

УДК: 615.2/.4.065.036

КЛІНІЧНІ АСПЕКТИ КОНТРОЛЮ ПОБІЧНИХ ЕФЕКТІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

доктор медичних наук, Білай І.М., кандидат медичних наук, Красько М.П., кандидат фармацевтичних наук, Демченко В.О., кандидат фармацевтичних наук, Остапенко А.О.

Запорізький державний медичний університет, Україна, Запоріжжя

Проблема побічної дії лікарських засобів (ПД ЛЗ) привертає все більшу увагу, набуваючи медико-соціальне значення у зв'язку з наростаючим потоком надходження нових медикаментів і збільшенням числа ускладнень при їх використанні. Надання лікарями інформації про побічні реакції (ПР) ЛЗ сприятиме регуляції фармацевтичного ринку, зменшенню витрат на заходи «прикриття» і додаткове лікування, а також забезпечувати прийняття відповідних адміністративних заходів, які включають в себе органічне використання небезпечного ЛЗ або тимчасова (повна) заборона його медичного застосування.

Ключові слова: побічна дія, лікарський засіб, клінічне застосування.

доктор медицинских наук, Белай И.М., кандидат медицинских наук, Красько Н.П., кандидат фармацевтических наук, Демченко В.О., кандидат фармацевтических наук, Остапенко А.А. Клинические аспекты контроля побочных эффектов лекарственных средств / Запорожский государственный медицинский университет, Украина, Запорожье

Проблема побочного действия лекарственных средств (ПД ЛС) привлекает все большее внимание, приобретая медико-социальное значение в связи с нарастающим потоком поступления новых медикаментов и увеличением числа осложнений при их использовании. Предоставление врачами информации о побочных реакциях (ПР) ЛС будет способствовать регуляции фармацевтического рынка, уменьшению расходов на меры «прикрития» и дополнительное лечение, а также обеспечивать принятие соответствующих административных мер, которые включают в себя органичное использование опасного ЛС или временный (полный) запрет его медицинского применения.

Ключевые слова: побочное действие, лекарственное средство, клиническое применение.

doctor of medical science Bilai I.M., candidate of medical science Kras'ko N.P., candidate of pharmaceutical science Demchenko V.O., candidate of pharmaceutical science Ostapenko A.A. Clinical aspects of

side effects monitoring of medicines / Zaporizhzhia state medical university, Ukraine, Zaporizhzhia

Problem of medicines side effects (SE) has attracted increasing attention, gaining medical and social importance due to the increasing flow of new drugs and the increasing number of complications in their using. Providing physicians information about the medicines side reactions (SR) will contribute to the regulation of the pharmaceutical market, reduce the costs of measures to "cover" and the additional treatment as well as to ensure the adoption of appropriate administrative measures, which include the efficient using of dangerous drugs or temporary (full) ban its medical use.

Key words: side effect, medicine, clinical application.

Вступ. Проблема побічної дії лікарських засобів (ПД ЛЗ) привертає все більшу увагу, набуваючи медико-соціальне значення у зв'язку з наростаючим потоком надходження нових медикаментів і збільшенням числа ускладнень при їх використанні. Призначення декількох лікарських препаратів (ЛП) одночасно, при поганому уявленню про їх взаємодію, препаратів іноді не найкращої якості, погіршується наступальною рекламною політикою фармацевтичних компаній. Необхідно враховувати і той факт, що при призначенні ЛЗ лікар орієнтується тільки на інструкцію, представлену фармацевтичною фірмою, а остання не завжди об'єктивно відображає інформацію про ПД препарату. Попри всі кроки по контролю за побічними ефектами (ПЕ) лікарської терапії у багатьох країнах, стан реєстрації ПД ліків і медикаментозних ускладнень не дає можливості правильно оцінити проблему. Так, проведені в США дослідження показали, що цілеспрямоване виявлення побічних реакцій (ПР) в хірургічних і терапевтичних лікарнях виявило їх в 7,1% випадків, в той час як добровільна система повідомлень лікарями виявила медикаментозні реакції лише в 0,08%, що в 88,7 разів менше. У Великобританії, за даними Підкомітету з небажаних лікарських реакцій при Комітеті з безпеки ліків, при 1,5 млн. виписаних за рік рецептів на кодеїн надійшло лише 32 повідомлення про ПР, в той же час навіть у практично здорових людей цей препарат викликає ПЕ в 10% випадків. Отже, ПР зареєстровано майже в 5 тис. разів менше, ніж можна було очікувати [1, с. 3, 13, 125].

Відсутність чіткої реєстрації медикаментозних ускладнень багато в чому пояснюється труднощами диференціації їх від клінічних проявів захворювання, з приводу якого призначаються ЛП. Якщо токсико-алергічні прояви дії медикаментозних препаратів з локалізацією на шкірі і слизових оболонках діагностуються порівняно легко, то токсичні реакції з боку паренхіматозних органів, загальноорганізмів прояви важко відрізнити від самостійних

захворювань цих органів. Деякі ускладнення проявляються через роки після прийому ліків.

Серед причин, що викликають в даний час значне зростання числа випадків ПД препаратів, провідними є:

1. Збільшення числа синтетичних засобів, що володіють надзвичайно високою біологічною активністю, механізм дії яких пов'язаний з втручанням в найскладніші біологічні процеси (біосинтез білка, нуклеїнових кислот і т.д.). Настільки високий рівень біологічної дії передбачає і підвищення ймовірності розвитку лікарської патології.

2. Хімізація зовнішнього середовища досягла такого рівня, що адаптаційні механізми людини виявилися еволюційно невідповідними до такого масованого «синтетичного оточення».

3. Слабка орієнтація лікарів в побічних ефектах ліків і призначення їх без контролю за безпекою.

4. Самолікування хворих, засноване на використанні ліків при симптомах, які розпізнаються ними самими: головний біль, кашель, застуда, болі в горлі, розлади шлунка, запори (або діарея), вугрі, м'язові болі, порізи і садна. Це препарати безрецептурного відпуску (ОТС-засоби), які пацієнт може купити для самолікування в аптеці без рецепта лікаря. На жаль, останнім часом правила відпуску зарубіжних і вітчизняних лікарських препаратів дотримуються в нашій країні далеко не завжди. За власні кошти «індивідуум» може придбати без рецепта антибіотики, синтетичні хіміотерапевтичні засоби, гормональні та інші далеко не нешкідливі для організму препарати і застосовувати їх для самолікування.

5. Мала кількість наукових досліджень щодо з'ясування теоретичних аспектів ПД ліків, причин, що їх викликають, і відсутність ефективних заходів профілактики ускладнень фармакотерапії.

Згідно з визначенням ВООЗ, до ПД ЛЗ відносять будь-яку реакцію на препарат, шкідливу і небажану для організму, що виникає при його призначенні з метою лікування, діагностики та профілактики захворювань. Лікар повинен зробити все від нього залежне, щоб максимально гарантувати безпеку хворого. Відомо, що у кожного 20-го хворого прийом ліків супроводжується небажаними ефектами, а в стаціонарі, де 50% ліжкового фонду складає інтенсивна терапія, небажані ефекти виникають у кожного 3-го пацієнта. Причому в 0,5% випадків - це реакції, які становлять небезпеку для життя хворого, а в 0,2% - вони призводять до летальних наслідків. Летальність від ПР займає 5 місце в світі після серцево-судинних захворювань, захворювань легенів, онкологічних захворювань, травм.

У деяких країнах (наприклад, США) економічні витрати, пов'язані з проведенням додаткових заходів при розвитку ПР складають 76,6 млн. доларів на рік. Аналогічна ситуація характерна для більшості країн Старого світу.

Частота виникнення ПЕ залежить в першу чергу від індивідуальних особливостей, статі, віку хворого, тяжкості основного і супутнього захворювання, фармакодинаміки і фармакокінетики, дози, тривалості застосування, шляхів введення препаратів, лікарської взаємодії [2, с. 28-29].

Побічні ефекти - причина звернення до лікаря 2-3% хворих, 3% потребують надання допомоги в умовах відділення інтенсивної терапії. Найчастіші причини госпіталізації - ПР на серцеві глікозиди, ацетилсаліцилову кислоту, глюкокортикоїди, сечогінні, антигіпертензивні засоби і непрямі антикоагулянти. ПЕ спостерігаються у 10-20% госпіталізованих хворих, у 3-12% з них внаслідок ПД продовжується термін госпіталізації.

При внутрішньовенному введенні лікарських засобів у тяжкохворих смертність від ПД може перевищувати 1,5%. Можна навести як приклади наступні випадки, що відбулися в деяких Московських і Запорізьких клініках. Так, при одночасному введенні гентаміцину і фуросеміду у хворої в результаті нефротоксичності антибіотика настав летальний результат. Аміноглікозиди викликають порушення функції нирок, накопичуючись в проксимальних ниркових канальцях, з'являється ферментурія, знижується концентраційна функція з появою протеїнурії і циліндрурії. Петльовий діуретик при цьому посилює дію аміноглікозидів, викликаючи важкий нирковий некроз.

Післяопераційному хворому вводився парентерально реополіглюкін. Летальний результат настав внаслідок анафілактичного шоку. Це грізне алергічне ускладнення, часто закінчується летальним результатом, також було відзначено при внутрішньом'язовому введенні лідокаїну.

Найбільш часті причини летальних випадків, пов'язані з ПД препаратів, - шлунково-кишкові кровотечі та пептичні виразки (при застосуванні глюкокортикоїдів, нестероїдних протизапальних засобів (НПЗЗ), антикоагулянтів), інші види кровотеч (при використанні антикоагулянтів, цитостатиків), апластична анемія (призначення хлорамфеніколу, фенілбутазону, препаратів золота, цитостатиків), ураження печінки (при застосуванні тетрацикліну, хлорпромазину, ізоніазиду), ураження нирок (при використанні НПЗЗ, аміноглікозидів), зниження резистентності до інфекцій (цитостатики, глюкокортикоїди), алергічні реакції (препарати пеніциліну, новокаїн) [3, с. 52, 54].

У більшості випадків ПЕ у стаціонарних хворих обумовлені застосуванням серцевих глікозидів, антибіотиків, діуретичних засобів, препаратів калію, анальгетиків, транквілізаторів, протидіабетичних засобів, сульфаніламідів, протиепілептичних препаратів, глюкокортикоїдів.

У 80% хворих можна уникнути небажаних ефектів; їх виникнення кероване і походить від незнання клініко-фармакологічної характеристики препаратів.

Найчастіше ПЕ проявляються порушенням функцій шлунково-кишкового тракту, змінами шкіри, вмісту іонів калію в плазмі крові, порушеннями гемопоезу або згортання крові, алергічними реакціями, а також психічними порушеннями [4, с. 23, 28, 31].

Ускладнення фармакотерапії привертають увагу лікарів усього світу. ВООЗ координує і підтримує діяльність національних центрів з контролю за безпекою лікарських засобів більш ніж в 60 країнах світу, які беруть участь у міжнародній програмі з моніторингу побічної дії препаратів.

В умовах використання в Україні більш ніж 12000 зареєстрованих лікарських засобів вдосконалення сучасної системи фармакологічного нагляду є одним із актуальних завдань системи охорони здоров'я. Особливу увагу почали приділяти проблемі безпечного застосування ЛЗ медична громадськість і лікарі в кінці 19 століття. В цьому напрямку переломним став 1961 рік, коли вибухнула «талідомідова трагедія». Потім виявився розвиток «грей-синдрому» у дітей при застосуванні хлорамфеніколу.

У 1971 році був заборонений діетілстільбестрол в зв'язку з розвитком злоякісних пухлин в статевих органах дівчаток, матері яких застосовували цей препарат. Ці випадки «великих катастроф» змусили світову медичну громадськість та уряди зосередити зусилля на заходах, які б надійно забезпечили безпеку хворих. Крім того, було виявлено чимало інших менш виражених ускладнень, які не спричинили широкого резонансу, але негативно впливали на якість життя хворих. У зв'язку з цим були заборонені для використання такі небезпечні препарати, як діпірон, практолол, талідомід, діетілстільбестрол, фенілпропаноламін, клозапін, ізоксікам, бромкриптин і ін.

Станом на листопад 2016 року, за даними Державного реєстру лікарських засобів України, зареєстровано близько 12670 препаратів. Для прикладу, в 2011 році були виявлені ЛЗ невідповідної якості – 107 серій та 113 найменувань з 55467 серій ввезених на територію України. Протягом 2011 року до Управління післяреєстраційного нагляду Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України» надійшло 11347 повідомлень про випадки ПР та відсутності ефективності ЛЗ. Для порівняння в 2001 році з реєстру препаратів було виключено близько 160, а в 2000 році ще більше - близько 180 лікарських засобів [5, с. 1-2].

Висновки. Надання лікарями інформації про ПР ЛЗ сприятиме регуляції фармацевтичного ринку, зменшенню витрат на заходи «прикриття» і додаткове лікування, а також забезпечувати прийняття

відповідних адміністративних заходів, які включають в себе органічне використання небезпечного ЛЗ (зміна показань / протипоказань, уточнення, які вносять в інструкцію для медичного застосування) або тимчасова (повна) заборона його медичного застосування. У свою чергу, підвищення безпеки ЛЗ буде впливати на економічні та демографічні процеси в державі за рахунок більш ефективного лікування хворих і поліпшення якості їх життя.

Література:

1. Лизогуб В.Г., Богдан Т.В., Шарасва М.Л., Волошина О.О., Крайдашенко О.В. Побічні дії лікарських засобів. Навчальний посібник: Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. – К., 2013. – 250 с.
2. Клінічна фармакологія: Підручник для студентів і лікарів / [Абдуєва Ф.М., Бичкова О.Ю., Бондаренко І.О. та ін.]; за загальною редакцією М. І. Яблучанського та В.М. Савченка. – Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна, 2011. – 405 с.
3. Катеренчук, І.П. Побічні ефекти нестероїдних протизапальних препаратів і вибір оптимального засобу у практиці сімейного лікаря [Текст] / І.П. Катеренчук // Здоров'я України XXI сторіччя: медична газета. - 2010. - Дод. №1 березень: Неврологія. Психіатрія. Психотерапія. - С. 52-54.
4. Кашуба О.В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви / Кашуба О. В // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3(34). – С. 23 – 35.
5. Матвєєва О. Побічні реакції лікарських засобів: їхній зв'язок з ліко-пов'язаними та медичними помилками / О. Матвєєва, А. Зіменковський, В. Яйченя // Управління закладом охорони здоров'я. – 2012. – № 6 – С. 1-11.

References:

1. Lyzohub V.H., Bohdan T.V., Sharaieva M.L., Voloshyna O.O., Kraidashenko O.V. Pobichni dii likarskykh zasobiv. Navchalnyi posibnyk: Natsionalnyi medychnyi universytet im. O.O. Bohomoltsia. – K., 2013. – 250 s.
2. Klinichna farmakolohiia : Pidruchnyk dlia studentiv i likariv / [Abduieva F.M., Bychkova O.Yu., Bondarenko I.O. ta in.]; za zahalnoiu redaktsiieiu M.I. Yabluchanskoho ta V.M. Savchenka. – Kh.: KhNU imeni V.N. Karazina, 2011. – 405 s.
3. Katerenchuk, I.P. Pobichni efekty nesteroidnykh protyzapalnykh preparativ i vybir optymalnoho zasobu u praktytsi simeinoho likaria [Tekst] / I. P. Katerenchuk // Zdorovia Ukrainy XXI storichchia: medychna hazeta. - 2010. - Dod. №1 berezen: Nevrolohiia. Psykhiatriia. Psykhoterapiia. - S. 52-54.

4. Kashuba O.V. *Pobichni reaktsii, sprychyneni likarskymy zasobamy: terminolohiia ta klasyfikatsiia, mekhanizmy rozvytku i klinichni proiavy* / Kashuba O.V. // *Farmakolohiia ta likarska toksykolohiia*. – 2013. – № 3(34). – S. 23 – 35.
5. Matvieieva O. *Pobichni reaktsii likarskykh zasobiv: yikhonii zviazok z liko-poviazanymy ta medychnymy pomylkamy* / O. Matvieieva, A. Zimenkovskyyi, V. Yaichenia // *Upravlinnia zakladom okhorony zdorovia*. – 2012. – № 6 – S. 1-11.