

Лекция на тему:

**Инструкция  
для медицинского  
применения лекарств  
и  
вопросы безопасности**

кафедра фармакологии  
ЗГМУ

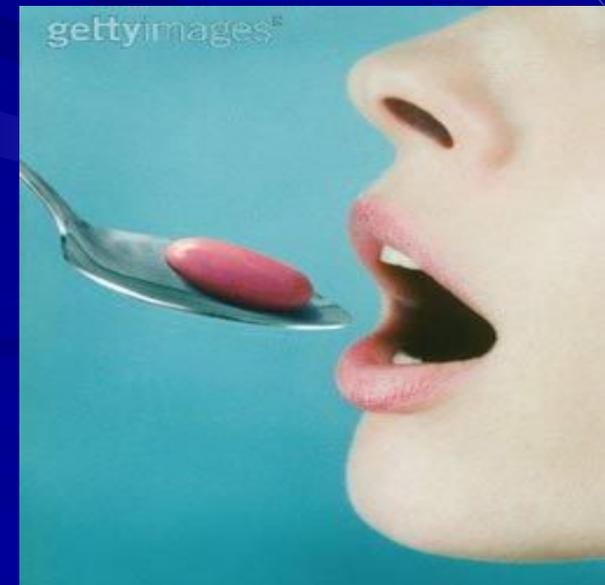
Конец XIX ст...  
Учеными было зафиксировано  
всего 1500 заболеваний .  
Классификация ВОЗ насчитывает  
около 12 000 наименований.

## По данным ВОЗ

---

в мире циркулирует около **350 000** ЛС

- в Украине по состоянию на 10.05.2007 года зарегистрировано около **12 042**:
  - зарубежных – **8 297**
  - отечественных – **3 745**
- в бывшем СССР –  
около **2300** ЛС



# Главные критерии назначения ЛС

---

- эффективность
  - безопасность фармакотерапии
- направлены на достижение конечной цели – улучшение показателей здоровья населения, качества жизни каждого человека.



# Устав Всемирной Организации Здравоохранения

---

Здоровье – это состояние полного физического, душевного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов.



**ВОЗ**

**формулирует неблагоприятные побочные  
реакции**

**как любые непреднамеренные и вредные  
для организма человека реакции, которые  
возникают при использовании лекарст-**

**препаратов в  
дозах с целью  
профилактики, лечения и  
диагностики или для  
физиологичес-**

**КИХ**



# Масштаб проблемы безопасности ЛС

---

- В США : 3,5-8,8 млн.пациентов ежегодно госпитализируется вследствие НПР, а 100-200 тыс. больных ежегодно погибает.
- Во Франции: 1,3 млн.пациентов с НПР в год, из них 33%- серьезные и в 1,4% - летальные; около 10% госпитализированных –из-за НПР.
- В Германии: НПР – причина госпитализации у 5,8% больных.

**4-е место  
среди причин  
заболеваемости**



# Побочные реакции являются причиной госпитализации или продления ее сроков

---

- *США – 10%*
- *Великобритании - 2-5%*
- *Швейцарии - 6, 4%*
- *Канада 7,8%*





**Частота лекарственных  
осложнений среди  
геронтологических больных**

**14,2%**

**Частота лекарственных  
осложнений у детей  
(от общего количества  
госпитализированных)**

**23%**



Лекарственные осложнения – 4-е место  
в США по частоте летальных исходов  
после смертности от сердечно-сосудистых  
заболеваний, злокачественных опухолей  
и инсультов и уносят  
более 100 000  
жизней.



# Нежелательные реакции, которые можно предотвратить

---

## Главным образом, это:

- *Неправильный диагноз*
- *Неправильно подобранное лекарство или неправильно назначенная доза правильно подобранного лекарства*
- *Неустановленное медицинское, генетическое или аллергическое состояние у пациента, которое может вызвать неблагоприятную реакцию на лекарство*
- *Самолечение*
- *Не соблюдение предписанного курса лечения*
- *Одновременный прием большого количества разных лекарств (избыточное применение лекарственных средств), которые могут взаимодействовать.*

- 1 место - ошибки выбора лекарственного средства и его дозы
- 2 место - заняли ошибки в терапии, связанные с некорректной длительностью лечения и изменением дозы.
- 10% всех выявленных ятрогенных реакций происходили по вине среднего медицинского персонала и фармацевтов.



# Для чего нужен пострегистрационный контроль?

---

В связи с тем, что ДКИ и КИ не позволяют выявить весь спектр возможных НПР, очевидна необходимость продолжения исследований безопасности.

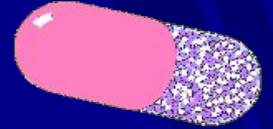
С этой целью во многих странах стали создаваться национальные центры и службы по контролю безопасности лекарств.



ФАРМАКОНАДЗОР

# Закон Украины

## “ О лекарственных средствах”



### Раздел III, ст. 12

“К каждому лекарственному средству, которое реализуется, прилагается инструкция по медицинскому применению лекарственного средства, которая должна содержать: название лекарственного средства; общую характеристику (химическое название, основные физико-химические свойства, состав); сведения о фармакологических свойствах; показания к применению; противопоказания; взаимодействие с другими лекарственными средствами; способы применения и дозы; побочное действие; предостерегающие меры; форма выпуска; условия и срок хранения; условия отпуска”.

# ДИРЕКТИВА СОВЕТА ЕС

от 31 марта 1992 г.

## О МАРКИРОВКЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА И ОБ АННОТАЦИЯХ-ВКЛАДЫШАХ В УПАКОВКИ 92/27/ЕЕС

Аннотация-вкладыш должна быть составлена в соответствии с краткой характеристикой препарата и изложена в доступной форме для потребителей, должна содержать в соответствии с установленным порядком исчерпывающий перечень сведений.



**торговых названий  
монопрепаратов - 9472  
комбинированных**

**MNN - 1358 (1 : 7)**

**препаратов -**

**2670**

**Диклофенак – 124**

- парентеральн. формы 29
- гель 19
- суппозитории 12
- капли глазные 4
- пероральные формы 60

**Дротаверин - 32**

- пероральные формы 22
- суппозитории 1
- парентеральн. формы 20

**Парацетамол – 50**

- суппозитории 7
  - пероральные формы 43
- (капли, сиропы, суспензии, капсулы, таблетки)**



Если раньше врачи и пациенты должны были «доставать» и удовлетворяться справочником М. Д. Машковского, то сейчас все информационные материалы разбросаны по различным изданиям, интернетовским сайтам, которые далеко не всегда по тем или иным причинам доступны врачу. Поэтому единственным информационным источником, на который может рассчитывать врач, а также пациент, в **настоящее время является**



**инструкция  
по медицинскому применению.**

# ВОЗ в XXI столетии

## Требования

### к свойствам лекарственного средства

---

- - безопасность
- - высокая специфическая, фармакологическая АКТИВНОСТЬ.

Поэтому раздел «Побочное действие» в инструкции для медицинского применения является одной из важнейших информации, к которой должны быть отнесены практически все нежелательные явления и осложнения, которые возникали, могут возникнуть или прогнозируются у пациентов во время применения какого-либо препарата.



**Например, только в США в 1999 году от побочного действия лекарственных средств погибло почти 400 000 пациентов. Чаще всего фатальными последствиями бывают случаи в результате парентерального, особенно внутривенного введения инъекционных фармацевтических форм.**



## Классическими примерами НПР являются:

Лекарства	Реакции
Ацетилсалициловая кислота( нестероидные противовоспалительные средства)	Желудочно-кишечные кровотечения
Хлорамфеникол (антибиотик)	Нарушения системы кроветворения
Метилдопа (антигипертензивный препарат)	Гемолитическая анемия
Пероральные контрацептивы	Тромбозэмболия
Резерпин (антигипертензивный препарат)	Депрессия
Статины (гиполипидемический препарат)	Миопатия, рабдомиолиз



## 4 основных типа реакции

### Тип "А"

#### Дополнительные

*обусловленные фармакологически ожидаемой активностью лекарственного средства*

*зависимость от дозы, ординарность, низкие заболеваемость и смертность.*

### Тип "В"

#### Странные

*непредсказуемые и достаточно редкие*

*дозонезависимые, но характеризуются высокой заболеваемостью и смертностью.*



### Тип "С"

*реакции, в основе которых лежат эффекты лекарственного средства на фоне его длительного использования.*

### Тип "D"

*редкие, отсроченные во времени реакции организма на имевший место в прошлом прием лекарственного средства.*

# Причины смертельных осложнений

- желудочно-кишечные кровотечения (НПВС, глюкокортикоиды, антикоагулянты и др.)
- кровотечения из других органов (цитостатики, антикоагулянты)
- апластическая анемия (фенилбутазон-бутадион, хлорамфеникол-левомицетин, препараты золота, другие цитостатики)
- острые и хронические поражения печени (хлорпромазин-аминазин, изониазид, тетрациклины)
- поражение почек (НПВС, аминогликозиды-гентамицин, неомицин и др.)
- снижение резистентности к инфекциям (кортикостероиды, цитостатики)
- аллергические реакции (пенициллины, местные анестетики) и т.п.



**а) сопутствующие**

**тетрациклины** и другие антибиотики широкого спектра – кандидоз и др. микозы

**б) ожидаемые**

**глюкокортикоиды** при длительном применении – гипертензия

**в) прогнозируемые или предвиденные**

**пенициллины, местные анестетики** – аллергические реакции

**г) непрогнозируемые или непредусмотренные**

**парацетамол** - лекарственная зависимость,  
**фуросемид** – лекарственная резистентность, случаи отравления при общем применении нескольких ЛС, взаимодействие которых не исследовалось



## Р.«Побочное действие»

---

Практически все нежелательные, но известные явления и осложнения, которые возникали, могут возникнуть или могут прогнозироваться у больных, которые во время лечения пользуются препаратом, особенно в течение длительного времени.

Индивидуальная непереносимость и ее симптомы, проявления повышенной чувствительности к препарату, снижению или повышению эффективности при многократном применении

# Скорости проявления побочного действия после применения лекарственного средства

- **немедленные побочные эффекты** наблюдаются уже при **нескольких приемах препарата**
  - тошнота
  - боль в желудке
  - диарея и др.
- **отдаленные - эффекты** функциональной и материальной кумуляции активных действующих веществ.



# Функциональная кумуляция лекарственного средства

после нескольких приемов эуфиллина

- *снижения спазмолитической эффективности препарата*
- *появление тахикардии*
- *сердцебиение и др.*

## Материальная кумуляция

при продолжительном применении препаратов ртути - *поражения почек*

при использовании средств, которые со-

держат бром - *нарушение функций нервной системы*



# Осложнения

## Первичные

возникают в результате прямого влияния ЛС на определенный субстрат

- *раздражающее действие большинства нестероидных противовоспалительных средств или ненаркотических анальгетиков на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта (ацетилсалициловая кислота, парацетамол и др. НПВС),*
- *тошнота и рвота при применении цитостатиков перорального назначения*

## Вторичные

возникают при опосредствованном влиянии на функцию органа или системы

- *кандидоз при назначении даже парентеральных антибиотиков широкого спектра действия (тетрациклины, цефалоспорины, фторхинолоны)*
- *гиповитаминозы при применении средств для лечения кампилозависимых язв желудка и кишечника, антибиотиков, которые вызывают дисбактериоз с угнетением микрофлоры кишечника.*

**Вниманию в инструкциях следует уделить  
возможности влияния препарата на  
профессиональную деятельность пациента,  
в частности управление транспортными средствами,  
работу диспетчеров и операторов**

- Нейротоксичность
- Нефротоксичность
- Гепатотоксичность
- Гематоксичность
- Ототоксичность
- Тератогенность
- Мутагенность.
- Токсичность
  - при беременности
  - при кормлении грудью
  - для детей
  - для людей пожилого  
возраста (почечная  
недостаточность –  
клиренс креатинина,  
печеночная  
недостаточность).



## Тип I

**немедленная реакция**  
*- гемолитическую анемию*  
**тип гиперчувствительности**  
*может вызвать – метилдопа;*  
**связан с немедленным**  
*- тромбоцитопеническую*  
**вступлением в реакцию**  
*пурпуру - хинидин;*  
**антител, относящихся к**  
*- причиной развития*  
**IgE .**  
*агранулоцитоза иногда*  
**Развиваются в течении**  
*может стать анальгин.*  
**15- 20 мин.**

*- крапивница, сосудистый отек, ринит, бронхоспазм, анафилактический шок.*  
**Такие реакции возможны при применении пенициллинов, сульфаниламидов и др.**

## Тип II

**основные участники IgG- и IgM-антитела активируют систему комплемента, вызывают лизис клеток крови.**

**Развиваются в теч. 4-6 часов**

*- гемолитическую анемию*  
**может вызвать –**  
*метилдопа;*  
*- тромбоцитопеническую*  
**пурпуру - хинидин;**  
*- причиной развития*  
**агранулоцитоза иногда**  
**может стать анальгин.**

48-72 часов

### Тип III

**Основные участники IgG, IgM также антитела (+ комплемент).**  
*при местном нанесении вещества и проявляются контактным дерматитом.*

Комплекс «антитело-комплемент» - повреждение эндотелия, агрегация тромбоцитов – повреждение тканей.

*- сывороточная болезнь, которая проявляется крапивницей, артралгией, артритом, лимфаденопатией, лихорадкой. Сывороточную болезнь - пенициллины, сульфаниламиды, йодиды и другие препараты.*

### Тип IV

реакция опосредствуется через клеточные механизмы иммунитета, которые включают сенсibilизированные **T - лимфоциты и макрофаги.**  
Развиваются в течении 48-72 часов

*- при местном нанесении вещества и проявляются контактным дерматитом.*





## **Идиосинкразии – повышенная чувствительность к препарату**

- **врожденной (генетически детерминированная)**
- **приобретенной (в результате перенесенных заболеваний или болезненного состояния).**

### **причина идиосинкразии**

- **отсутствие или снижение активности некоторых ферментов в организме больного.**

### **дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы**

**гемолиз эритроцитов при приеме салицилатов, сульфаниламидов, некоторых противомалярийных препаратов и нитрофуранов**

# Мероприятия по предотвращению и устранению последствий побочного действия

---

- а) уменьшение дозы;
- б) отмена препарата и замена другим;
- в) назначение антидотов;
- г) патогенетическое лечение;
- д) симптоматическое лечение.



# р. «Противопоказания»

---

- перечень не только заболеваний, но и отдельных состояний, при которых применение препарата запрещается или нежелательно

- применения у беременных и у женщин в период лактации;
- применение у детей;
- людей пожилого возраста;
- с нарушениями функций отдельных органов и систем.



# р. «Передозировка»

*- признаки или короткое клиническое описание симптомов и синдромов при остром хроническом отравлении и немедленные мероприятия (в том числе на догоспитальном этапе).*

*Возможные мероприятия предупреждения отравлений. Приводится перечень антидотов и основных препаратов для лечения отравлений.*

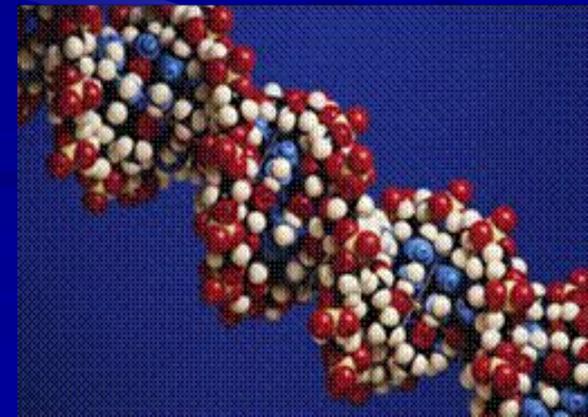


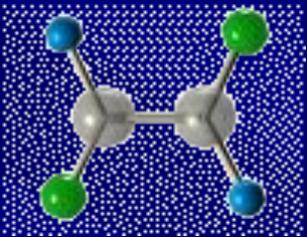
# **р. «Особенности применения»**

---

**- приводятся условия, при которых препарат может изменять свои свойства, особенности применения у отдельных категорий пациентов**

- - сахарный диабет**
- - почечная и печеночная недостаточность,**
- - беременность,**
- - женщины в период лактации**
- - дети**
- - люди пожилого возраста**

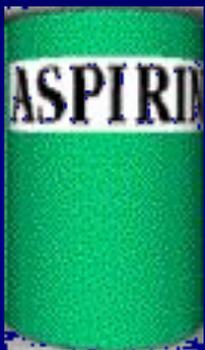




## р. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»

- - **фармацевтический** (химическая, физико-химическая несовместимая комбинация, которая не может использоваться – невозможность смешивания в одном порошке, растворах, применение в одном шприце);
- - **фармакодинамический** - изменение конечного фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном применении, которые проявляются в виде аддитации, синергизма или антагонизма;
- - **фармакокинетический** – изменение кинетики препаратов, которые применяются одновременно (всасывание, распределение, связывание с белками, метаболизм, выведение).

Истинная безопасность лекарства  
может быть выяснена только в  
широкой медицинской практике



Аспирин - 39 лет применения для  
выявления гастродуоденотоксичности  
( 1899-1938 г.) и еще 20 лет на то, чтобы  
признать этот факт.



Амидопирин - 35 лет потребовалось для  
того, чтобы обнаружилось тяжелейшее  
побочное осложнение — агранулоцитоз

# Рофекоксиб (Vioxx, MSD)- пример риска развития ПР при длительном многолетнем наблюдении

- 30 сентября 2004 г.- компания MSD сообщила мировому сообществу, что Vioxx увеличивает риск кардиоваскулярных катастроф у больных, принимавших его более 18 месяцев.
- Основание-результаты 3-х летнего неопубликованного плацебоконтролируемого исследования по предупреждению аденоматозных полипов (колоректальных) с помощью Vioxx (APPROVE) у пациентов с анамнезом колоректальной аденомы
- К этому времени Vioxx принимали около 80 млн.больных, а объем продаж составил 2,3 млрд.\$

На компанию подано 9000 исков от больных, получавших препарат.

Суд присяжных Атлантик –Сити ( штат Нью-Джерси) обязал компанию Merk&Co заплатить одному истцу, перенесшему инфаркт миокарда, 13,5 млн.долларов

**Слишком велика цена отдаленных побочных эффектов!**



В случае возникновения побочных действий на препарат, который зарегистрирован на рынке Украины, информация должна быть в обязательном порядке внесена в



**инструкцию по медицинскому применению лекарственного препарата.**

**Приказ МЗ Украины № 898**  
**от 27.12.2006**

**«Об утверждении порядка  
проведения наблюдения за  
побочными реакциями  
лекарственных средств,  
разрешенных к медицинскому  
применению»**



# Приказом МЗ Украины № 426 от 28.06.2005 г.

«Об утверждении Порядка проведения экспертизы материалов на лекарственные средства, которые подаются на государственную регистрацию (перерегистрацию), а также экспертизы материалов о внесении изменений в регистрационные материалы на протяжении действия регистрационного свидетельства»



## Изменения 1 типа, пункт 44 (1Б)

Изменения в короткой характеристике препарата, инструкции для медицинского применения и маркировке, внесенные в интересах здравоохранения, в частности по результатам пострегистрационного надзора.



# Рофекоксиб

*(таблетки по 12,5 мг, 25 мг)*

**р. «Противопоказания»** *Препарат не применяется для лечения онкологических больных и больных повышенной группы риска со стороны сердечно-сосудистой системы (с перенесенными инфарктами, инсультами, прогрессирующими клиническими формами атеросклероза).*

*Препарат противопоказан пациентам старше 65 лет. Также была ограничена максимальная суточная доза до 25 мг.*

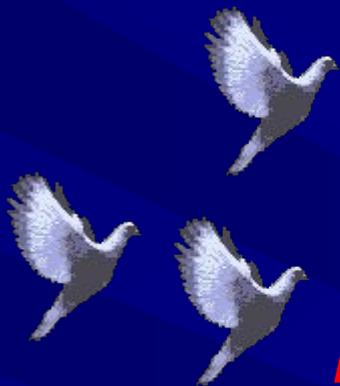
**Рофика, Денебол,  
Долороф, Рофникс, Рофф**

# Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации



**"Важность интересов  
личности всегда должна  
преобладать над  
интересами науки и  
общества"**





***БЛАГОДАРЮ  
ЗА  
ВНИМАНИЕ!***

