назначении бензоксипрофена (в настоящее время применение этого препарата запрещено в связи с высокой токсичностью).

По данным биопсии печени, воспалительной реакции не отмечается. Основным проявлением служит желтуха, которая нередко сочетается с развитием острой почечной недостаточности.

Развитие **билиарного сладжа** на фоне приема некоторых лекарств может объясняться изменением физико-химических свойств желчи в результате нарушения транспорта желчных кислот в печени и/или повышенным выделением липидов в желчь. Кроме того, возможна существенная примесь к желчи кальциевых солей лекарственных препаратов. Повышенная экскреция липидов в желчь отмечается при назначении фибратов; сгущение желчи в результате кристаллизации лекарственных веществ, выделяющихся с желчью, возможно при назначении цефтриаксона и цефтазидима. В части случаев проявлением лекарственно-индуцированного билиарного сладжа служит приступ желчной колики.

Лекарственно-индуцированный склерозирующий холангит развивается как следствие химической травмы эпителия желчных протоков на фоне введения химиотерапевтических средств непосредственно в печеночную артерию (5-фторурацил, цисплатина, тиабендазол), инъекции этанола в эхинококковые кисты и опухолевые очаги, после лучевых воздействий. Лекарственный склерозирующий холангит имеет вторичный характер. Проявлением этого типа поражения, так же как и первичного склерозирующего холангита, служит выраженный холестатический синдром; при наличии сегментарных сужений возможно присоединение инфекции. Предполагается возможная связь развития **опухолей печени** на фоне приема гормональных (эстрогены, андрогены, гестагены) и антигормональных препаратов (даназол, ципротерона ацетат). Для доказательства причинно-следственной связи необходимо обобщить результаты специально спланированных исследований.

В распознавании лекарственной гепатопатии, пожалуй, решающую роль играют тщательный сбор анамнеза и анализ всех возможных причин заболевания.

1. Необходимо расспросить пациента не только о тех лекарствах, которые назначил ему врач, но и о тех, которые он принимал самостоятельно. Описаны случаи фульминантного гепатита у пациентов, принимавших травяные сборы из китайских трав для похудения.
2. Важно уточнить дозу и продолжительность приема, а также определить, привел ли к развитию гепатопатии длительный прием препарата или отмечалось быстрое развитие симптоматики при назначении повторных курсов.
3. Необходимо оценить временную связь появления признаков гепатопатии с первым и последующими приемами лекарственного препарата, а также динамику симптомов после его отмены. В процессе уточнения диагноза необходимо исключить другие возможные причины повреждения печени.

Постановку диагноза лекарственной гепатопатии затрудняют такие факторы, как наличие фонового хронического заболевания печени, отсутствие четких анамнестических данных о приеме лекарственных средств, нередко – невозможность собрать анамнез из-за тяжести состояния больного. Данные биопсии печени, бесспорно, во многих случаях позволяют провести различие между лекарственным поражением и другими заболеваниями; но, к сожалению, морфологические признаки не всегда являются достаточно специфичными. Биопсия печени показана в тех случаях, когда отмена лекарства не приводит к видимому улучшению и этиология заболевания остается неясной.

Лечение лекарственных гепатопатий. Первым шагом в лечении должна быть отмена лекарственного средства. В большинстве случаев отмена подозреваемого препарата достаточно быстро приводит к существенному улучшению клинико-лабораторных данных. Но следует учитывать, что необходимо продолжать длительное наблюдение больных, в особенности тех, которые получали препараты с большим периодом полувыведения (например, *амиодарон*). При развитии реакций по механизму гиперчувствительности, когда лекарство выступает в роли гаптена, симптомы заболевания могут сохраняться даже спустя много месяцев после отмены препарата.

Лекарственные средства, позволяющие ограничить степень поражения печени, назначают с большой осторожностью, под контролем общего состояния и лабораторных показателей. К сожалению, на сегодняшний день мы не располагаем данными рандомизированных исследований, которые позволили бы разработать определенные алгоритмы лечения отдельных видов лекарственных гепатопатий. Однако, опираясь на данные экспериментов и отдельных наблюдений, можно выделить отдельные препараты, оказывающие положительный эффект при определенных типах расстройств.

При гепатопатиях, протекающих с выраженным синдромом холестаза, возможно назначение *урсодеоксихолевой кислоты*. Иммуносупрессивный и антиапоптотический механизмы действия этого препарата могут ускорить процесс разрешения гепатопатии.

При лекарственном поражении, протекающем по типу стеатогепатита, наблюдаются сходные с алкогольным поражением изменения в клетке: нарушение работы дыхательной цепи, активация перекисного окисления липидов, нарушение целостности мембраны митохондрий. Утечка цитохрома из митохондрий в цитоплазму запускает реакции программированной гибели клеток (апоптоз). При ведении пациентов с лекарственным стеатогепатитом более быстрый положительный эффект может быть достигнут при назначении препаратов эссенциальных фосфолипидов, способствующих восстановлению целостности мембран. Фосфолипиды регулируют проницаемость оболочки клетки для ионов, поддерживают процессы окисления и фосфорилирования в клетке и непосредственно в митохондриях. Ненасыщенные жирные кислоты фосфолипидов способствуют повышению активности и текучести мембран, нормализуют их проницаемость. Заслуживает специального изучения лечебный потенциал различных антиоксидантов в ограничении лекарственного повреждения печени и в том числе препаратов

растительного происхождения, регулирующих состав и реологию желчи. В лечении поражений печени у больных туберкулезом используют *рибоксин* и *пирацетам*, которые проявляют клинический эффект, по-видимому, благодаря антигипоксическому влиянию. Влияние пирацетама в несколько раз снижает частоту гепатопатий при назначении изониазида и рифампицина. Существуют и некоторые специфические средства лечения лекарственных гепатопатий. Например, лечение отравления парацетамолом подразумевает назначение внутривенно ацетилцистеина, который является источником глутатиона, связывающего токсические продукты метаболизма парацетамола. Дозу ацетилцистеина рассчитывают по времени отравления, принятому количеству парацетамола или его концентрации в плазме крови. Даже при развитии тяжелого поражения печени при своевременном адекватном лечении большинство пациентов выживают, и практически всегда у них происходит восстановление нормальной функции печени. В условиях нарастающей печеночной недостаточности и недостаточной эффективности терапии возникают показания к трансплантации печени.

Самостоятельная работа слушателей- 4 часа

Неделя 16: Лекция(2 ч). **Лекарственные поражения эндокринной системы.**

Литература:

Указана в лекции, неделя 1.

Семинар: (2 ч.) **Лекарственные поражения эндокринной системы.**

Вопросы к семинару:

4. Зоб, гипотиреоз, гипертиреоз и тиреотоксикоз.
5. Ятрогенный гиперкортицизм и гипокортицизм.
6. Гинекомастия и галакторея. Маскулинизация (вир илизация) и феминизация.
7. Нарушения углеводного обмена. Гипогликемические синдромы.
8. Нарушения функции паращитовидных желез и обмена кальция.

Самостоятельная работа слушателей - 4 часа

Неделя 17: Лекция (2 часа). **Фармакогенетические основы НПР**

Литература:

Указана в лекции, неделя 1.

Семинар:(3 ч.) **Фармакогенетические основы НПР**

Вопросы к семинару:

9. Фармакогенетика: общее представление.
10. Наследственные дефекты ферментных систем и генетические различия в метаболизме лекарственных средств.
 1. Атипичная псевдохоллинэстераза (чувствительность к суксаметонию).
 2. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гемолиз эритроцитов и лекарства).
 3. Недостаточность ацетилтрансферазы (задержка в выведении лекарства).
 4. Недостаточность каталазы.
11. Атипичные реакции на лекарственные средства при наследственных нарушениях обмена веществ
 1. Врожденная метгемоглобинемия

2. Порфирии
3. Наследственные негемолитические желтухи
4. Подагра и лекарства.
5. Гипербилирубинемия и эстрогены.
6. Синдром Рилея-Дея и анестезия.
7. Гемофилия и ацетилсалициловая кислота.
8. Болезнь Гирке, адреналин и глюкагон.

Самостоятельная работа слушателей - 4 часа

Неделя 18. ЗАЧЕТ

Методические указания для слушателя

Данные рекомендации предназначены для практического применения слушателями курса при организации центров мониторинга лекарств и специалистами фармаконадзора. В процессе обучения слушатель должен уяснить следующие позиции.

Общие вопросы безопасности лекарств. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств (фармаконадзор).

- Частота неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные средства в разных странах колеблется в пределах от 10 до 35 %.

Информация, собранная на предмаркетинговой стадии разработки лекарственного препарата неизбежно будет неполной в отношении возможных побочных эффектов (определение см. в Глоссарии) по следующим причинам:

- тесты на животных не могут гарантировать безопасность препаратов для человека;
- для клинических испытаний специально отбирают ограниченное количество пациентов, а условия использования препаратов отличаются от условий их использования в клинической практике. Кроме того, длительность испытаний ограничена;
- информация о редких и серьезных побочных реакциях, хронической токсичности, использовании в специфических группах (например, для лечения детей, пожилых людей или беременных женщин) и лекарственном взаимодействии часто бывает недоступной или неполной.

Фармаконадзор необходимо ввести во всех странах, поскольку проявления побочных реакций и другие проблемы, связанные с лекарственными препаратами, различны в разных странах, и даже в разных регионах внутри одной страны. Это может быть обусловлено различиями:

- в производстве лекарств;
- распространении и использовании (в показаниях, дозах, доступности);
- питания, народных традиций и генетическими особенностями;
- в фармацевтическом качестве и наполнители фармацевтических продуктов
- местного производства,
- в использовании неортодоксальных препаратов (например, лекарственных растений), которые при отдельном использовании или в сочетании с другими лекарствами могут проявить специфическую токсичность.

Данные, полученные из страны или региона, могут иметь огромную ценность, в том числе и образовательную, и повлиять на процесс принятия решений на национальном уровне. Информация, полученная из определенной страны (например, из страны-производителя лекарства), может оказаться несущественной для остального мира, поскольку условия там могут быть совершенно другими. Если информация из региона не поступает, может пройти довольно много времени, прежде чем проблема станет известна органам лекарственного регулирования, врачам, фармацевтам, пациентам и фармацевтическим компаниям.

С другой стороны, международные органы фармаконадзора, например, Международная Программа ВОЗ по мониторингу лекарств, могут предоставить информацию по таким вопросам возможной безопасности, которые еще не возникали в пределах страны.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЦЕЛИ Фармаконадзора.

Фармаконадзор обеспечивает обнаружение, оценку и предотвращение побочных реакций лекарств. Основными целями фармаконадзора являются:

1. Раннее обнаружение неизвестных до сих пор реакций и взаимодействий.
2. Обнаружение увеличения частоты возникновения (известных) побочных реакций.
3. Идентификация факторов риска и возможных механизмов, лежащих в основе побочных реакций.
4. Оценка количественных аспектов анализа соотношения выгоды и риска и распространение информации, необходимой для усовершенствования назначения лекарств и государственного лекарственного регулирования.

Основными задачами фармаконадзора являются:

- рациональное и безопасное использование лекарств;
- оценка риска и пользы лекарств на фармацевтическом рынке и информирование о них;
- обучение и информирование пациентов.

Спонтанное сообщение – региональная или федеральная система оповещения о подозрениях на побочную реакцию препарата - первичный метод фармаконадзора. Кроме того, существуют или находятся в разработке другие методы сбора данных.

СООБЩЕНИЕ О СЛУЧАЯХ РАЗВИТИЯ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ.

Добровольное информирование – региональная или федеральная система сбора сообщений о подозрениях на побочную реакцию – является на сегодняшний день основным источником информации для фармаконадзора.

Форма сообщения.

В фармаконадзоре сообщение о случае возникновения побочной реакции можно определить как **извещение о возникновении у пациента побочного медицинского явления (или отклонений в результатах анализов), причиной которого предположительно является лекарство.**

От кого поступают сообщения?

Оптимальным источником информации для фармаконадзора являются специалисты:

семейные врачи, квалифицированные медицинские работники и фармацевты. В некоторых странах стоматологи, акушеры, медсестры и другие работники здравоохранения тоже имеют право назначать и вводить лекарства и поэтому тоже могут быть источником информации.

Кроме того, фармацевты и средний медицинский персонал могут сыграть важную роль в стимулировании оповещения и ее пополнении (например, в отношении комбинированного назначения препаратов и предшествовавшего использования лекарственных препаратов).

Производители лекарственных средств, будучи в первую очередь ответственными за безопасность своих продуктов, должны позаботиться о том, чтобы информация о предполагаемых побочных реакциях на их лекарства поступила в компетентные органы.

Если сообщение о побочной реакции поступило в местный или национальный центр непосредственно от пациента, будет полезным связаться с его лечащим врачом для проверки и пополнения данных.

О чем сообщать?

На ранних стадиях существования системы фармаконадзора сообщения обо всех – известных и неизвестных, серьезных и несерьезных – подозрениях на побочную реакцию полезны и важны, поскольку необходимо для начала создать *культуру информирования*, в которой инстинктивной реакцией на любое подозрение на побочную реакцию будет сообщение в компетентную организацию. Врачам необходимо изучить, как и что именно сообщать, а персоналу Центра по фармаконадзору – научиться оценивать, кодировать и интерпретировать сообщения.

В устоявшихся системах фармаконадзора стало обычной практикой требовать информирования обо всех предполагаемых побочных реакциях, включая даже незначительные реакции в отношении новых лекарств. Для известных препаратов особую важность имеет сообщение о серьезных или необычных подозреваемых побочных реакциях, а известные и незначительные реакции представляют меньший интерес (определение *серьезной реакции* см. в Глоссарии). Подозрение на увеличение частоты проявления определенной реакции также является поводом для информирования соответствующих органов.

Несмотря на то, что фармаконадзор занимается в первую очередь фармацевтическими препаратами (включая контрасты для радиологического исследования, вакцины и диагностические средства), следует рассматривать также побочные реакции на медикаменты, используемые в традиционной медицине (например, лекарственные растения). Особый интерес представляет токсикомания (злоупотребление лекарствами или наркомания) и использования лекарств во время беременности (тератогенность) и в период лактации.

Кроме того, рекомендуется сообщать о низкой эффективности и подозрениях на фармацевтические дефекты препаратов, особенно если возможны производственные проблемы, подделка медикаментов или развитие устойчивости (например, к антибиотикам). Фармаконадзор и токсикологический контроль - тесно связанные области, поскольку проблемы случайной или преднамеренной передозировки могут вызывать сомнения в безопасности медицинского препарата.

Возможно, следует сообщать и о побочных реакциях на косметические препараты, особенно если они содержат устаревшие или токсичные ингредиенты (например, соединения ртути или кортикоиды в отбеливающих кремах). Если в стране нет других организаций, занимающихся этими проблемами, Центр по фармаконадзору может взять на себя вопросы, связанные с медицинским оборудованием, хотя для этого может понадобиться другая экспертиза.

АНАЛИЗ СООБЩЕНИЙ

Для анализа сообщений о побочных реакциях необходимо сочетание знаний в области клинической медицины, фармакологии, токсикологии и эпидемиологии. Повышение квалификации в этих областях может быть достигнуто путем обучения персонала Центра и привлечения консультантов. Анализ сообщений состоит из следующих элементов:

1. **Качество документации** (полнота и достоверность данных, качество диагноза, последующее наблюдение).
2. **Кодирование.** Названия лекарств должны регистрироваться в строгом систематическом порядке, например, согласно Лекарственному Справочнику ВОЗ, в основе которого лежит номенклатура INN

(международных непатентованных названий) и анатомо-терапевтически-химическая классификация (АТС). Для кодирования побочных явлений следует использовать Номенклатуру Побочных Реакций ВОЗ (WHOART) или другую номенклатуру, получившую международное признание (например, MeDRA).

3. **Обоснованность** в отношении определения новых реакций, лекарственной регуляции, научной или образовательной ценности. Особенно важны следующие вопросы:

- **Новое лекарство?** Новыми обычно считаются лекарства, которые находятся на рынке меньше 5 лет.
- **Неизвестная реакция?** (т.е. не включенная в одобренную краткую характеристику препарата - СРС или не отмеченную в инструкции).
- **Серьезная реакция?** (см. Глоссарий).

4. **Выявление дублирующих сообщений.** Некоторые характеристики случая (пол, возраст или дата рождения, время использования препарата и т.д.) могут использоваться для выявления дублирующих сообщений.

5. **Оценка причинной связи от применения лекарства или обвинение.** За редким исключением, сообщения описывают **подозреваемые** побочные реакции. Для структурированного установления возможности причинной связи между применением лекарства и побочным явлением Программой ВОЗ по мониторингу лекарств (см. Глоссарий), Европейской Комиссией и Французской национальной программой фармаконадзора было разработано несколько различных подходов. Эти системы основываются на четырех основных принципах:

- связь между приемом лекарства и возникновением побочного явления во времени (или месте)
- фармакология (включая современные знания о характере и частоте появления побочных реакций)
- медицинская или фармакологическая вероятность (признаки и симптомы, лабораторные анализы, патологические изменения, механизм),
- вероятность или исключение других причин.

Достоинство категорий обусловленности, разработанных ВОЗ, заключается том, что они просты в использовании и признаны международными организациями. Определения для отобранных побочных реакций были разработаны и утверждены на международном уровне. Для некоторых реакций были даже разработаны специальные алгоритмы установления обусловленности.

Обработка данных.

На ранних этапах карты-извещения можно обрабатывать вручную. Когда поток сообщений возрастет, лучше установить компьютерную систему, которая позволила бы обрабатывать информацию и осуществлять в базе данных поиск случаев по подозреваемому препарату и побочным реакциям.

Используемая компьютерная система на каждый медикамент должна содержать иерархический файл, который позволял бы регистрировать лекарства по торговому, генерическому (непатентованному) названию продукта и терапевтической категории.

Аналогичной должна быть иерархическая система учета побочных реакций.

Иерархические системы учета медикаментов и побочных реакций необходимы для того, чтобы хранить подробные описания случаев, и в то же время обеспечивать возможность быстрого поиска информации.

По возможности следует использовать номенклатуры и классификации лекарств (АТС, INN) и побочных реакций (WHOART, MeDRA), получившие международное признание.

Это позволит сравнивать результаты исследований и обмениваться информацией на международном уровне. Особое внимание следует обратить на то, чтобы информация соответствовала требованиям Программы ВОЗ по мониторингу лекарственных препаратов. Подробную информацию о правильной организации электронной информации для передачи в базы данных ВОЗ можно получить в Центре Мониторинга в Уппсале. Создание новой системы компьютерного учета сообщений о побочных реакциях может оказаться нерентабельным, однако существуют коммерческие продукты, которые уже были протестированы системами фармаконадзора, и могут быть адаптированы для его нужд, включая перевод программы на государственный язык.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДАННЫХ.

Разработка и подтверждение гипотезы.

Одной из первичных задач фармаконадзора является определение на ранних стадиях гипотезы или сигналов (см. Глоссарий) возможных побочных реакций. Однако на ранних этапах сигналы могут быть слишком неопределенными, чтобы можно было сделать какие-либо четкие выводы и предпринять регуляторные меры, и могут потребовать дальнейшего изучения. Сигнал может быть подтвержден путем объединения случаев, описанных в сообщениях из разных стран. Из этого следует, что международное сотрудничество имеет особое значение.

Нормативное регулирование лекарственных средств

После одобрения (регистрации) лекарства вся доступная локальная и международная информация по его безопасности постоянно отслеживается органами лекарственного регулирования и производителем данного лекарственного препарата. Зачастую проблема решается адаптацией утвержденной информации о препарате (включением новых побочных эффектов, предупреждений, или изменением показаний). Иногда необходимы более строгие ограничительные меры, в худшем случае – даже изъятие торговой лицензии. Для одобрения определенного лекарства в отдельно взятой стране может оказаться полезной информация об опыте применения лекарства в странах, где оно уже используется (эту информацию можно получить, например, в Центре Мониторинга в Уппсале).

Информация.

Существуют разнообразные пути распространения информации о НПР и проблемах, связанных с безопасностью препаратов :

- Публикации в различных медицинских и фармацевтических журналах (отечественных и зарубежных). В России следует особо выделить журнал «Безопасность лекарств и фармаконадзор», где приводятся сведения о НПР на лекарственные средства, административных мерах (ограничение применения ЛС, запрещение их применения и др.) предпринятых в России и других странах, сведения о других проблемах, связанных с лекарственной терапией.
- Письма-предостережения о НПР, которые готовятся органами контроля безопасности ЛС и фирмами производителями ЛС и адресованы врачам и фармацевтам.

Обучение и обратная связь.

Непрерывное (продолжающееся) пред- и постдипломное обучение специалистов здравоохранения – очень важный аспект фармаконадзора. Образовательные мероприятия могут значительно повысить осведомленность и бдительность специалистов в отношении побочных реакций и стимулировать оповещение.

Фармаконадзор на практике: случай с церивастатином

Церивастатин был введен в клиническую практику в качестве ЛС, регулирующего содержание липидов, в 1997 году. К 2000 году в Центр сотрудничества ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств в Уппсале (Швеция) поступила информация о 549 случаях острого некроза скелетных мышц, связанного с применением церивастатина. Впоследствии было

распространено предупреждение о том, что церивастатин вызывает миопатию и острый некроз скелетных мышц. В ноябре 1999 года в Соединенных Штатах Америки и в марте 2000 года в Канаде изменена инструкция по выписке рецептов, в нее было включено противопоказание – совместное использование церивастатина и гемфиброзила (другого лекарственного средства, регулирующего содержание липидов). Аналогичные меры приняты в Австралии в феврале 2001 года, было распространено предупреждение для врачей, назначающих лекарства, о возможности развития острого некроза скелетных мышц при приеме препаратов из группы статинов. В июне 2001 года приняты меры регулирования в масштабе всей Европы с указанием противопоказаний в отношении комбинированного применения церивастатина и гемфиброзила. 8 августа того же года компания-производитель церивастатина изъяла из продажи это ЛС.

Малярия: пример фармаконадзора в сфере общественного здравоохранения

В связи с повышением резистентности к существующим противомаларийным ЛС, некоторые страны начинают использовать комбинации различных производных артемизинина в качестве ЛС первого и второго ряда для лечения малярии. Применение комбинаций артемизинина (АСТ) открывает возможность для своевременного введения в действие систем фармаконадзора в тех странах, в которых не было до настоящего времени систем мониторинга безопасности ЛС. В 2003 году представители пяти африканских стран были обучены базовым методам мониторинга безопасности ЛС, чтобы ввести в практику общей системы фармаконадзора при новых видах лечения с помощью противомаларийных средств. С тех пор эти страны добились определенных результатов в мониторинге использования противомаларийных средств.

Несмотря на более чем 40-летнюю историю, фармаконадзор продолжает оставаться динамичной клинической и научной отраслью знаний. Он играет жизненно важную роль в решении задач, возникающих в результате постоянного увеличения ассортимента ЛС, которые обладают неизбежным и иногда непредсказуемым потенциалом нанесения вреда. В случае неблагоприятных последствий применения ЛС и токсических реакций, неизвестных ранее, необходимо информировать соответствующие субъекты.

Показателем современного уровня работы службы контроля безопасности лекарств (фармаконадзор) является оценка и систематизация поступающих сообщений о неблагоприятных побочных реакций (НПР) согласно определенным рабочим процедурам – инструкциям.

Для всех ЛС имеется определенный компромисс между пользой, которую они приносят, и потенциальным риском, который можно свести до минимума путем рационального использования высококачественных, безопасных и эффективных препаратов.

Такой подход позволит:

- содействовать улучшению общественного здравоохранения и укрепить чувство доверия среди пациентов к используемым ЛС, а это повысит кредит доверия к медико-санитарному обслуживанию в целом;
- ограничить риски, связанные с применением ЛС;
- предоставлять органам регулирования необходимую информацию для изменения рекомендаций, касающихся использования ЛС;
- доводить до сведения практических врачей современные данные об эффективности и безопасности ЛС.

Общие вопросы безопасности лекарств. Основные этапы исследования безопасности лекарств.

Клинические исследования: I фаза

- Первые исследования у человека
- Обычно проводятся на здоровых добровольцах
- Участвуют 20-80 человек
- **Главная цель** – установить переносимость нового лекарственного препарата и, по возможности, наличие терапевтического эффекта

Клинические исследования: II фаза

- Первые контролируемые исследования у небольшого количества пациентов
- Включается 100-200-400 больных
- **Главная цель** – установить эффективность и переносимость нового лекарственного препарата по сравнению с контролем при определенной патологии
 - Подтверждается, что препарат имеет терапевтический эффект при определенной патологии
 - Проводится подбор эффективной дозы
 - Проводится подбор кратности введения
 - Выявляются частые побочные эффекты

Клинические исследования: III фаза

- Многоцентровые большие исследования у различных популяций больных
- Включают 1000-3000 больных
- **Главная цель** – получение дополнительных данных о безопасности и эффективности нового лекарственного препарата в условиях максимально приближенных к обычной медицинской практике

Клинические исследования: IV фаза

- После регистрации препарата
- **Главная цель** - расширение терапевтического профиля препарата.
 - Изучение различных лекарственных форм, доз, режимов и длительности лечения.
 - Новые группы пациентов (возраст, расы и др.).
 - Выявление редких побочных реакций и факторов риска.
 - Продолжение изучения лекарственного взаимодействия.
 - Изучение влияния препарата на уровень смертности.

Количество пациентов, которое требуется для выявления побочных реакций

Ожидаемая частота побочного эффекта	1 случай	2 случая	3 случая
-------------------------------------	-----------------	-----------------	-----------------

1:100	300	480	650
1:200	600	960	1300
1:1000	3000	4800	6500
1:2000	6000	9600	13000
1:3000	30000	48000	65000

Лекарственные осложнения стали не только серьезной медицинской и социальной, но также и большой экономической проблемой. Затраты, связанные с ними, в некоторых странах составляют до 15—20% бюджета здравоохранения.

Количество пациентов, которое требуется для выявления побочных реакций

Ожидаемая частота побочного эффекта	1 случай	2 случая	3 случая
1:100	300	480	650
1:200	600	960	1300
1:1000	3000	4800	6500
1:2000	6000	9600	13000
1:3000	30000	48000	65000

Надежная система регулирования позволяет заложить основу национальных принципов безопасности применения ЛС и доверие к ним широкой общественности. Для того чтобы органы регулирования в сфере обращения ЛС были эффективны, они должны при утверждении новых ЛС решать широкий круг вопросов, имеющих отношение к безопасности ЛС, а именно:

- проведение клинических испытаний;
- проблемы безопасности ЛС, вакцин и биологических препаратов;
- взаимодействие всех участников, заинтересованных в безопасности ЛС, а также обеспечение их эффективного функционирования, особенно в кризисных ситуациях.

Надлежащая работа фармаконадзора позволяет регулировать рынок ЛС. Пример: отзыв ЛС с фармацевтических рынков США и Великобритании (*Clarke A. et al. Drug Safety 2006; 29 (2): 175-181*).

Организация систем контроля безопасности лекарств (фармаконадзора) в разных странах.

Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС была принята в 1968 году, в форме опытного проекта в десяти странах со сложившимися национальными системами отчетности о НПР. Впоследствии программа существенно расширилась за счет создания национальных центров фармаконадзора по регистрации НПР в ряде стран. В настоящее время в этой программе

принимают участие 86 стран, работу которых координирует ВОЗ. Центр сотрудничества ВОЗ анализирует сообщения, содержащиеся в базе данных НПР с целью:

- идентификации на раннем этапе предупреждающих сигналов о серьезных НПР на ЛС;
- оценки опасности;
- проведения исследовательской работы по изучению механизмов действия ЛС, разработке более безопасных и эффективных препаратов.

ВОЗ играет важную роль в предоставлении экспертных заключений по всем вопросам, имеющим отношение к безопасности. Успешное осуществление Программы ВОЗ по международному мониторингу ЛС полностью зависит от вклада национальных центров фармаконадзора. Эти центры накапливают опыт, играют конструктивную роль в постоянном развитии программы ВОЗ и фармаконадзора в целом. В идеале в каждой стране должен быть центр фармаконадзора.

Факторы риска развития НПР

- Полипрагмазия
- Пожилой возраст
- Пол
- Заболевания выделительных органов
- Фармакогенетические нарушения
- Патологические состояния

Содержание и частота представления регулярно обновляемой информации по безопасности лекарственных препаратов

Заявитель/владелец регистрационного свидетельства – юридическое или физическое лицо, которое несет ответственность за эффективность, качество и безопасность лекарственного средства в порядке, определенном действующим законодательством.

Отчет об исследовании безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению – предоставленные в письменной форме результаты исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, и их анализ.

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).

Подозреваемое лекарственное средство – лекарственное средство, при назначении которого существует причинно-следственная связь между клиническими проявлениями любой побочной реакции и его медицинским применением.

Протокол исследования безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению – документ, который описывает задачи, методологию, процедуры, статистические аспекты и организацию исследования безопасности

лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению, а также, как правило, ранее полученные данные об исследуемом лекарственном средстве и обоснование исследования.

Регулярно обновляемый отчет по безопасности лекарственного средства, разрешенного к медицинскому применению (Periodic Safety Update Reports – PSURs) – письменный отчет, который содержит регулярно обновляемую информацию по безопасности лекарственного средства.

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

Срочное сообщение – это сообщение о случае серьезной (предвиденной или непредвиденной) побочной реакции лекарственного средства, который случился на территории РФ и следствием которого явилась смерть пациента.

Обобщающий отчет – письменный отчет, который обобщает информацию по безопасности лекарственного средства, которое содержится в двух или более регулярно обновляемых отчетах по безопасности лекарственного средства.

Лекарства при беременности.

Тератогенный эффект лекарственных препаратов особенно интенсивно стал изучаться после талидомидовой трагедии (см. Глава 1), когда было установлено рождение детей с уродствами вследствие применения женщинами во время беременности талидомида.

Чаще всего тератогенный эффект оказывают препараты, обладающие цитотоксическим действием.

Лекарственный тератогенез:

а) патология, обусловленная медикаментозным угнетением репродуктивной функции мужчины и женщины;

б) медикаментозная эмбриопатия (бластопатия, этапное нарушение эмбриогенеза отдельных органов и систем);

в) медикаментозная фетопатия (ранняя фетопатия, или фетальная незрелость незрелость и поздняя фетопатия);

г) неонатальный тератогенез;

д) функциональный тератогенный эффект.

Различают четыре типа тератогенной патологии: хромосомные нарушения, моногенные наследственные нарушения, полигенные мультифакторные нарушения, экзогенные нарушения. Из этих форм две последние могут быть обусловлены медикаментами, они составляют 70–80% среди всех тератогенных нарушений. Тератогенное действие медикаментов можно сгруппировать по следующим показателям: 1) антагонисты витаминов; 2) антагонисты аминокислот; 3) 6-меркаптопурин, 6-хлорпурин, 2,6-диаминопурин, тиогуанин; 4) андрогены, производные 19-тестостерона (прогестерон, АКТГ, кортикостероиды); 5) антимитотические средства (колхицин и др.); 6) антибиотики (стрептомицин, тетрациклин); 7) другие препараты (препараты йода, аминазин, мепробамат, хлорохин, метронидазол, ноксирон, фенилин).

Лекарственные вещества, обладающие тератогенной активностью, по механизму действия разделяются на препараты, оказывающие прямую токсичность на плод, препараты, нарушающие метаболизм фолиевой кислоты, и, наконец, препараты, нарушающие метаболизм гормонов.

В настоящее время установлено, что в плод лекарства попадают в одних случаях в результате пассивной диффузии, в других – в результате активного транспорта с аминокислотами, в третьих – через мембранные фильтры. Так, пассивно диффундируют жирорастворимые вещества

с большой молекулярной массой и слабой ионизацией, с аминокислотами транспортируются антиметаболиты, а через мембранные фильтры проникают вещества с низкой молекулярной массой.

Тератогенный эффект медикаментов во многом зависит от того, в какой период беременности женщина их принимает. Действие тератогенных веществ на стадии органогенеза обуславливает развитие эмбриопатии, а действие на более поздних стадиях развития плода вызывает раннюю или позднюю фетопатию. При ранней фетопатии (фетальной незрелости) обнаруживаются гистологическая и функциональная незрелость органов, обуславливающая нежизнеспособность плода. При поздней фетопатии, или врожденной болезни, ткани и органы в эмбриогенезе заложены нормально, но тератогены вызывают их поражения (Таблица 1). Поэтому применяемые в первые 2 недели беременности лекарства могут обусловить выкидыш, в период 3—8 недель, когда происходит дифференциация клеток плода, под влиянием медикамента может произойти недоразвитие таких органов, как сердце, конечности, эктопия почек. В связи с тем, что в период 3—4 месяцев беременности идет дифференциация гемопоэтической системы, почек, оформляется гистогенез нервной системы, ЛС, применяемые в этот период, могут повлиять на развитие этих органов и систем.

Таблица 1. Взаимосвязь между критическими сроками развития плода и приемом матерью лекарственных средств (по Iacobson D., 1976)

Аномалия развития	“Критический” период развития плода, дни	Срок беременности, дни	Лекарства, оказывающие тератогенное действие
Анэнцефалия	24-26	70	Ампициллин
Атрезия трехстворчатого клапана	40-42	56	Кодеин
Транспозиции внутренних органов	46-47	84	Антибиотики
Синдром Дауна	56	56	Парацетамол
“Волчья пасть”	56-58	70	Парацетамол, препараты железа, кальция
Отсутствие диафрагмы, желчного пузыря	56-63	84	Диазепам
Сочетанное недоразвитие ушей и глаз		15	Кислота ацетилсалициловая, фенацетин

-	- II	49	Ненаркотические анальгезирующие средства, препараты кофеина
---	------	----	--

Действие противоопухолевых медикаментов обусловлено цитостатическим эффектом. Гормональные препараты, особенно андрогены, обуславливают маскулинизацию половых органов женского плода и развитие хромосомных аномалий. Глюкокортикостероиды способствуют развитию у плода недостаточности надпочечников.

Нарушение обмена фолиевой кислоты у плода и формирование аномалий лицевой части черепа вызывает метотрексат.

Антитиреоидные средства способствуют развитию у плода базедовой болезни и гипотиреозидизма.

Под влиянием органических соединений ртути у плода формируются тяжелые неврологические нарушения, тетрациклин способствует развитию гипоплазии и желто-оранжевому окрашиванию зубов у детей, матери которых принимали антибиотик после 5-го месяца беременности.

В связи с тем, что многие лекарственные препараты из плазмы крови проникают в молоко кормящей матери, встает практически важная проблема функционального тератогенного действия медикаментозных препаратов. Наблюдения показали, что часть медикаментов поступает в молоко в неактивной форме (например, 50% хлорамфеникола), часть препаратов инактивируется в молоке, наконец, многие препараты поступают в молоко в весьма низкой концентрации. Однако часть лекарственных веществ может вызвать опасные осложнения у ребенка, особенно со стороны печени и почек. Среди них наиболее опасны антиметаболиты, антикоагулянты, атропин, наркотики, препараты спорыньи, тиреостатические препараты, препараты йода и брома. По этой же причине следует с осторожностью прибегать к лечению матерей антибиотиками, барбитуратами, литием, антиконвульсантами, салицилатами, сульфаниламидами, стероидными гормонами. Так, длительное применение кормящими матерями стероидов может замедлять рост ребенка и угнетать эндогенную продукцию кортикостероидов. Деградация эндогенных стероидов наступает при лечении барбитуратами вследствие стимуляции микросомальных окислительных ферментов. Большие дозы или длительные приемы салицилатов и антикоагулянтов могут послужить причиной геморрагических явлений у ребенка. Проникновение с молоком матери антибиотиков может вызвать нарушения нормальной кишечной флоры ребенка. Особенно часто подобные эффекты наблюдаются у детей с врожденной ферментативной недостаточностью.

Определение степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НПР"

Показателем современного уровня работы службы контроля безопасности лекарств (фармаконадзор) является оценка и систематизация поступающих сообщений о неблагоприятных побочных реакций (НПР) согласно определенным рабочим процедурам – инструкциям.

Определение степени достоверности (СД) причинно-следственной связи (ПСС) неблагоприятной побочной реакции с лекарственным средством (ЛС) является чрезвычайно важным этапом оценки сообщений о НПР, которая стала проводиться в национальных и региональных центрах по контролю безопасности лекарств во многих странах мира в 80-е годы [4, 7].

Практическим врачам, от которых зависит число и качество поступающих сообщений о подозреваемых НПР, а также сотрудникам центров по контролю безопасности лекарств,

целесообразно иметь представление о том, каким образом и для чего необходим данный этап обработки сообщений о НПР.

Определение степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НПР" предполагает проведение дифференциального диагноза с целью получения доказательств причастности конкретного препарата к возникшим у больного осложнениям, связанным с фармакотерапией.

В процессе оценки каждого поступающего сообщения с целью определения степени достоверности необходимо получить ответы на три ключевых вопроса:

- Могло ли подозреваемое лекарство вызвать данную НПР?
- Вызвало ли подозреваемое лекарство эту НПР?
- Является ли наблюдаемая НПР характерной для конкретного препарата, и будет ли она возникать у других больных?

Впервые в 1981 году на Международной конференции в Швейцарии [17] представители национальных центров по контролю безопасности лекарств (НЦКБЛ) предложили использовать определенные критерии, облегчающие выявление этой взаимосвязи. Ответы на следующие вопросы легли в основу многих методических подходов при определении степени достоверности взаимосвязи лекарства с неблагоприятной побочной реакцией:

1. *Принимался ли препарат перед возникновением НПР?*
2. *Была ли реакция в месте применения препарата?*
3. *Совпадает ли НПР со временем приема препарата?*
4. *Возникла ли НПР сразу после применения лекарственного средства и было ли начало НПР острым?*
5. *Возобновилась ли НПР при повторном назначении подозреваемого препарата?*
6. *Регрессировала ли НПР после отмены подозреваемого препарата?*
7. *Было ли приостановлено в это же время применение других сопутствующих препаратов?*
8. *Возникла ли подобная реакция на подозреваемый препарат ранее?*
9. *Относится ли НПР к числу известных реакций на подозреваемый препарат?*

Определение степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НПР" необходимо для решения вопроса о силе и качестве "сигнала" о НПР. "Сигнал" это небольшое число сообщений (от 3 до 8) с однотипными описаниями сходных клинических проявлений и условий возникновения НПР. В исключительных случаях одно сообщение можно считать сигналом, если имеются четкие доказательства причинно-следственной связи (например, положительная реакция на повторное назначение препарата) [2, 11].

Число сообщений, формирующих сигнал, бывает различным, что зависит от природы эффекта, доказательств из других источников (например, фармакологических данных).

Оценка степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство - НПР" чрезвычайно важна при подготовке предложений для принятия административных решений, например, таких, как внесение дополнительной информации в инструкции по применению, рекомендации по ограничению применения, доз, показаний или запрещение применения лекарств. Вынесение решений по этим вопросам является нелегкой и ответственной задачей, и они основываются, прежде всего, на учете степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство- НПР", частоты возникновения НПР и их тяжести.

В принятии решений в первую очередь учитываются те реакции, которые классифицируются как "определенные" (что бывает относительно редко) и "вероятные", а такие

категории, как "возможные", "сомнительные", как правило, исключаются [8]. В случае рассмотрения новых препаратов может учитываться и категория "возможная", поскольку в этой ситуации на первый план выходит то, что наблюдаемая НПР является новой.

Степень достоверности взаимосвязи лекарства с возникшей неблагоприятной побочной реакцией должна приниматься во внимание и при подготовке научных публикаций, и особенно таких, в которых даются какие-либо рекомендации по ограничению или запрещению применения лекарственного препарата.

Оценка степени достоверности важна и в работе по обмену информацией между специалистами и организациями, имеющими отношение к фармаконадзору. Национальные центры по контролю безопасности лекарств обмениваются данными о НПР и связанных с ними проблемами друг с другом, с фармацевтическими компаниями, ВОЗ, Европейским медицинским агентством, и, естественно, возникает необходимость в использовании унифицированного языка общения, обмене достоверной информацией о препаратах.

Методы определения степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) "лекарство- НПР"

Определение степени достоверности ПСС "лекарство- НПР" согласно классификации ВОЗ

Анализ существующих методических подходов к определению степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство- НПР" свидетельствует о том, что в разных странах имеются различия как в классификациях степеней достоверности и смыслового содержания терминов, так и в используемых методах их оценки. В настоящее время насчитывается более 25 таких методов [5].

С практической точки зрения представляют интерес в первую очередь критерии оценки степеней достоверности, разработанные ВОЗ, которая координирует работу национальных центров по контролю безопасности лекарств более 100 стран мира. Сотрудничающий центр ВОЗ по международному мониторингу лекарств относительно недавно предложил свою классификацию степеней достоверности "лекарство- НПР" с четким определением терминов, смысловое содержание которых легло в основу их определения [18]. Согласно этой классификации выделяют 6 степеней достоверности связи "лекарство- НПР" (таблица 1).

Таблица 1

Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи "лекарство- НПР", предложенная ВОЗ

<i>Определенная</i>	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей возникают в период приема препарата, не могут быть объяснены наличием существующих заболеваний и влиянием других факторов. Проявления НПР регрессируют после отмены лекарства и возникают вновь при повторном
----------------------------	--

	назначении.
Вероятная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей связаны по времени с приемом лекарства, вряд ли имеют отношение к сопутствующим заболеваниям или другим факторам, и которые регрессируют с отменой препарата. Ответная реакция на повторное назначение препарата неизвестна.
Возможная	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей связаны по времени с приемом препарата, но их можно объяснить наличием сопутствующих заболеваний или приемом других лекарств и влиянием химических соединений. Информация о реакции на отмену лекарства неясная.
Сомнительная	Клинические проявления НПР, изменения лабораторных показателей возникают при отсутствии четкой временной связи с приемом лекарства; присутствуют другие факторы (лекарства, заболевания, химические вещества), которые могут быть причиной их возникновения.
Условная	Клинические проявления НПР, нарушения лабораторных показателей, отнесенные к НПР, трудно оценивать. Необходимы дополнительные данные для оценки, или же эти данные в настоящее время анализируются.

Не подлежащая классификации	Сообщения о подозреваемой НПР нельзя оценить, так как нет достаточной информации, или же она противоречива.
--	---

**Определение степени достоверности ПСС "лекарство- НПР",
используемое в США**

Иначе подходят к определению достоверности связи лекарства с возникшей неблагоприятной реакцией в США.

Система контроля безопасности лекарств в США, как известно, основывается, прежде всего, на сообщениях, присылаемых фирмами, которые обязаны информировать Управление по контролю лекарств и пищевых продуктов (FDA) обо всех подозреваемых НПР. Никакого официального руководства или алгоритма для определения причинно-следственной связи в FDA нет.

В основу определения степени достоверности берутся, главным образом, ответы на два вопроса [6]:

Действительно ли подозреваемый препарат может вызывать зарегистрированное побочное явление?

и

Вызвал ли данный препарат данное побочное явление?

Ответ на второй вопрос базируется на основании учета следующих данных:

- временной связи;
- схожести подозреваемой НПР с таковой, которая наблюдалась при использовании препарата в прошлом;
- схожести подозреваемой НПР с таковой, возникшей при использовании аналогичного препарата;
- характерности клинических проявлений;
- реакции на повторное применение и на отмену подозреваемого препарата;
- качества присланного сообщения и возможности проследить за развитием реакции;
- мнения экспертов.

**Определение степени достоверности ПСС "лекарство-НПР" в странах
Европейского Союза согласно классификации, именуемой "система ABO"**

С целью гармонизации процедуры определения степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НПР" для стран Европейского Союза разработана упрощенная классификация, именуемая "система ABO" [12], при которой выделяют только три степени достоверности взаимосвязи лекарства и препарата. При этом большинство стран ЕС продолжает пользоваться собственными национальными классификациями (таблица 2).

Таблица 2

**Классификации и определение степени достоверности ПСС "лекарство- НПР",
используемые в странах ЕС**

А	Сообщения содержат достаточные доказательства причинно-следственной связи для того, чтобы считать ее правдоподобной, вероятной, но не в высшей степени.
В	Сообщения содержат достаточно информации, чтобы признать возможность причинно-следственной связи, то есть она не невозможна и не невероятна, хотя эта связь не определена и может быть даже сомнительной, например, из-за недостаточности доказательств или наличия других объяснений, отсутствия данных.
О	Сообщения, в которых причинно-следственная связь по каким-либо причинам не подлежит оценке (противоречивые данные или их отсутствие и др.).

Несмотря на имеющиеся различия в классификациях, используемых в Национальных центрах по контролю безопасности лекарств, ВОЗ и странах ЕС, процедуры в определении степени достоверности в значительной степени сходны.

Использование "шкалы баллов" в определении степени достоверности ПСС "НПР- лекарство"

При определении степени достоверности взаимосвязи "лекарство-НПР" довольно часто используются специальные вопросники, ориентированные на получение конкретных ответов, которые иногда оцениваются количественно в баллах. Определенное число баллов соответствует определенной степени достоверности.

Шкала Karch F.E., Lasagna L.

Во Франции и Испании используется стандартизованная оценка степени достоверности причинно-следственной связи НПР с лекарственным препаратом, при которой учитываются результаты ответов на пять вопросов с их балльной оценкой (таблица 3) [7].

Таблица 3

Определение СД ПСС с помощью метода Karch F.E., Lasagna L. (1977)

Стандартные вопросы	Стандартные ответы	Баллы
Связь НПР со временем приема препарата	Присутствует	2
	Присутствует, но не четко выражена	1
	Нет информации	0
	Не присутствует	-1
Предшествующая информация	Хорошо известная НПР	2
	Имелись отдельные сообщения о НПР	1
	Ничего не известно	0
	Существует информация, свидетельствующая против	-1

	связи	
Результат отмены препарата	Улучшение НПР	2
	Нет улучшения НПР	-2
	Препарат не отменяли, улучшение НПР	1
	Нет информации	0
	Невозможно оценить, так как НПР необратима	0
	Улучшение НПР (подозрение на развитие толерантности)	1
Результат повторного назначения подозреваемого препарата	Возобновление НПР	3
	Отрицательный ответ	-1
	Нет информации	0
	Нет возможности оценить из-за необратимости НПР	0
Альтернативные причины возникновения НПР	Имеются четкие	-3
	Имеются слабые	-1
	Нет информации	0
	Нет альтернативных причин:	1
	– каких-либо факторов, например, заболеваний	1
	– доказательств, например, уровень препарата в крови	1

Категорию СД ПСС определяют по суммарному числу баллов:

маловероятная 0 и менее баллов

условная1-3 балла

возможная4-5 баллов

вероятная6-7 баллов

определенная8 и более баллов

Шкала Наранжо

Довольно широко используется в условиях стационара определение степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НПР" с помощью алгоритма Наранжо (табл. 4).

Таблица 4

Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи "НПР-лекарство"

	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
--	----------------	-----------	------------	-------------------

1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НПР?	+1	0	0
2.	НПР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НПР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НПР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать НПР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НПР более тяжелой после увеличения дозы и менее тяжелой после ее уменьшения?	+1	0	0
8.	Отмечал ли больной аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при любых прежних его приемах?	+1	0	0
9.	Была ли НПР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НПР после	-1	+1	0

	назначения плацебо?			
--	---------------------	--	--	--

Категории степеней достоверности взаимосвязи "НПР лекарство" по шкале Наранжо в результате ответов на 10 вопросов определяются как:

определенная9 и более баллов

вероятная5-8 баллов

возможная..... 1-4 балла

сомнительная0 и менее баллов

Стандартизованные методические подходы успешно используются в странах, в которых имеются региональные центры по контролю безопасности лекарств, так как они обеспечивают унифицированный подход в оценке поступающих сообщений о подозреваемых НПР.

Трудности в определении степени достоверности причинно-следственной связи "НПР лекарство" во многом определяются большим разнообразием НПР. В связи с этим невозможно предложить один универсальный метод, подходящий для оценки всех случаев возникновения НПР.

Определение взаимосвязи лекарства с возникшей побочной реакцией, основанное на учете этиологических и диагностических признаков

Интерес с практической точки зрения представляет предложенная Venichou [1] модель-схема определения взаимосвязи лекарства с возникшей побочной реакцией, основанная на учете этиологических и диагностических признаков. Речь идет о постановке диагноза – "заболевание, вызванное препаратом". В этой схеме-модели присутствуют:

- *постановка диагноза предполагаемого заболевания лекарственного происхождения (например, поражение печени);*
- *клинические проявления этого заболевания;*
- *степень тяжести;*
- *этиология (возможные причины его появления);*
- *доказательства причастности лекарства;*
- *учет хронологического фактора;*
- *меры коррекции "заболевания, вызванного препаратом", лечение.*

К настоящему времени этими авторами разработаны соответствующие модели-схемы для постановки диагнозов – заболеваний лекарственного происхождения, например, таких, как гранулоцитопения, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, апластическая анемия, острая почечная недостаточность, интерстициальная пневмония, поражения печени. Для некоторых, но не всех перечисленных "реакций-заболеваний", степень достоверности выражается пятью категориями:

- *невероятная,*
- *неясная,*
- *возможная,*
- *вероятная,*
- *весьма вероятная.*

Итак, в основе многих методов определения степени достоверности взаимосвязи "Лекарство - НПР" лежит ориентация на получение информации о:

- *временной связи "лекарство-НПР", включая реакции на отмену и повторное назначение препарата, месте ее возникновения (например, контактный дерматит);*
- *возможности объяснить появление НПР с фармакологической точки зрения (концентрация в крови; предшествующие сведения о препарате и др.);*
- *присутствии характерных клинических и диагностических критериев;*
- *исключении других возможных причин возникновения НПР и заболеваний лекарственного происхождения.*

Анализ различных методов определения достоверности связи "лекарство -НПР" позволяет прийти к выводу о том, что каждый из методов имеет свои достоинства и недостатки, но ни один из них не является универсальным.

Определение степени достоверности, особенно с помощью стандартизованных шкал, обеспечивает (в большей или меньшей степени) снижение вариабельности в суждениях, однако, несовпадения в ее оценке различными экспертами все-таки присутствуют.

В одном из исследований, в котором использовался метод Наранжо, было показано, что только в 35% наблюдали совпадение результатов у двух экспертов, проводивших оценку сообщений о НПР [10].

Значимость стандартизованных критериев при оценке степени достоверности может варьировать в зависимости от различных типов НПР, и поэтому сходные ответы на один и тот же вопрос в разных случаях неравнозначны. Например, глухота, вызванная ацетилсалициловой кислотой, обычно носит транзиторный характер, а вызванная антибиотиками аминогликозидного ряда - необратима.

Совпадение НПР со временем приема препарата имеет значение при рассмотрении реакций гиперчувствительности немедленного типа, но этот показатель не столь важен в случае возникновения отсроченных НПР. В связи с этим оценка каждого отдельного сообщения с целью определения степени достоверности по-прежнему во многом зависит от опыта и знаний эксперта.

К недостаткам стандартизованных подходов можно отнести и то, что, они малоэффективны при выявлении взаимосвязи НПР с новым оригинальным препаратом, так как отрицательный ответ на вопрос "является ли наблюдаемая НПР известной и были ли ранее сообщения о таких реакциях" сразу снижает значимость такого методического подхода.

Определение степени достоверности взаимосвязи "лекарство- НПР", проводимое по этиологическому и диагностическому признакам, при котором выстраивается модель "заболевание, вызванное препаратом", тоже не может быть применима ко всем случаям НПР. Но, несмотря на указанные недостатки, данный метод оценки сообщений о НПР является чрезвычайно важным.

Большинство методических подходов в определении степеней достоверности ПСС "лекарство- НПР" условно можно подразделить на следующие группы в зависимости от выбранного приоритета в определении СД ПСС:

- *субъективная оценка экспертом (экспертами);*
- *стандартизованная оценка с применением различных вопросников, алгоритмов;*
- *сочетающая первые два положения;*
- *этиологические и диагностические критерии оценки СД.*

Оценка специалистом каждого поступающего сообщения о подозреваемой НПР присутствует всегда, но нередко она является единственной. Очевидно, что результат этой оценки в значительной степени субъективен и зависит от опыта и знаний эксперта. Субъективность в суждениях можно уменьшить, если в экспертизе принимают участие разные специалисты врач, фармаколог, фитотерапевт, судебный медэксперт, эпидемиолог и т.д.

Накопление информации, которая формировалась на основании качественной оценки сообщений о НПР, способствует углублению и расширению знаний о препарате. Например, систематическое изучение серии хорошо документированных случаев-сообщений помогло выявить взаимосвязь поражений печени с применением нитрофурантоина [15] и кетоконазола [9], гемолитической анемии с номифензином [14].

Практическая значимость определения степени достоверности взаимосвязи возникшего осложнения с приемом препарата объясняет популярность ее применения на практике даже при условии несовершенства методических подходов.

Наш собственный, а также международный опыт свидетельствуют в пользу вывода о том, что только один метод не может обеспечить абсолютную достоверность данных о лекарственных осложнениях. С целью получения более точных представлений о степени достоверности связи "лекарство- НПР" целесообразно использовать различные методические подходы в сочетании с квалифицированной экспертной оценкой каждого отдельного сообщения.

Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств рекомендует региональным центрам использовать при оценке степени достоверности взаимосвязи "лекарство- НПР" использовать классификацию ВОЗ и шкалу Наранжо, при подготовке сообщений, направляемых в Федеральный центр.

Поддельные лекарства

Что такое поддельные лекарства?

Поддельные лекарства входят в состав более широкого понятия "некачественные фармацевтические средства", то есть лекарства, не соответствующие стандартам безопасности, качества и эффективности. На них преднамеренно, обманным путем наносится неправильная маркировка в отношении их подлинности и/или источника. Подделываться могут как лицензионные, так и непатентованные препараты. К числу поддельных лекарств относятся препараты с поддельной упаковкой, с несоответствующими ингредиентами, без активных ингредиентов или с недостаточным содержанием активных ингредиентов.

До недавнего времени чаще всего подделывались новые дорогостоящие лекарства, такие как гормоны, стероиды и антигистаминные препараты, а в развивающихся странах - лекарства, используемые для лечения угрожающих жизни состояний, таких как малярия, туберкулез и ВИЧ/СПИД. По мере распространения этой практики подделываются все новые и новые лекарства, включая дорогие препараты, такие как лекарства против рака, и пользующиеся большим спросом средства, такие как противовирусные лекарства.

Масштабы проблемы

По оценкам, более 10 % всех лекарств на мировом рынке составляют поддельные лекарства. Они имеются во всех регионах, однако главный удар приходится на развивающиеся страны. По оценкам, 25 % лекарств, потребляемых в развивающихся странах, считаются поддельными. Предполагается, что в некоторых странах этот показатель составляет 50 %.

По прогнозам в 2010 г. во всем мире будет продано поддельных лекарств на сумму в 75 миллиардов долларов США, что более чем на 90 % превысит показатель 2005 г.

Торговля такими лекарствами наиболее распространена в странах со слабыми системами контроля и обеспечения выполнения норм в области регулирования лекарств, недостаточными и/или нерегулярными поставками основных лекарств, нерегулируемыми рынками и недоступными ценами. Однако в связи с тем, что способы подделки лекарств становятся все более изощренными, такие лекарства все в больших количествах появляются и на более контролируемых рынках.

Некоторые примеры:

- В конце января 2006 г. FDA(Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов) выпустило предупреждение о фальсифицированных лекарственных средствах от гриппа, включая поддельный озельтамивир (Тамифлю).
- В начале 2006 г. Инспекторат здравоохранения Голландии призвал потребителей не покупать Тамифлю через сеть Internet-магазинов после того, как в Нидерландах были обнаружены поддельные капсулы, содержащие лактозу и витамин С, но не содержащие активного вещества. В начале 2006 г. полномочные органы Соединенного Королевства Великобритании и Северной Ирландии конфисковали 5 000 упаковок поддельного Тамифлю, стоимость которых оценивается в 500 000 фунтов стерлингов.
- В проведенном Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) обзоре отчетов о торговле поддельными лекарствами из 20 стран за период с января 1999 г. по октябрь 2000 г., указывается, что 60 % выявленных случаев торговли поддельными лекарствами приходится на бедные страны, а 40 % - на промышленно развитые страны.
- По оценкам Министерства здравоохранения Перу, на незаконную торговлю лекарствами приходится 15-20 % местной торговли.
- По результатам недавнего исследования, проведенного журналом The Lancet, до 40 % препаратов, на маркировке которых указано, что они содержат артезунат (лучшее на сегодняшний день противомаларийное лекарство), не содержат активных ингредиентов и, следовательно, не оказывают терапевтического эффекта.

Последствия применения некачественных и поддельных лекарств

Регулярное применение некачественных или поддельных лекарств может привести к безрезультатности лечения или лекарственной устойчивости, а в некоторых случаях - к смерти.

Например:

- Во время эпидемии менингита в Нигере в 1995 г. более 50 000 человек было иммунизировано фальсифицированными вакцинами. Ошибка привела к смерти 2500 человек.
- Потребление сиропа с парацетамолом от кашля, изготовленного на основе диэтиленгликоля (токсического химического вещества, используемого в антифризе), привело к смерти 89 человек в Гаити в 1995 г. и 30 детей в Индии в 1998 г.
- Исследование, проведенное в 2001 г. в регионе ВОЗ, охватывающем страны Юго-Восточной Азии, показало, что 38 % из 104 противомаларийных лекарств, находящихся в продаже в аптеках, не содержат каких-либо активных ингредиентов.
- В 1999 г., по меньшей мере, 30 человек в Камбодже скончались после приема поддельных лекарств, изготовленных на основе сульфадоксина-пириметамин (менее эффективного противомаларийного препарата прошлого поколения), которые продавались как артезунат.

Меры по борьбе с некачественными и поддельными лекарствами

До сих пор меры по борьбе с поддельными лекарствами включали: меры, принимаемые регулятивными органами в области лекарств, и инициативы по сотрудничеству между различными органами правопорядка; нанесение простых, легко интерпретируемых и недорогих маркеров подлинности; координацию на международном уровне надзора за поддельными и некачественными лекарствами и просвещение пациентов и работников здравоохранения.

Законодательство является основой для регулирования в области лекарств. Для того чтобы лекарства производили ожидаемый терапевтический эффект, они должны быть безопасными, эффективными и высококачественными. Для обеспечения этих свойств необходимо создать компетентные национальные органы по регулированию лекарств, укомплектованные необходимыми кадровыми и другими ресурсами в целях контроля производства, импорта, распределения и продажи лекарств.

Ввиду того, что снятие торговых барьеров между странами привело к возрастанию торговли поддельными лекарствами, необходимы последовательные и систематические усилия на международном уровне, включающие своевременный обмен информацией и согласование международных мер по предотвращению распространения этой практики.

Некоторые страны уже приступили к принятию важных мер в области решения проблемы поддельных лекарств. Так, например:

- Регулятивный орган Нигерии в области лекарств (Национальное агентство по контролю качества пищевых продуктов и лекарств) наложил запрет на импорт препаратов, поставляемых 30 иностранными компаниями. Инспекторы Нигерии осуществляют в странах-экспортерах проверку соответствия стандартам предназначаемых для Нигерии лекарств.
- Министерство общественного здравоохранения Перу приступило к проведению информационных кампаний, призывающих население Перу покупать лекарства только в зарегистрированных аптеках.

Новые и инновационные способы решения проблемы

В настоящее время некоторые страны уполномочивают компании подтверждать подлинность их продукции путем создания "родословной", которая заверяет происхождение лекарства и дальнейшее обращение с ним.

Управление США по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов рекомендовало фармацевтическим компаниям перейти к использованию технологии радиочастотной идентификации (РЧИ) для лучшего отслеживания лекарств. Некоторые фармацевтические компании экспериментально применяют РЧИ и оптически изменяющиеся устройства или, по крайней мере, используют штрих-коды или другие технологии, такие как веб-порталы, которые помогают отслеживать и идентифицировать лекарства.

Некоторые компании используют голограммы, чернила, изменяющие цвет, и водяные знаки, которые способствуют подтверждению подлинности упаковок и таблеток. Другие компании экспериментируют с использованием чернил и красителей, а третьи используют для некоторых своих продуктов упаковочную пленку в целях предотвращения подделок.

Деятельность ВОЗ в области борьбы с поддельными лекарствами

ВОЗ оказывает поддержку странам в таких областях, как усиление фармацевтического законодательства, Надлежащей практики организации производства (НПП), национального потенциала и эффективности регулирования лекарств; обмен информацией между регулятивными органами в области лекарств и укрепление системы поставок лекарств. ВОЗ также проводит работу со странами по обеспечению гарантии качества на протяжении всей цепи поставок лекарств.

Подготовлены руководства для стран в отношении оценки и регистрации продукции, распределения лекарств, проведения основных тестов и предоставления лабораторных услуг. В Азии и Африке проведено 9 учебных семинаров по НПП, выпущено 20 учебных модулей по НПП на английском языке, которые переведены на испанский язык для Латинской Америки. Модули по

НПП регулярно используются для обучения в области регулирования лекарств, включая регистрацию препаратов против ВИЧ/СПИДа.

В 2005 г. Региональное бюро ВОЗ для стран Западной части Тихого океана создало первую в мире систему на базе Интернета для отслеживания деятельности мошенников в области подделки лекарств. Коммуникационная сеть системы быстрого предупреждения передает сообщения о распространении поддельных лекарств соответствующим органам с тем, чтобы они быстро приняли ответные меры. В ближайшее время ВОЗ планирует расширить эту систему на другие регионы.

Предварительная квалификация ВОЗ лекарств против ВИЧ/СПИДа, малярии и туберкулеза также в значительной мере способствует улучшению качества лекарств, предназначенных для широкого применения. ВОЗ оценивает препараты и производителей и предоставляет список тех из них, которые соответствуют стандартам ВОЗ, странам и снабженческим организациям для стимулирования закупок лекарств хорошего качества. Учитывая растущий спрос в странах на помощь ВОЗ, организация усиливает работу в таких областях, как борьба с поддельными лекарствами и контроль качества и безопасности лекарств в качестве составной части своей задачи по расширению доступа к безопасным и эффективным лекарствам.

Список литературы

1. Benichou C. Ed. Adverse drug reactions. A practical guide to diagnosis and management. Chichester: John Wiley & Sons, 1994.
2. Edwards I.R., Lindquist M., Wiholm B.E., et al. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*, 1990; 336: 156-8.
3. Girard M., Testing the methods of assessment for adverse drug reactions. *Adv. Drug React. At Pois. Rev.* 1984; 4: 237-44.
4. Inmann W.H.W., Monitoring for drug safety. 2nd ed. Lancaster: MTP Press. 1986.
5. Jones J.K., Approaches to evaluating causation of suspected drug reactions. In: Strom B.L., Velo G. Ed. Drug Epidemiology and Postmarketing Surveillance. New York. Plenum Press. 1992: 103-13.
6. Johnson J.M., Reasonable possibility: causality and postmarketing surveillance. *Drug. Inf. J.*, 1992; 26: 553-8.
7. Karch F.E., Lasagna L., Towards the operational identification of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1977. 21: 247-54.
8. Kramer M.S., Leventhal J.M., Hutchinson T.A., et al. An algorithm for the operational assessment of adverse drug reactions. I. Background, description and instructions for use. *JAMA*, 1979. 242: 623-31.
9. Lake-Bakaar G., Scheuer P.J., Sherlock S., Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *BMJ*, 1987. 294: 419-2259.
10. Lanctat K.L., Naranjo C.A., Comparison of the Bayesian approach and a simple algorithm for assessment of adverse drug events. *Clin Pharmacol. Ther.*, 1995; 58: 692-8.
11. Meyboom R.H.B., Hekster Y.A., Egberts A.C.G., et al. Causal or casual? The role of causality assessment in pharmacovigilance. *Drug Saf.*, 1997; 17:374-89.
12. Meyboom R.H.B., Royer R.R., Causality assessment in the European Community. *Pharmacoepidemiol. Drug Saf.*, 1992; 1: 87-97.
13. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981; 30: 239-45.
14. Salama A., Muelier Eckhardt C., The role of metabolitespecific antibodies in nomifensindependent immune hemolytic anemia. *N. Engl. J. Med.*, 1985; 313: 469-74.

15. Stricker B.H.C., Blok A.P.R., Claas F.H.J., et al. Hepatic injury associated with the use of nitrofurans: a clinico-pathological study of 52 reported cases. *Hepatology*, 1988; 8: 559-606.
16. Stricker B.H.C., Blok A.P.R., Claas F.H.J., et al. Ketoconazole hepatic injury. *J. Hepatol.*, 1986; 3: 399-406.
17. Venulet J., Berneker G.C., Ciucci A.G. (Eds), Assessing causes of adverse drug reactions. Academic Press, London, 1982.
18. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden. 14th Annual meeting of Participating National Centres, Barcelona, September 30 - October 1, 1991.

Содержание курса

Цель курса – сформировать знания в области рационального применения ЛС, мониторинга и профилактики осложнений лекарственной терапии.

Основная задача курса – привлечь внимание к проблеме безопасности ЛС, обучить основным методам мониторинга безопасности ЛС, научить оценивать соотношение польза/риск лекарственных препаратов разных фармакологических групп при назначении по разным показаниям и разным категориям пациентов, научить выявлять причинно-следственную связь между ЛС и НПР, обучить основным принципам профилактики лекарственных осложнений и медицинских ошибок.

Организационно-методическое построение курса. Курс состоит из лекций и практических занятий (семинаров). Лекции и семинары проходят с презентацией материала в электронном виде на русском и английском языках.

Очная форма обучения предусматривает:

1. тестирование - выявление исходного уровня знаний;
2. обсуждение разделов предмета по курсу;
3. прослушивание и обсуждение индивидуальных докладов слушателей по темам, предложенным кафедрой;
4. освоение методов исследований, направленных на выявление, оценку и профилактику осложнений фармакотерапии;
5. итоговое компьютерное тестирование на основе пройденного материала.

Неделя 1: Лекция(2 ч). **Общие вопросы безопасности лекарств. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств (фармаконадзор).**

Семинар: (3 ч.) Общие вопросы безопасности лекарств. Основные этапы исследования безопасности лекарств.

1. Доклинические (экспериментальные) исследования: возможности и ограничения.
2. Клинические испытания – первые представления о безопасности нового препарата для человека.
3. Изучение безопасности лекарств после их внедрения в широкую медицинскую практику.

Неделя 2: Лекция(2 ч). Организация систем контроля безопасности лекарств (фармаконадзора) в разных странах.

1. Административная и правовая информация, относящаяся к лекарственным препаратам.
2. Основные положения системы безопасности лекарственных средств. Национальные и международные законодательные и нормативные акты.
3. Основные принципы организации систем контроля безопасности лекарств, включая программу ВОЗ по международному мониторингу лекарств.
4. Правила Европейского союза (ЕС) в отношении фармаконадзора за лекарственными препаратами.
5. Организация и состояние фармаконадзора в РФ.

Семинар: (3 ч.). Организация систем фармаконадзора.

1. Организация систем контроля безопасности лекарств (фармаконадзора) в разных странах.
2. Международное сотрудничество в области контроля безопасности лекарственных средств. Программа ВОЗ по международному мониторингу ЛС.
3. Контроль безопасности лекарств в России.
4. Основные задачи фармаконадзора.

Неделя 3: Лекция (2 ч.) Медицинские ошибки

Семинар: (3 ч.) Медицинские ошибки

1. Определение и эпидемиология.
2. Наиболее распространенные ошибки при применении ЛС в клинической практике.
3. Препараты и лекарственные формы, при применении которых чаще всего регистрируются ошибки.
4. "Виновники" и причины ошибок
5. Последствия ошибок
6. Меры, направленные на предотвращение ошибок. Основные направления в решении проблемы профилактики осложнений лекарственной терапии, связанных с врачебными ошибками.

Неделя 4: Лекция (2 ч). Факторы, способствующие росту числа НПР *

Семинар: (3 ч.) Факторы, способствующие росту числа НПР.

1. Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств *
2. Самолечение и реклама лекарств *
3. Воспроизведенные (генерические) препараты *
4. Биологически активные добавки (БАД) *
5. Фальсифицированные лекарства *

Неделя 5: Лекция (2 ч). Классификация НПР на лекарственные средства.

Семинар: (3 ч). Классификация НПР на лекарственные средства.

1. Типы НПР и механизмы их развития. Классификация побочных реакций на ЛС.
2. Факторы риска в развитии НПР
3. Частота побочных реакций и осложнений лекарственной терапии.
4. Необходимые условия для выявления НПР, возникающих с разной частотой.

Неделя 6. Лекция (2 ч). **Методы выявления и изучения НПР (принципы, достоинства, и недостатки).**

Семинар: (3 ч). Методы выявления и изучения НПР (принципы, достоинства, и недостатки).

1. Метод спонтанных сообщений.
2. Мониторинг взаимосвязи "НПР–лекарство" с помощью учета выписанных рецептов.
3. Исследование типа "случай-контроль".
4. Интенсивное мониторирувание (активный мониторинг) НПР в условиях стационара.
5. Когортные исследования.
6. Метод, основанный на учете всех медицинских записей о больном (УМЗБ).
7. Мета-анализ.
8. Информационное обеспечение мониторинга безопасности
 1. Содержание и частота представления регулярно обновляемой информации по безопасности лекарственных препаратов.
 2. Система получения и анализ информации о побочных реакциях лекарственных средств.

Неделя 7. Лекция (2 ч). **Лекарства при беременности.**

Семинар: (3 ч). Лекарства при беременности.

1. Негативное воздействие лекарственных средств на плод.
2. Классификация степеней риска.
3. Контролируемое применение препаратов с тератогенными свойствами.
4. Проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных.
5. Проблема назначения лекарств женщинам в период грудного вскармливания.

Неделя 8. Лекция (2 ч). **Осложнения лекарственной терапии у лиц пожилого возраста.**

Семинар: (3 ч). Осложнения лекарственной терапии у лиц пожилого возраста.

1. Особенности фармакокинетики ЛС у лиц пожилого возраста. Всасывание. Распределение. Метаболизм. Выведение.
2. Особенности фармакодинамики ЛС у лиц пожилого возраста.
 1. Атипичные НПР у гериатрических больных.

2. Группы ЛС, при применении которых повышается риск переломов у пожилых
3. Полиморбидность и полифармакотерапия (полипрагмазия)
4. Несоблюдение назначенного режима лечения (Non-compliance)
5. Общие принципы повышения безопасности фармакотерапии у пожилых пациентов

Неделя 9. Лекция (2 ч). **НПР и лекарственное взаимодействие.**

Семинар: (3 ч.) НПР и лекарственное взаимодействие.

1. Фармакокинетическое взаимодействие.
 1. Фармакокинетическое взаимодействие на этапе всасывания.
 2. НПР и лекарственное взаимодействие на этапе распределения.
 3. НПР и лекарственное взаимодействие на этапе метаболизма.
 4. Взаимодействие ЛС на этапе выведения.
2. Фармакодинамическое взаимодействие.
3. Фармацевтическое взаимодействие.

Неделя 10. Лекция (2 ч). **Определение степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НПР"**

Семинар: (3 ч.) Определение степени достоверности причинно-следственной связи "лекарство-НПР"

1. Методические подходы к определению степени достоверности причинно-следственной связи (ПСС) возникшей неблагоприятной реакции с приемом лекарственного средства.
2. Классификация степеней достоверности ПСС "лекарство – НПР", предложенная ВОЗ (1991 г.).
3. Классификация степеней достоверности ПСС, предложенная ЕС – "система АВО" (1992 г.).
4. Определение степени достоверности ПСС "лекарство – НПР" по шкале Naranjo (1981 г.) в условиях стационара.
5. Практическая значимость определения степени достоверности ПСС.

Неделя 11: Лекция(2 ч). **Неблагоприятные побочные реакции, связанные с применением БАД.**

Семинар: (2 ч.) Неблагоприятные побочные реакции, связанные с применением БАД.

1. БАД и компоненты БАД.
2. Международный мониторинг НПР, вызванных растительными лекарственными средствами.

Неделя 12: Лекция(2 ч). **Фальсифицированные лекарственные препараты.**

Семинар: (2 ч.) Лекарственные поражения центральной и периферической нервной системы

1. Головная боль и головокружение, обморочные состояния.

2. Амнестический синдром.
3. Судорожный синдром.
4. Лекарственные нарушения сна. Седативное и миорелаксирующее действие препаратов центрального действия.
5. Экстрапирамидные расстройства и паркинсонизм.
6. Диагностические критерии лекарственной аллергии.
7. Депрессивные расстройства и лекарственные психозы.
8. Синдром Рейе.
9. Злокачественный нейролептический синдром.
10. Серотониновый синдром.

Неделя 13. Лекция (2 часа). **Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы.**

Семинар: (2 ч.) Лекарственные поражения сердечно-сосудистой системы.

1. Артериальные гипотензии как осложнения фармакотерапии. Ортостатическая гипотензия.
 2. Лекарственные артериальные гипертензии и гипертонические кризы.
 3. Кардиотоксическое действие ЛС.
- Нарушения сердечного ритма.
 - ЛС, оказывающие наиболее тяжелое кардиотоксическое действие.

Неделя 14. Лекция (2 часа). **Острая почечная недостаточность лекарственного происхождения и ее диагностика.**

Семинар: (2 ч.) Острая почечная недостаточность лекарственного происхождения и ее диагностика.

1. Фармакоэпидемиология острой почечной недостаточности.
2. Диагностика ОПН. Различия между преренальной и ренальной ОПН.
3. Критерии тяжести ОПН.
4. Доказательства причастности препаратов к развитию ОПН.
5. Факторы риска развития ОПН.

Неделя 15. Лекция (2 часа). **Лекарственные поражения системы крови.**

Семинар: (2 ч.) Лекарственные поражения системы крови и желудочно-кишечного тракта.

1. Лекарственные поражения органов кроветворения
2. Лекарственная полиглобулия.
3. Лекарственные коагулопатии.
4. Поражения полости рта, пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки.
5. Диспептический синдром. Дисбактериоз. Синдром нарушенного всасывания.
6. Псевдомембранозный колит.
7. Лекарственные поражения печени.

Неделя16. Лекция (2 часа). **Лекарственные поражения эндокринной системы.**

Семинар: (2 ч.) Лекарственные поражения эндокринной системы.

1. Зоб, гипотиреоз, гипертиреоз и тиреотоксикоз.
2. Ятрогенный гиперкортицизм и гипокортицизм.
3. Гинекомастия и галакторея. Маскулинизация (вирилизация) и феминизация.
4. Нарушения углеводного обмена. Гипогликемические синдромы.
5. Нарушения функции паращитовидных желез и обмена кальция.

Неделя 17: Лекция(2 ч). **Фармакогенетические основы НПР**

Семинар:(3 ч.) Фармакогенетические основы НПР

1. Фармакогенетика: общее представление.
2. Наследственные дефекты ферментных систем и генетические различия в метаболизме лекарственных средств.
 1. Атипичная псевдохолинэстераза (чувствительность к суксаметонию).
 2. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (гемолиз эритроцитов и лекарства).
 3. Недостаточность ацетилтрансферазы (задержка в выведении лекарства).
 4. Недостаточность каталазы.
3. Атипичные реакции на лекарственные средства при наследственных нарушениях обмена веществ
 1. Врожденная метгемоглобинемия
 2. Порфирии
 3. Наследственные негемолитические желтухи
 4. Подагра и лекарства.
 5. Гипербилирубинемия и эстрогены.
 6. Синдром Рилея-Дея и анестезия.
 7. Гемофилия и ацетилсалициловая кислота.
 8. Болезнь Гирке, адреналин и глюкагон.

Неделя18. ЗАЧЕТ



Лепяхин Владимир Константинович

Доктор медицинских наук, чл.-корр. РАМН, профессор, заведующий кафедрой общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, руководитель Федерального центра мониторинга безопасности лекарств.



Астахова Алла Васильевна

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, начальник научно-методического отдела Федерального центра мониторинга безопасности лекарств.



Ушкалова Елена Андреевна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов, начальник научно-аналитического отдела Федерального центра мониторинга безопасности лекарств.



Илларионова Татьяна Семеновна

Кандидат биологических наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов.



Фитилев Сергей Борисович

Доктор медицинских наук, профессор кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов.



Шкребнева Ирина Ивановна

Кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов.