

**ОГУ**  
**Медицинский институт**

**Нежелательные лекарственные реакции**

**Лебедев А.В.**

# **ПРИМЕРЫ НЕОБОСНОВАННЫХ ПОДХОДОВ К ЛЕЧЕНИЮ РАСПРОСТРАНЕННЫХ БОЛЕЗНЕЙ**

- Широкое применение клофелина и комбинированных препаратов (типа адельфана) на первом этапе лечения артериальной гипертензии*
- Применение кокарбоксилазы, рибоксина для лечения сердечной недостаточности*
- Парентеральное введение витаминов с целью вспомогательного лечения заболеваний внутренних органов*
- Назначение антибиотиков больным «инфекционно-аллергическим» миокардитом*
- Применение антигистаминных средств для лечения средне тяжелой астмы*

# ФАРМАКОГЕННЫЕ МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ЗАБОЛЕВАНИЯ	ПРЕПАРАТЫ
Крапивница	Пенициллин. Салицилаты
Дерматиты, токсикодермии, синдром Лайелла	Сульфаниламиды, барбитураты, соли золота
Остеопороз, асептический некроз	Кортикостероиды, гепарин
Гепатит	Цитостатики, ПАСК, эстрогены, анаболики, аспирин, барбитураты
Холестаз и билиарный цирроз	Стероиды, хлорпромазин
Язвы желудочно-кишечного тракта	Кортикостероиды, салицилаты, индометацин, бутадиион, резерпин, антикоагулянты, цитостатики, хлорид калия, тиазиды
Панкреатит	Стероиды, диуретики, индометацин, иммунодепрессанты
Колиты	Антибиотики широкого спектра действия, сульфаниламиды
Агранулоцитоз	Амидопирин, фенилбутазон, сульфаниламиды
Гемолитическая анемия	Фенацетин, нитрофураны, сульфаниламиды, а-метилдопа
Геморрагический диатез	Антикоагулянты, фибринолизин

## ФАРМАКОГЕННЫЕ МОДЕЛИ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ЗАБОЛЕВАНИЯ	ПРЕПАРАТЫ
Тромбоцитопеническая пурпура	Хинидин, наперстянка, ПАСК, сульфаниламиды
Геморрагический васкулит	Антибиотики, сульфаниламиды
Узелковый периартериит, СКВ	Гидралазин, новокаинамид, сыворотки, вакцины
Анафилактический шок	Антибиотики, вакцины, сыворотки, витамины группы В
Бронхиальная астма	Бета-адреноблокаторы
Нефрит	Вакцины, сыворотки, антибиотики, сульфаниламиды
Интерстициальный легочный фиброз	Нитрофураны
Лейкозы, раки, лимфомы	Цитостатики, иммунодепрессанты, гормоны
Тератогенность	Антилимфоцитарная сыворотка
Тубулопатии	Сульфаниламиды, амфотерицин В
Папиллярный некроз	Анальгетики, сульфаниламиды
Гинекомастия, галакторея	Резерпин, наперстянка, спиронолактон
Сахарный диабет	Стероиды, тиазиды
Подагра	диуретики

**Кто виноват?**

**Что делать?**

**Чем лечиться?**

# **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ РЕАКЦИИ (ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ ЛЕКАРСТВ)**

- Считается, что побочные реакции развиваются у 4-29% лиц, принимающих лекарства,
- служат причиной 2-3% обращений к врачу,
- и до 5% госпитализаций,
- а в 3% случаев требуют проведения интенсивной терапии.
- До 12% случаев побочного действия у госпитальных больных служат причиной увеличения срока госпитализации,
- до 0,27% – причиной смерти (до 1,5% при внутривенном введении, преимущественно, у тяжелых больных).

## К развитию побочных эффектов предрасполагают:

- возраст старше 60 лет или до одного месяца,
- пол – чаще страдают женщины,
- наличие побочных реакций в анамнезе,
- заболевания печени, заболевания почек.

# **НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ЛС (ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ)**

Это любая реакция на прием ЛС, не отвечающая цели его применения.

## **Основные виды нежелательных реакций**

- I. Абсолютная и относительная передозировка ЛС.
- II. Непереносимость ЛС (повышенная чувствительность к ЛС, обусловленная замедлением разрушения ЛС ферментными системами или повышением чувствительности рецепторов к обычным дозам препаратов).
- III. Прямые побочные эффекты:
  - 1) местное отрицательное действие ЛС;
  - 2) рефлекторное отрицательное действие ЛС;
  - 3) резорбтивное отрицательное действие ЛС;
  - 4) лекарственная зависимость и пристрастие;
  - 5) привыкание, лекарственная устойчивость (снижение ответной реакции организма на регулярный прием ЛС);
  - 6) тератогенное действие ЛС;
  - 7) бластомогенное действие ЛС.

# Основные виды нежелательных реакций

IV. Вторичные побочные эффекты:

- 1) дисбактериоз;
- 2) кандидоз;
- 3) гипо- и авитаминоз.

V. Идиосинкразия (наследственная, приобретенная) – в ее основе чаще лежит дефект ферментных систем организма.

VI. Аллергические реакции.

VII. Токсическое действие ЛС.

VIII. Синдром «отмены».

IX. Синдром «обкрадывания».

# КЛАССИФИКАЦИЯ НЛР

- Тип А – частые, предсказуемые реакции, связанные с фармакологической активностью ЛС (могут наблюдаться у любого индивидуума)
- Тип В – нечастые, непредсказуемые реакции (встречаются у чувствительных людей)
- Тип С – реакции, связанные с длительной терапией («химические»)
- Тип D - отсроченные

# **НЛР тип А: механизмы развития**

- **Фармакокинетические механизмы (дисфункция печени, почек, взаимодействие с другими ЛС, фармакогенетические факторы)**
- **Фармакодинамические механизмы (заболевание может изменить реакцию организма на ЛС, что не связано с изменением концентрации)**

# НЕКОТОРЫЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВ

## ПРИМЕНЯЕМОЕ ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО:

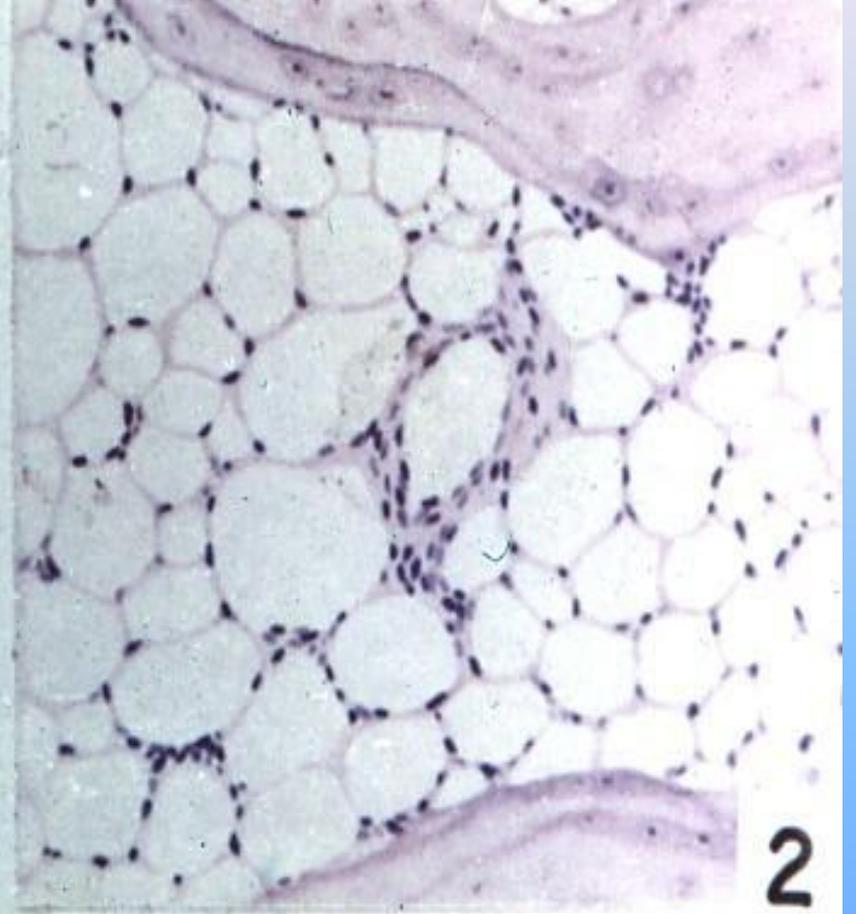
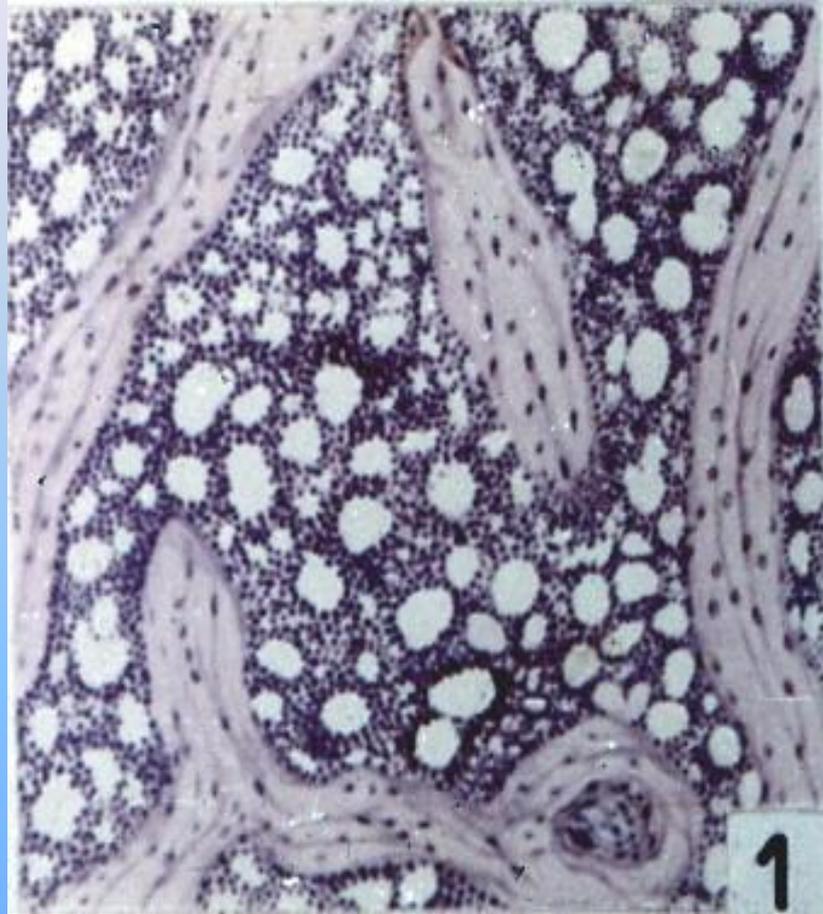
ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ И ФАРМАКО-  
КИНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ;  
ДОЗА;  
ЧАСТОТА И СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ

## ПАЦИЕНТ И ЕГО СОСТОЯНИЕ:

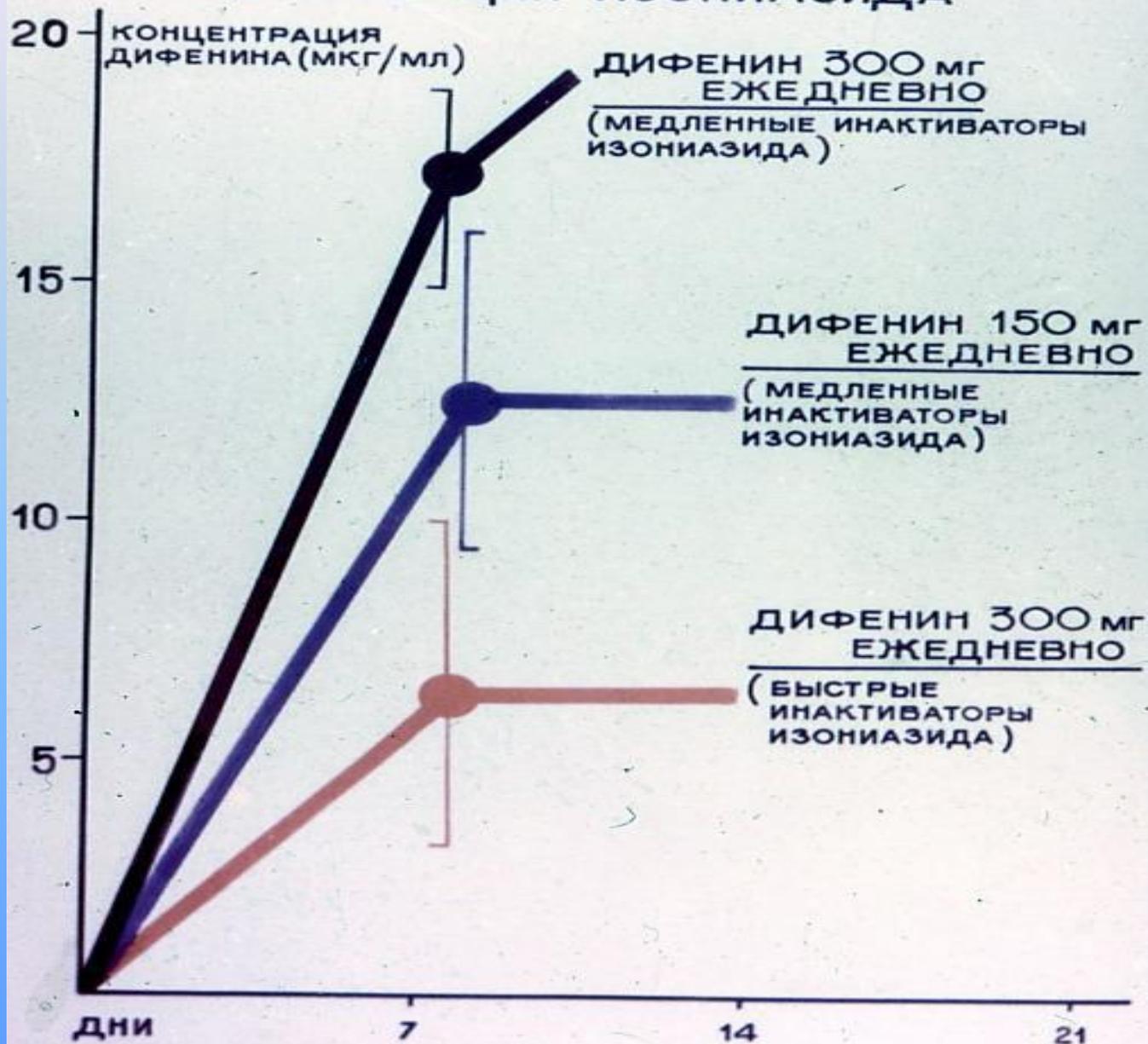
ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ  
(ВОЗРАСТ, ПОЛ, БЕРЕМЕННОСТЬ,  
НЕПРАВИЛЬНОЕ ПИТАНИЕ);  
СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ВНЕШНИЕ ФАКТОРЫ:

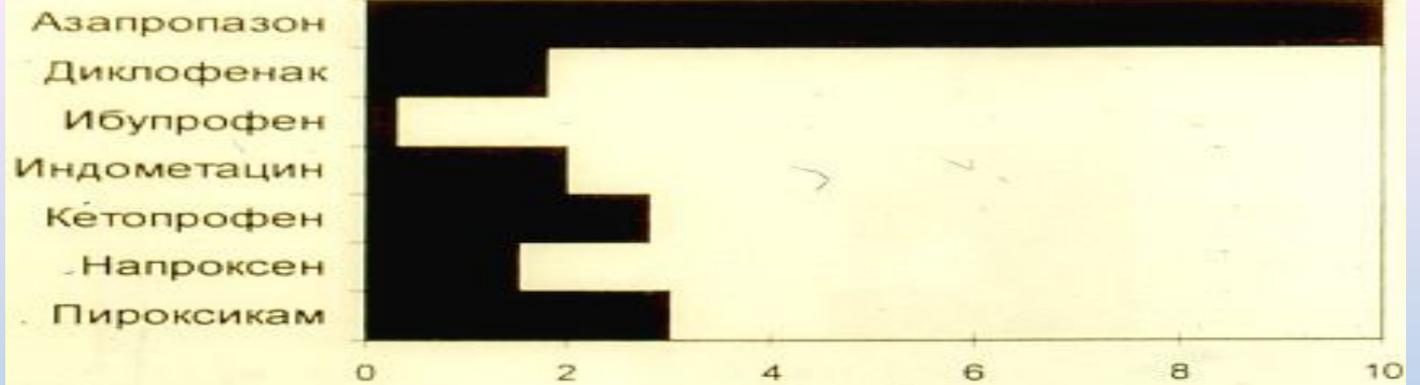
ПРИЕМ ДРУГИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
СРЕДСТВ;  
ПРИЕМ АЛКОГОЛЯ;  
ФАКТОРЫ ОКРУЖАЮЩЕЙ СРЕДЫ  
(ИНСЕКТИЦИДЫ, ГЕРБИЦИДЫ И ДР.)



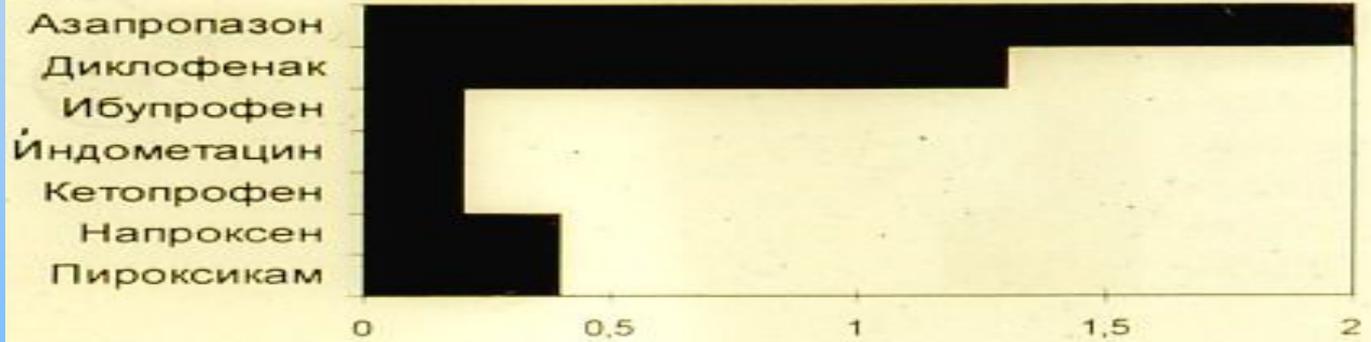
# ЗАВИСИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ДИФЕНИНА В ПЛАЗМЕ КРОВИ БОЛЬНЫХ ОТ ФЕНОТИПА ИНАКТИВАЦИИ ИЗОНИАЗИДА



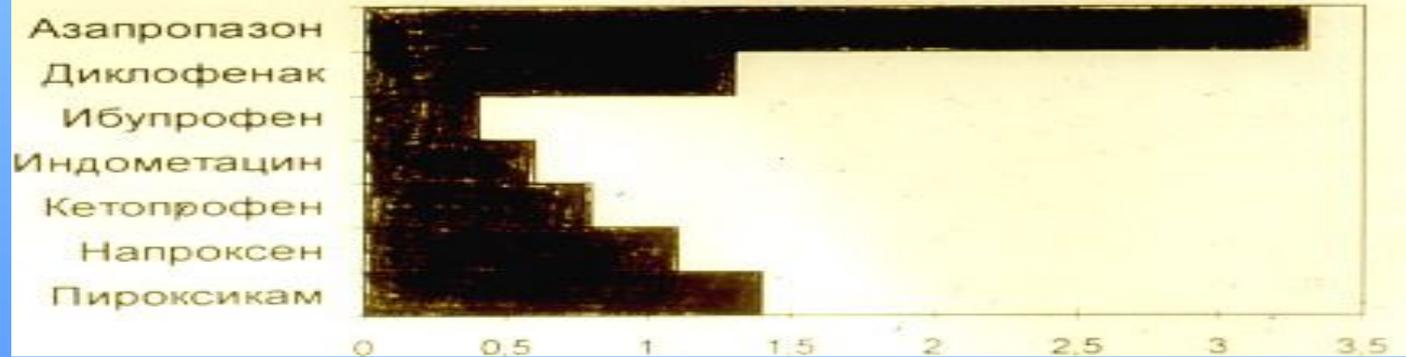
## ЖКТ-реакции



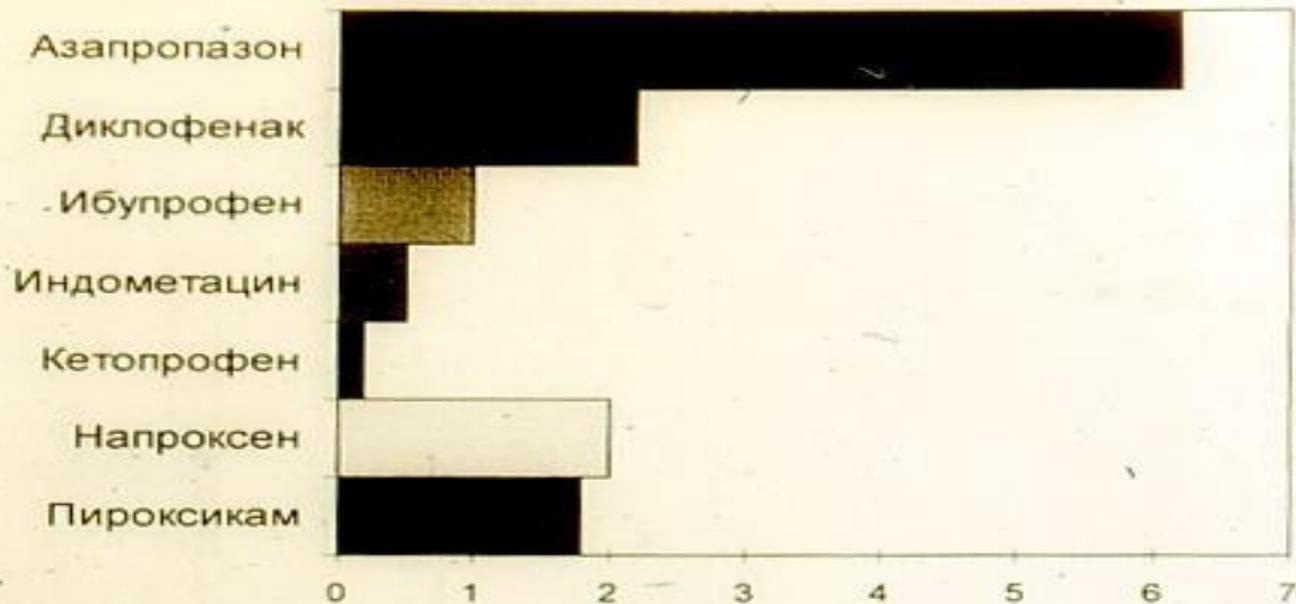
## Почечные реакции



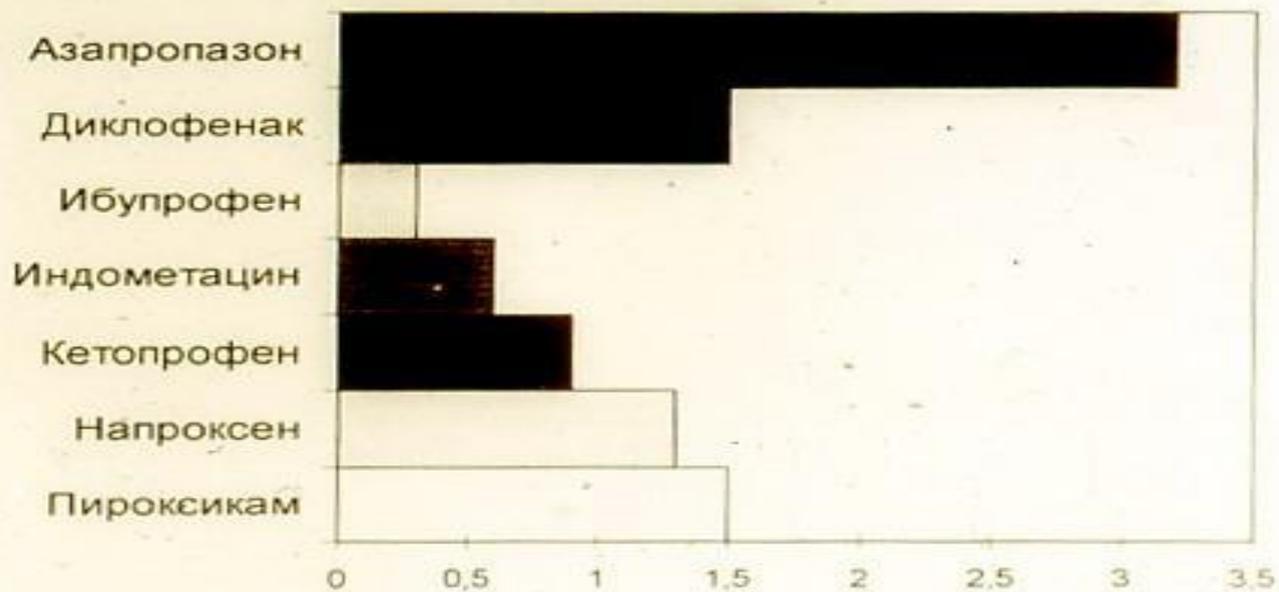
## Печеночные реакции



## Реакции гиперчувствительности



## Гематологические реакции









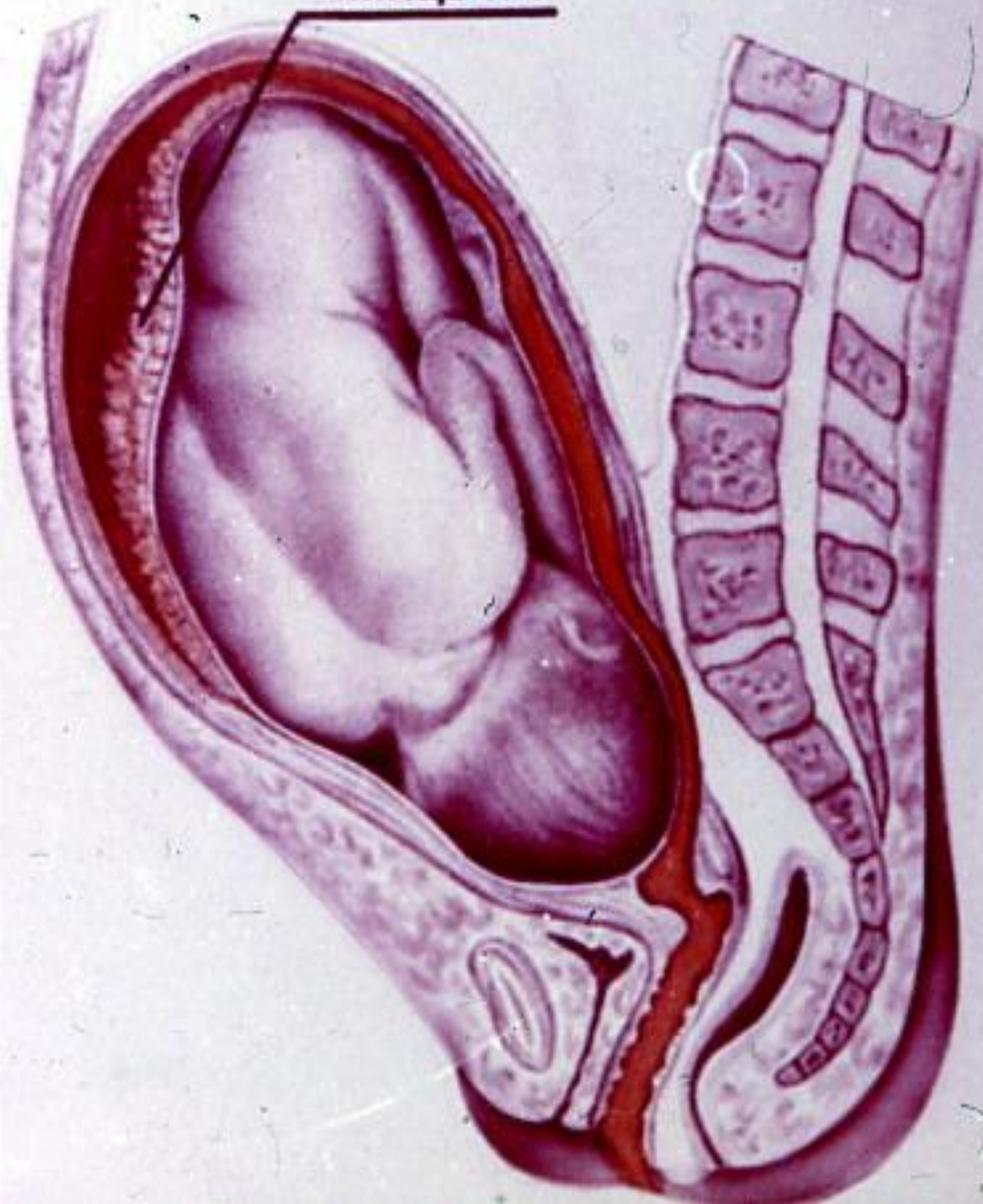




# ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФЕРМЕНТОПАТИИ. РЕАКЦИИ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА

Недостаточность фермента	Распространение	Препараты	Характер реакции
Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа	Арабы, греки, пакистанцы, румыны, китайцы	Хингамин, хинин, хинидин, аспирин, стрептоцид, ПАСК, левомипетин, БАЛ	Гемолитическая анемия
Ацетилтрансфераза	Япония 13,3% Индия 21,5% Кавказ 30%	Изониазид, Сульфодимезин	Частые побочные реакции
Каталаза	Япония, Швейцария	$H_2O_2$ , $CH_3OH$ , $C_2H_5OH$	Токсическое действие
Глутатион редуктаза, метгемоглобин-редуктаза		Амилнитрит, ПАСК, левомицетин	Метгемоглобинемия, цианоз
не известен		Варфарин	Устойчивость к препарату

**ПЛАЦЕНТА**



## **ЛЕГКО ПРОХОДЯТ ЧЕРЕЗ ПЛАЦЕНТУ:**

**ГОРМОНАЛЬНЫЕ ПРЕПАРАТЫ  
СТЕРОИДНОЙ СТРУКТУРЫ  
(ДИЭТИЛСТИЛЬБЕСТРОЛ И ДР.)**

**АНТИБИОТИКИ (СТРЕПТОМИ-  
ЦИНЫ, ТЕТРАЦИКЛИНЫ)**

**СУЛЬФАНИАМИДЫ**

**АНАЛЬГЕТИКИ  
(МОРФИН И ДР.)**

**АНТИКОАГУЛЯНТЫ**

ДНИ

0

7

15

50

280

ОПЛОДОТВОРЕНИЕ

ИМПЛАНТАЦИЯ  
ОПЛОДОТВОРЕННОГО  
ЯЙЦА

ГАСТРУЛЯЦИЯ

РОДЫ

ФАЗЫ  
РАЗВИТИЯ

СПЕРМАТО-  
ГЕНЕЗ

БЛАСТОГЕНЕЗ

ОРГАНО-  
ГЕНЕЗ

РАЗВИТИЕ  
ПЛОДА

ГРУДНОЙ  
ВОЗРАСТ

ВОЗМОЖНЫЕ  
ЭФФЕКТЫ  
ДЕЙСТВИЯ  
ЛЕКАРСТВ

БЕСПЛОДИЕ

АБОРТ

ПОРОКИ  
РАЗВИТИЯ  
(УРОДСТВА)

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ  
НАРУШЕНИЯ

НАРУШЕНИЯ  
АДАПТАЦИИ

# **ЭМБРИОТОКСИЧНОСТЬ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (США)**

**А - риск отсутствует**

**В - риск отсутствует у**

**человека, но на**

**животных есть**

**С - риск не исключен**

**Д - риск есть**

**Х - применение не может быть  
оправдано**

**КАТЕГОРИИ РИСКА ПРИМЕНЕНИЯ ЛЕКАРСТВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, РАЗРАБОТАННЫЕ АМЕРИКАНСКОЙ АДМИНИСТРАЦИЕЙ ПО КОНТРОЛЮ ЗА ЛЕКАРСТВАМИ И ПИЩЕВЫМИ ПРОДУКТАМИ — FDA (FOOD AND DRUG ADMINISTRATION):**

**D — имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике, однако потенциальная польза, связанная с применением лекарственного средства у беременных, может оправдывать его использование, несмотря на возможный риск.**

**X — испытания на животных или клинические испытания выявили нарушения развития плода и/или имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственного средства на плод человека, полученные при проведении исследований или на практике; риск, связанный с применением лекарственного средства у беременных, превышает потенциальную пользу.**

Абсолютно противопоказанные ЛС  
(категория X)

Лекарства	Последствия для плода
Аминоптерин	множественные аномалии
Андрогены	вирилизация, аномалии
Стрептомицин	глухота
Экстрогены	врожденные дефекты, феминизация
Иод 131	кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон	мускулинизация
Прогестины	мускулинизация
Талидомид	дефекты развития
Ретиноиды - аналоги витамина А (изотретиноин, этрети- наттигазон, ацитретин)	аномалии, недоразви- тие
Витамин А в дозах свыше 10.000 МЕ в сут- ки	



## **Осложнения терапевтических и хирургических вмешательств (Y40-Y84)**

*Включены:* осложнения, связанные с медицинскими приборами и устройствами

любые неблагоприятные реакции, связанные с соответствующими назначениями, правильно введенными в терапевтических или профилактических дозах лекарственными средствами

случайное нанесение вреда больному во время хирургического и терапевтического вмешательства

хирургические и терапевтические процедуры как причина аномальной реакции пациента или отдаленного осложнения без упоминания о случайном нанесении вреда больному во время их выполнения

*Исключены:* случайная передозировка, неправильное назначение или прием лекарственного средства по ошибке (X40-X44)

# ПРИМЕРЫ ФОРМИРОВАНИЯ КЛИНИЧЕСКОГО ДИАГНОЗА

•1. Побочное действие лекарственных средств. Поливалентная лекарственная аллергия (пенициллин, витамин В1, амидопирин). Анафилактический шок тяжелой степени на введение пенициллина, асфиктический вариант. Внебольничная пневмококковая полисегментарная пневмония нижней доли правого легкого.

•2. Побочное действие лекарственных средств. Аллергия к сульфаниламидным средствам. Синдром Стивенса-Джонсона тяжелой степени.

3. Госпитальная пневмония нижней доли правого легкого. Стафилококковый дисбактериоз кишечника после применения тетрациклина.

• 4. Хронический токсикоаллергический холестатический гепатит в фазе