

# ФАРМБЕЗОПАСНОСТЬ

Н.А. Горчакова, д.м.н., профессор, кафедра фармакологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, г. Киев

## «Не навреди» — основной принцип лечения от Гиппократа до современной доказательной медицины

**Ф**ранцузский драматург Жан-Батист Мольер писал о том, что большинство людей умирают не от болезней, а от лекарств. Этот постулат актуален и в наши дни. Лекарственная безопасность — одно из наиболее важных условий оптимального ведения больных с соматической патологией.

Из всех способов терапии прием лекарственных средств (ЛС) используется чаще других, его доля в структуре видов медицинской помощи составляет 80-85%. Вместе с тем известно, что не существует препаратов, лишенных нежелательных эффектов. Первой книгой, в которой были обобщены современные сведения отечественной и зарубежной литературы, стало справочное пособие «Осложнения фармакотерапии». В пособии подчеркивается, что в результате выявления тонких биохимических, физико-химических изменений в организме при различных заболеваниях и благодаря развитию на этой основе молекулярной фармакологии, клинической биохимии появилась возможность проводить целенаправленную медикаментозную коррекцию патологического процесса. Выделены причины осложнений терапии, а именно: значительное увеличение количества синтетических препаратов, являющихся более эффективными, но чаще вызывающих побочные реакции, а также повсеместная химизация внешней среды, что приводит к выраженной сенсibilизации населения к медикаментам и продуктам химического синтеза, снижению адаптационных возможностей организма, не подготовленного к массивному «синтетическому окружению». Профессор И.С. Чекман, автор указанного справочника, подчеркивает, что при назначении лекарств необходимо обратить внимание на физико-химические свойства препарата и на организм больного, особенно на состояние желудочно-кишечного тракта, который играет ведущую роль в фармакокинетике ЛС. Вместе с тем важной фармакологической характеристикой ЛС представляется их взаимодействие с другими препаратами, пищей, которое может быть фармацевтическим, фармакологическим, фармакодинамическим и реализоваться по типу синергии и антагонизма. При этом возможно проявление как положительных, так и отрицательных свойств препарата, в связи с чем постулаты комбинированной терапии приобретают особую актуальность. Несомненное значение в фармакодинамике ЛС имеют их доза и концентрация, пути и длительность введения, а со стороны организма — пол, возраст, расовая принадлежность, физиологическое или патологическое состояние, генетические особенности. Не следует забывать также о влиянии условий внешней среды на реализацию фармакологического эффекта, пищи, хронофармакологию. Именно вследствие физико-химического взаимодействия проявлялась несовместимость ЛС. Классическим примером такой несовместимости является невозможность вводить в одном шприце витамины группы В<sub>1</sub>, В<sub>6</sub>, В<sub>12</sub>, так как присутствующий в цианокобаламине ион кобальта разрушает тиамин и пиридоксин. В предложенной профессором И.С. Чекманом классификации осложнений фармакотерапии наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты ЛС разделены на 4 группы:

- аллергические процессы немедленного и замедленного типа;
- токсические осложнения, обусловленные абсолютной или относительной передозировкой лекарств, особенностями фармакодинамики препаратов;

- нарушение иммунобиологических свойств организма (ослабление иммунных реакций, проявляющихся суперинфекцией, учащением рецидивов инфекционных заболеваний, дисбактериозом и др.);

- синдром отмены (наблюдающийся после введения кортикостероидов, инсулина, антикоагулянтов и других препаратов).

Указывается, что побочные реакции могут протекать остро и хронически и иметь легкую, среднюю и тяжелую форму. Именно эта классификация побочных эффектов представлена в современных учебниках по фармакологии.

Назначение и применение ЛС в Украине регулируется системой фарманадзора и должно осуществляться в соответствии с основными принципами профилактики побочного действия лекарств, изложенными в учебнике-справочнике «Побочное действие лекарств» под редакцией С.М. Дрогвоз.

Имеются другие классификации побочного действия лекарств, которые в хронологическом порядке отражены в руководстве по фарманадзору. Авторы предложенного в 1970-1978 гг. определения «лекарственная болезнь», академик А.Д. Адо и К.В. Бунин, обозначали этим термином группу нежелательных последствий лекарственной терапии. При этом были выделены острые (анафилактический шок, бронхиальная астма, острая гемолитическая анемия, отек Квинке и др.) и затяжные (сывороточная болезнь, лекарственные васкулиты, синдром Лайелла и др.) формы. По тяжести течения т. н. лекарственная болезнь могла протекать в виде легкой, средней тяжести и тяжелой формы. В 1950-1970-е гг. появились определения «побочное действие лекарств», «токсические эффекты ЛС», «индивидуальная непереносимость ЛС». Впоследствии старались вводить определения, которые отражали юридическую суть побочного действия ЛС, такие, например, как нежелательные эффекты, побочные реакции, побочное действие, серьезные побочные реакции, местные реакции, реакции взаимодействия, идиосинкразия. В 1966 г. П.И. Шамарин выделил прямые токсические явления (передозировка и др.), косвенные токсические явления (дисбактериоз, суперинфекции и др.), аллергические реакции, смешанное побочное действие веществ.

Профессор Н.А. Кудрин в 1968 г. предложил разделить лекарственные осложнения на истинно побочное действие ЛС, токсические эффекты ЛС, осложнения, связанные с внезапной отменой ЛС. В 1971 г. I. Slugg выделял следующие группы патологических реакций: легкие лекарственные реакции, не требующие специальной терапии; реакции средней степени выраженности, требующие специальной терапии; тяжелые реакции, угрожающие жизни больного. В том же году I. Goldiwan и соавт. классифицировали медикаментозные осложнения следующим образом: нарушения защитных механизмов (снижение сопротивляемости инфекциям, аллергические реакции, привыкание и толерантность, нарушение течения воспалительного и репаративного процессов); расстройства, связанные с клеточными нарушениями (холестатические и др.); недостаточность или нарушение баланса жизненно



важных органов; генетические расстройства и нарушения развития; медикаментозный канцерогенез, нарушения экологии микроорганизмов.

В 1972 г. Ю.К. Купчинская и соавт. предложили выделить следующие осложнения лекарственной терапии: аллергические реакции, токсико-метаболические осложнения, нейрогенные осложнения. М.Н. Дюкс (1980) для повседневной практики предложил классифицировать медикаментозные осложнения так: общие реакции организма, поражения органов и тканей, медикаментозный тератогенез и онкогенез, нарушения экологии микроорганизмов.

В клинической практике используют классификацию, разработанную на основе предложений O.L. Wade, L. Beeley, M.D. Rowlings, J.W. Thompson, R.J. Royer, которая впоследствии была утверждена в качестве клинической классификации ВОЗ. При этом нежелательные побочные реакции (НПР) разделялись на 4 типа: тип А — НПР, зависящие от дозы (избыточный терапевтический эффект, побочные эффекты — фармакологические, токсикологические, вторичные); тип В — НПР, не зависящие от дозы (иммуноаллергические, неизвестного механизма); тип С — НПР вследствие длительной терапии (толерантность, зависимость, синдром отмены, кумулятивные эффекты, эффекты подавления выработки гормонов); тип D — отсроченные эффекты (мутатогенность, канцерогенность, тератогенность). На основании результатов исследований Е.А. Северова (1970, 1977), Ю.К. Купчинская и соавт. (1972), А.С. Лопатиной (1973), Г.М. Покалева (1974), В.И. Вогралина (1974), А.Б. Черноморина (1977) разработаны положения, обеспечивающие предупреждение проявления побочных эффектов. И.С. Чекман высказал предположение о том, что профилактика побочного действия лекарств — один из способов дальнейшего повышения эффективности медикаментозной терапии.

### В связи с этим следует:

- учитывать как основные фармакологические свойства препаратов, так и вероятное побочное действие, назначать оптимальные дозы ЛС (лучше перорально), избегая (по возможности) инъекционного введения;
- не применять одновременно несколько веществ с одинаковым механизмом действия, поскольку полипрагмазия повышает риск проявления побочных эффектов медикаментозной терапии;
- у каждого больного тщательно собирать анамнез, а при необходимости проводить специальные исследования с целью выяснения возможности повышенной чувствительности к назначенному препарату или его непереносимости;
- не допускать агрессивной лекарственной терапии при легких формах заболевания; у детей и людей преклонного возраста следует учитывать возрастные особенности;
- учитывать состояние тканевых «мишеней», с которыми будет взаимодействовать ЛС, а также

изменения функции жизненно важных органов и систем (печень, почки, кровеносная система, желудочно-кишечный тракт), имеющие большое значение в биотрансформации фармакологических препаратов;

- проводить мероприятия, направленные на предупреждение аллергических проявлений у сенситивизированных больных;
- максимально индивидуализировать подбор фармпрепаратов с учетом состояния больного;
- назначать антибактериальные средства, наиболее часто вызывающие побочные эффекты, с учетом этиологии болезни, вида и свойств микроорганизмов, а также их чувствительности к фармпрепаратам;
- широко применять метод «прикрытия» побочного действия лекарственных веществ другими препаратами, например использовать леворин и нистатин для профилактики кандидоза, унитиол для уменьшения токсического действия сердечных гликозидов;
- проводить среди населения широкую разъяснительную работу о вреде самолечения и бесконтрольного применения медикаментов.

В дополнение к выдвинутому принципу следует подчеркнуть необходимость обращения больного к лечащему врачу относительно целесообразности приема препарата. Прием рецептурных препаратов должен быть оговорен врачом точно: кратность, до или после приема пищи, указав количество воды, которым необходимо запить лекарство. Больной не всегда изучает информацию о точном количестве приемов, указанную в листовке-вкладыше. Если препарат безрецептурный, врач должен предоставить больному еще более полную информацию, предупредить о возможности развития побочных эффектов и рассказать о профилактике их возникновения и ЛС, которые могут купировать проявление нежелательных реакций.

В учебниках, пособиях по фармакологии, фармацевтической опеке и фармназору приводятся данные относительно безопасного применения ЛС, профилактики побочного действия. Наиболее часто при головной, зубной боли, боли в области малого таза используют **ненаркотические анальгетики, нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)**. Одним пациентам при головной боли больше помогает парацетамол, другим – метамизол натрия, больше известный как Анальгин, третьим – ацетилсалициловая кислота, четвертым – комбинированный препарат Цитрамон, содержащий парацетамол, ацетилсалициловую кислоту и кофеин.

Одним из опасных побочных эффектов парацетамола считают нарушение функции печени, которое чаще проявляется повышением уровня печеночных трансаминаз. Риск развития повреждений печени повышается у больных с алкогольным гепатозом. Не только этанол, но и другие индукторы микросомального окисления в печени, такие как противосудорожный препарат фенитоин или трициклический антидепрессант amitриптилин, повышают риск токсического действия парацетамола. При приеме метамизола натрия возможны аллергические реакции разной степени тяжести, поэтому данный препарат не рекомендуют применять при явлениях гиперчувствительности, в связи с этим указанное ЛС запрещено к применению в ряде стран. Кроме возникновения бронхоспазма, после приема метамизола натрия отмечали понижение артериального давления, нарушение функции почек, агранулоцитоз, лейкопению, поэтому его с особой осторожностью следует назначать пациентам с артериальной гипотензией, при инфаркте миокарда, множественной травме, начинающемся шоке, аллергических заболеваниях, таких как атопическая бронхиальная астма, и болезнях почек в анамнезе. При длительном приеме препарата необходимо контролировать состав периферической крови. Следует также помнить о повышении риска побочных эффектов при терапии метамизолом натрия у лиц с алкогольной зависимостью.

Ацетилсалициловая кислота может вызывать гастралгии, реализовать ульцерогенное действие, провоцировать кровотечения, что требует ее применения после еды, желательно в таблетках, содержащих гидроксид магния или с медленным высвобождением. Цитрамон из-за наличия кофеина может вызвать бессонницу, беспокойство,

головокружение, тахикардию, повышение артериального давления. Риск передозировки препарата высок у больных с нецирротическими заболеваниями печени. Поэтому в рекомендациях по приему данного ЛС ограничена длительность приема и выделены особые указания для профилактики передозировки. Следует указать, что НПВП диклофенак натрия и кетопрофен противопоказаны больным не только с воспалительными заболеваниями кишечника в фазе обострения, но и при аспириновой индуцированной бронхиальной астме.

Пристрастие к популярной и научно-популярной медицинской литературе обуславливает интерес читателей к группе **ноотропных препаратов**, ряд из которых способны улучшить память, процесс обучения. Иногда удается приобрести препараты данной группы, такие как пирацетам, без рецепта. Порой пациенты не обращают внимания на возможность развития транзиторных явлений гиперстимуляции в виде тревожности, раздражительности, нарушений сна. Тревожное время порождает увеличение числа больных с эндогенными и экзогенными депрессиями. Интерес к антидепрессантам проявляют люди с ипохондрическим складом характера. Назначая ЛС этой группы, следует оценить соматоневротическое состояние больного и связанный с этим риск возникновения побочных явлений.

Холиноблокирующее действие чаще отмечают у **трициклических антидепрессантов**, например у amitриптилина, реже у пароксетина, мапротилина. Данный эффект практически отсутствует у сертралина, флуоксетина, флувоксамина, циталопрама. Аритмии, депрессия сегмента ST чаще отмечаются при приеме amitриптилина, реже (в порядке убывания) – кломипрамина, мапротилина, флуоксетина, циталопрама, флувоксамина, моклобемида. Больным с артериальной гипертензией, особенно лицам пожилого возраста, лучше назначать антидепрессанты с минимальными гипотензивными свойствами, такие как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флувоксамин, сертралин и др.).

Назначая больному трициклические антидепрессанты (имипрамин, amitриптилин), врач должен подумать и, возможно, предупредить некоторых больных о редких, но подчас единичных побочных реакциях, таких как появление кожных аллергических реакций в виде пятнистой сыпи с отеком, дерматоваскулита или фотосенсибилизации. Также возможны снижение порога судорожной активности и появление пароксизмов. Среди редких побочных эффектов – множественный кариес, развивающийся вследствие длительной ксеростомии (сухости во рту).

Необходимо помнить, что наиболее неблагоприятным следствием при длительном применении транквилизаторов является развитие психической и физической зависимости. Риск появления зависимости возрастает у лиц, склонных к злоупотреблению алкоголем, а также при повышении дозировок, непрерывном применении препаратов более 2 мес. При использовании длительно действующих бензодиазепинов синдром отмены может появиться через 7-8 дней после прекращения терапии. Чтобы избежать этих явлений, отмену препарата, особенно при уже сформированной зависимости, следует проводить постепенно в течение 2-6 нед в сочетании с психотерапевтическими и социальными методами коррекции.

При лечении пациентов с ишемической болезнью сердца одной из основных групп ЛС являются **органические нитраты**, которые при длительном применении могут привести к развитию толерантности. Причиной толерантности является снижение содержания сульфгидрильных групп тиоловых ферментов, угнетение ферментных систем, участвующих в метаболизме нитратов, развитие отеков. Больные, которым показан прием нитратов, не должны использовать блокаторы фосфодиэстеразы, такие как силденафил, в связи с усилением гипотензивного действия, возможным развитием коллапса. Между приемом нитратов и силденафила должен быть интервал не менее 72 ч, о чем необходимо предупредить больного.

Развитие аллергических реакций требует назначения **антигистаминных препаратов**. При использовании представителей II поколения, например цетиризина и лоратадина, необходимо

известить больного о том, что эти препараты нужно с осторожностью принимать людям с заболеваниями печени. Указанные ЛС не рекомендуют сочетать с препаратами, которые трансформируются в печени при помощи цитохрома P450, такими как кларитромицин и другие макролидные антибиотики, а также с противогрибковыми препаратами, производными азола, например кетоконазолом.

Кроме того, данные ЛС могут вызвать нарушения ритма сердца, так как блокируют калиевые каналы сердечной мышцы, удлиняя интервал QT. Риск возникновения аритмий увеличивается при совместном приеме с макролидными антибиотиками (эритромицином, кларитромицином), антидепрессантами (флуоксетином, сертралином, пароксетином), а также при употреблении грейпфрутового сока. Препараты индапамида, обладающие салуретическим эффектом, в основном применяются в монотерапии и комплексном лечении эссенциальной артериальной гипертензии. Следует помнить, что они содержат лактозу, поэтому не рекомендуется назначать такие средства больным с врожденной непереносимостью галактозы, синдромом мальабсорбции. У спортсменов препарат может дать положительный результат при проведении допинг-контроля. Бетаксолол и некоторые бета-адреноблокаторы содержат активную субстанцию, которая также дает положительную реакцию при допинг-контроле. При влажном кашле довольно часто назначают ацетилцистеин. Есть данные о наличии у него кардио-, нейро-, гепатопротекторных свойств. Вместе с тем ацетилцистеин не следует назначать больным с обструктивными заболеваниями легких, бронхиальной астмой в связи с возможным бронхоспастическим эффектом.

Вместе с тем высококвалифицированный врач может рекомендовать прием ацетилцистеина с бронхолитиками. Бронхолитическим действием обладает атропина сульфат, однако вместо него больным бронхиальной астмой желательнее рекомендовать ипратропия бромид. Это связано со значительным увеличением сухости слизистой оболочки под влиянием атропина сульфата и затруднением отхаркивания. Больным фенилкетонурией следует знать, что ацетилцистеин в таблетках содержит искусственный подсластитель аспартам. При приеме отхаркивающих средств, которые содержат вытяжки корня алтея, солодки, листьев подорожника, плюща, эвкалипта, рекомендуется выпивать дополнительно 1,5-2 л жидкости для компенсации физиологических потерь. Довольно часто для лечения инфекционной диареи, хронических колитов, энтероколитов, кишечного дисбиоза взрослым и детям назначают нифуроксазид. Следует учесть, что прием препарата с сорбентами, такими как активированный уголь и др., не желателен.

Частой патологией у взрослых и детей являются дисбиозы кишечника, которые характеризуются изменениями биологических свойств кишечной микрофлоры, уменьшением количества полезной микрофлоры и повышением – патогенной. Чаще явления дисбиоза наблюдаются после антибиотикотерапии, кишечных инфекций, ферментопатий. Одной из наиболее часто назначаемых групп препаратов при дисбиозе являются **пробиотики**, в отношении которых необходимо учитывать некоторые предостережения. Капли Хилак, Хилак форте необходимо предварительно развести в воде, с осторожностью их назначают больным при повышенной кислотности желудочного сока и наличии рефлюкс-эзофагита. Флакон Энтерожермины (содержит споры полирезистентного штамма *Bacillus clausii*) следует взболтать перед употреблением, развести в подсоленной воде, апельсиновом соке, применять через одинаковые промежутки времени. Энтерол не рекомендуют использовать с очень горячей или очень холодной пищей или питьем, а также сочетать с противогрибковыми препаратами.

При приеме внутрь ЛС, содержащих железо в жидких лекарственных формах, желательно использовать соломинку, а после перорального применения любых препаратов железа ротовую полость следует прополоскать для предотвращения почернения зубов вследствие образования сульфида железа.

Продолжение следует.