

Нежелательные лекарственные реакции

Академик РАМН, профессор
Кукес В.Г.,
профессор Сычев Д.А.

Есть больные, которым нельзя
помочь, но нет таких больных,
которым нельзя не навредить.

E.C. Lambert

**Согласно определению ВОЗ, к
нежелательным лекарственным
реакциям относится “любая реакция
на ЛС, вредная и
нежелательная для организма,
которая возникает при его
использовании для лечения,
диагностики и профилактики
заболеваний”**



ДЕЙСТВИЕ ДС

ОСНОВНОЕ -

эффект

направлен

на лечение

основного

заболевания

ПОБОЧНОЕ -

эффект не

направленный

на

лечение

заболевания

Пример

Альфа-
адреноблокатор
ДОКСАЗОЗИН
(КАРДУРА)

**ГИПОТЕНЗИВНОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

**ОСНОВНОЕ ДЕЙСТВИЕ
ДЛЯ БОЛЬНОГО
АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ**

**УСТРАНЕНИЕ
ДИЗУРИИ
ПУТЕМ ПОВЫШЕНИЯ
ТОНСУА УРЕТРЫ**

**ПОБОЧНОЕ ПОЛОЖИТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ ДЛЯ БОЛЬНОГО
С СОПУТСТВУЮЩЕЙ АДЕНОМОЙ
ПРОСТАТЫ**

**РЕФЛЕКТОРНАЯ
ТАХИКАРДИЯ**

**ПОБОЧНОЕ ОТРИЦАТЕЛЬНОЕ
ДЕЙСТВИЕ-
НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕАКЦИЯ**

По данным разных авторов ...

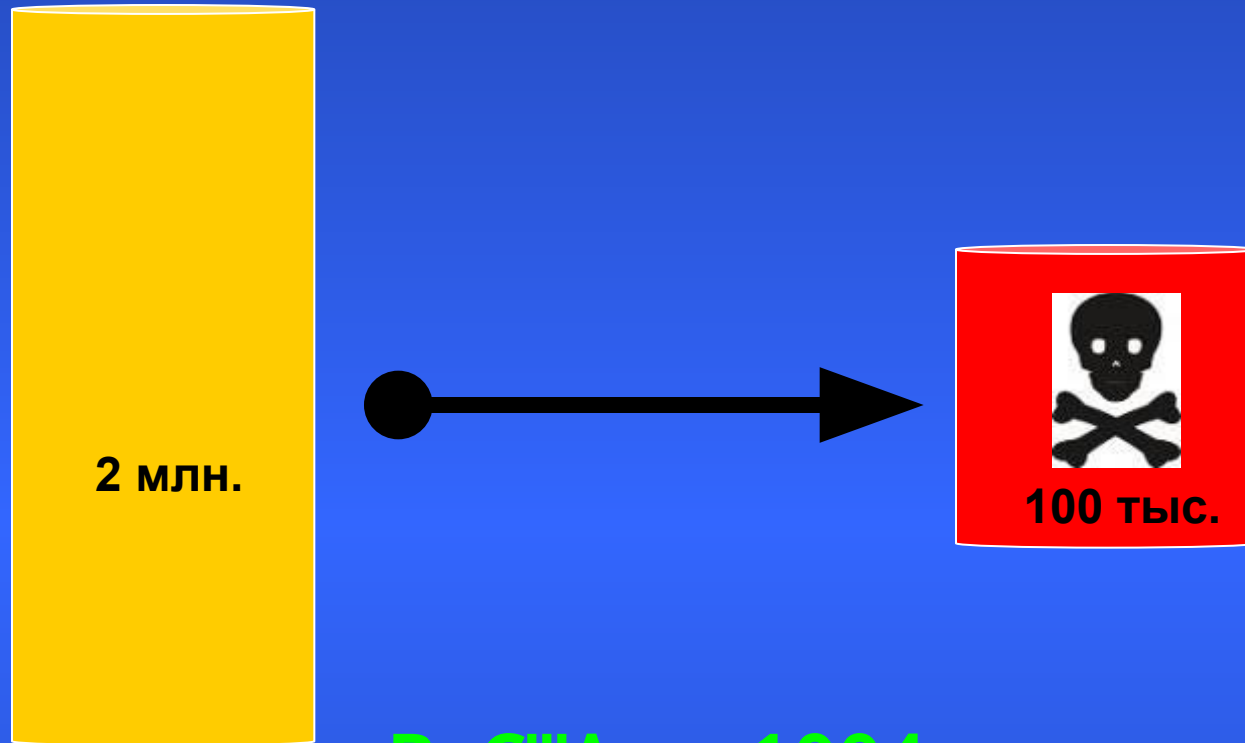
**нежелательные
лекарственные реакции
наблюдаются от 4 до 29%
больных, получающих
различные лекарственные
средства**

По нашим данным ...

Нежелательные лекарственные реакции наблюдаются ...

- У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями в 10.8%
- У больных бронхолегочными заболеваниями в 9.4%
- У больных заболеваниями ЖКТ в 7.8%

Однако по данным Brater ...



Статистика

- В США в 1994 г. развитие НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ явилось причиной госпитализации 2 млн человек и более 100 тыс. случаев смерти

Эпидемиология НЛР в США

- НЛР выходят на 4-5 место по причинам смертности
- 136 миллиардов \$ тратится на лечение НЛР ежегодно



ЛС наиболее часто вызывающие НЛР в стационаре

- антибиотики (до 25 – 30 % всех побочных эффектов),
- химиотерапевтические средства,
- анальгетики,
- психотропные средства,
- сердечные гликозиды,
- мочегонные
- антидиабетические ЛС,
- препараты калия

ЛС наиболее часто вызывающие НЛР в амбулаторных условиях

- сердечные гликозиды,
- ГК гормоны,
- гипотензивные средства,
- антикоагулянты,
- некоторые диуретики,
- антибиотики,
- нестероидные противовоспалительные средства,
- оральные контрацептивы

Классификация НЛР по ВОЗ

- Тип А- НЛР, обусловлены фармакодинамикой ЛС или их токсическим действием
- Тип В- аллергические НЛР
- Тип С- лекарственная зависимость
- Тип D- отсроченные НЛР

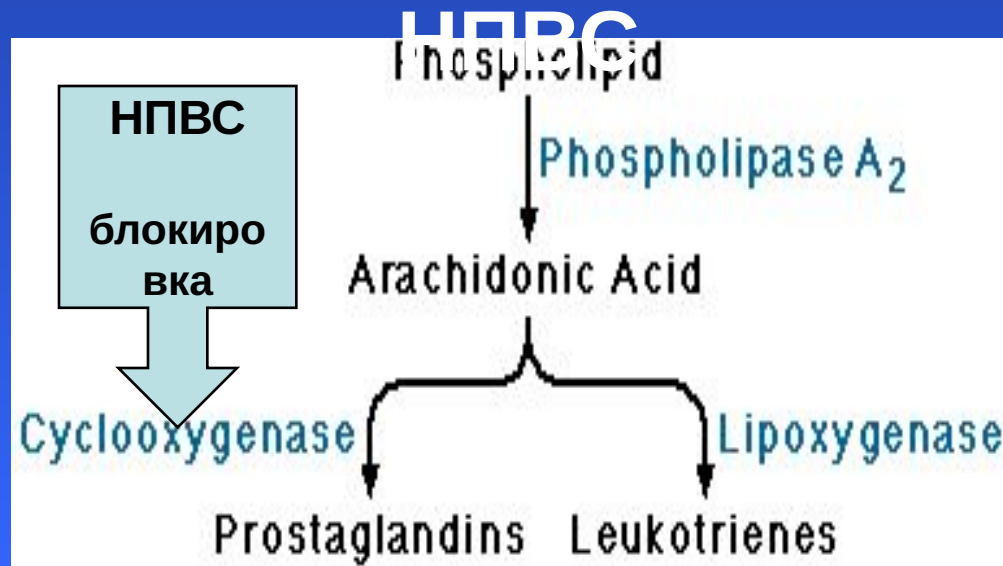
**Разберем каждый тип НЛР
подробнее**

1. Тип А

- Связаны с фармакодинамикой ЛС или токсичностью самой молекулы
- Зависят от концентрации ЛС и (или) от чувствительности молекул-мишеней
- Предсказуемое действие
- Дозозависимое действие
- Более распространены (90% НЛР)



Механизм действия



ОЧАГ ВОСПАЛЕНИЯ

**ЖЕЛУДОК, ТРОМБОЦИТЫ
БРОНХИ, МАТКА**

Основное действие:

- Противовоспалительный
- Жаропонижающий
- Обезболивающий

НЛР:

- Язвообразование
- Геморрагический синдром
- Бронхоспазм
- Снижение тонуса матки

**ПРОТИВО-
АЛЛЕРГИЧЕСКОЕ
ЛС
ТЕРФЕНАДИН**

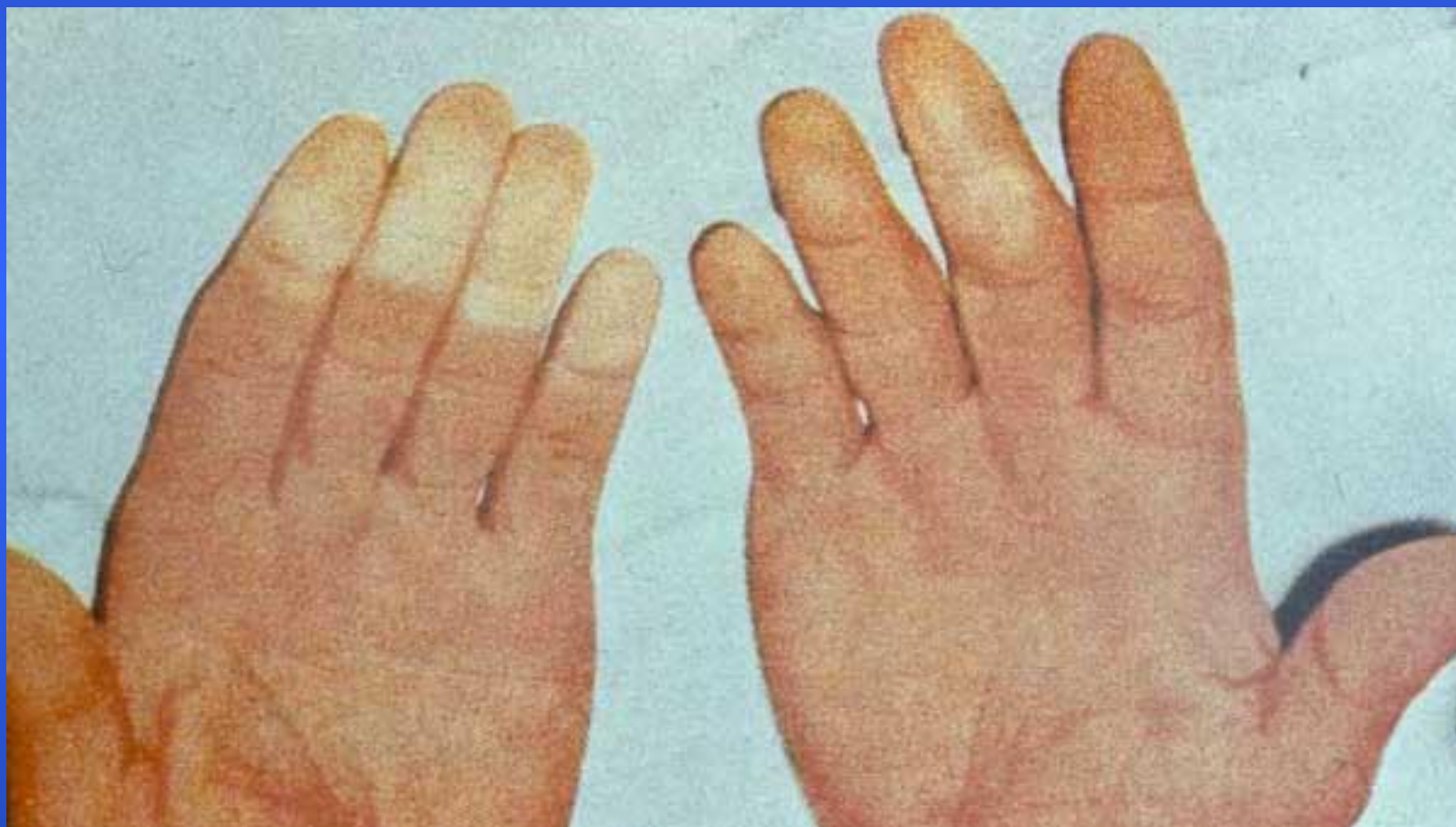
**БЛОКАДА
H1-ГИСТАМИНОВЫХ
РЕЦЕПТОРОВ**

**ОСНОВНОЕ
ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКОЕ
ДЕЙСТВИЕ**

**БЛОКАДА КАЛИЕВЫХ
КАНАЛОВ В
ПРОВОДЯЩЕЙ
СИСТЕМЕ СЕРДЦА**

**ЖЕЛУДОЧКОВАЯ ТАХИКАРДИЯ
ПО ТИПУ ПИРУЭТ
НЕЖЕЛАТЕЛЬНАЯ
ЛЕКАРСТВЕННАЯ РЕАКЦИЯ**

Обострение синдрома Рейно при приеме бета-адреноблокаторов



В типе А НЛР можно выделить опосредованные реакции



Присоединившийся к пиодермии грибковый сепсис у ребенка на фоне приёма антибиотика широкого спектра действия тетрациклина

НЛР типа А могут быть связаны с токсичностью самой молекулы ЛС

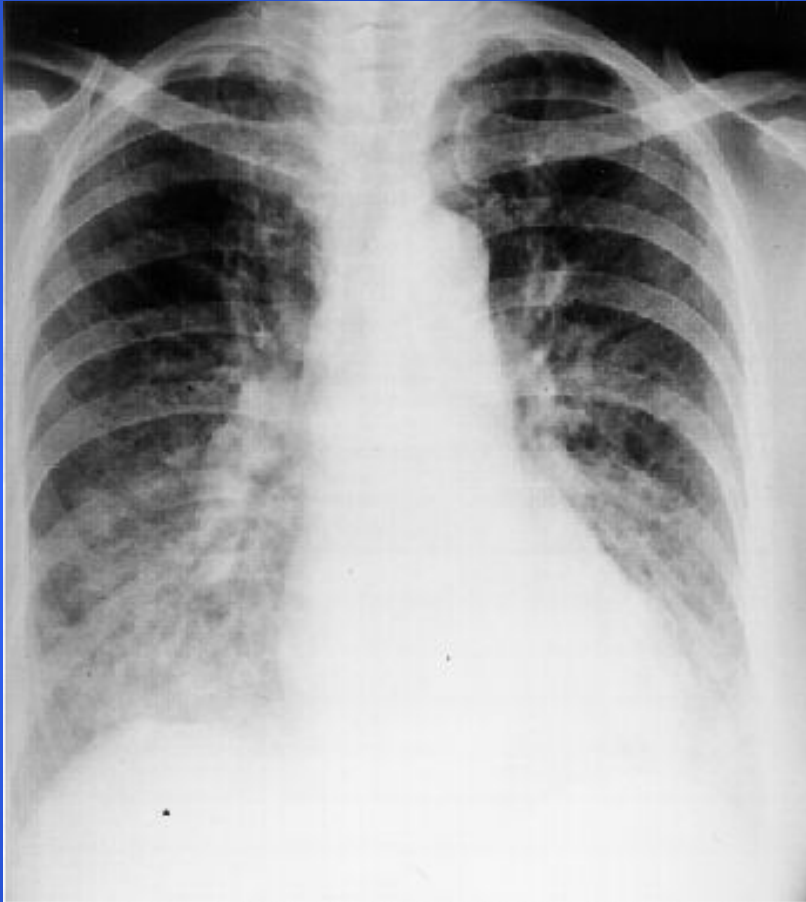
- В основе НЛР, лежат «неспецифические» механизмы такие как повреждение клеточных мембран, нарушение клеточного дыхания, угнетение синтеза белков, нарушение функционирования клеточного цикла и т.д.
- В некоторых случаях токсичность молекулы ЛС селективна по отношению к определенным органам (органо́токсичность), а в других случаях возникает полиорганное поражение.

Органотоксичность лекарственных средств

Гепатотоксичность	Кумарины, тетрациклины, рифампицин, нейролептики
Нефротоксичность	Аминогликозиды, циклоспорин
Миелотоксичность	Хлорамфеникол, НПВС из группы пирозалона
Нейротоксичность	Изониазид

Разберем примеры НЛР типа А, связанных с токсичностью молекулы ЛС

Пример



Chest x-ray from a patient with acute methotrexate pneumonitis demonstrating bilateral diffuse infiltrates. Courtesy of Fiona R Lake, MD.

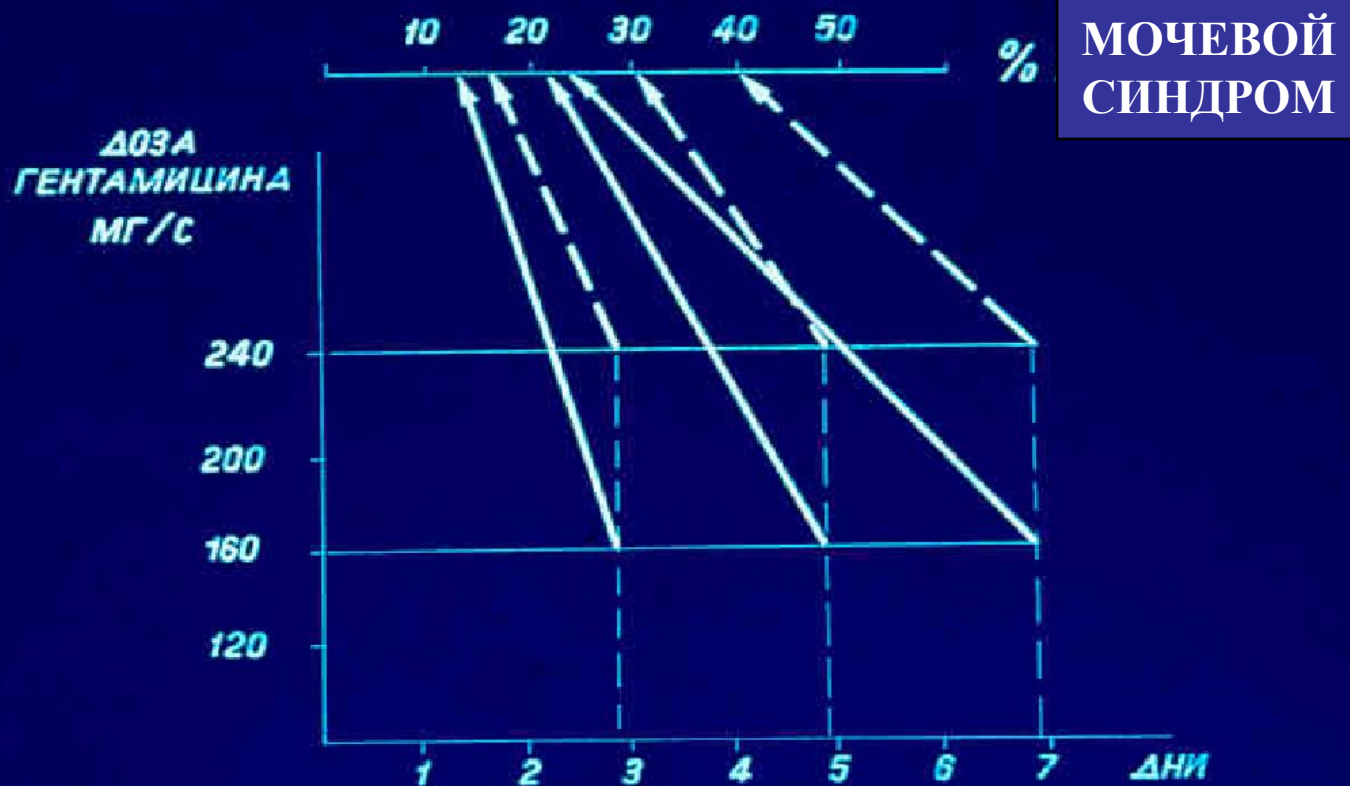
**Двусторонняя
инфильтрация в легких-
пневмонит как
проявление
пульмотоксичности
метотрексата**

Частота и тяжесть развития НЛР типа А зависит от следующих факторов

- Генетические факторы (фармакогенетика)
- Пол и возраст
- Тяжесть течения основного заболевания
- Увеличение концентрации препарата плазме выше терапевтического диапазона
- Длительность применения
- Способ введения ЛС

Длительность применения ЛС и НЛР типа А

РАЗВИТИЕ МОЧЕВОГО СИНДРОМА У ПОСТОПЕРАЦИОННЫХ БОЛЬНЫХ ПОЛУЧИВШИХ ГЕНТАМИЦИН



Чем длительнее применяется ЛС и в большей дозе, тем чаще развиваются нежелательные лекарственные реакции

Доза ЛС и НЛР типа А

Развитие синдрома Кушинга через 1,5-2 месяца
после применения глюкокортикоидов у детей
(в пересчете на преднизолон)

Н.М. Грачев

<i>Доза глюкокортикоидов</i>	<i>%ПД</i>
10-12 мг/м ² /сутки	37%
25 мг/м ² /сутки	62%
50 мг/м ² /сутки	97%

Классификация НЛР

2. Тип В

- Возникают по типу аллергических реакций (иммунологический механизм)
- Непредсказуемое действие
- Не зависит от дозы
- Часто имеют серьезные последствия
- Обычно требуется прекращение приема ЛС



Классификация аллергических реакций

- Анафилактические реакции
- Цитотоксические реакции
- Реакции иммунных комплексов
- Гиперчувствительность замедленного типа

1. Анафилактические реакции

- Связаны с продукцией IgE, дегрануляцией тучных клеток и выделением медиаторов (гистамин, серотонин, лейкотриены)
- Вызываются антибиотиками, сульфаниламидами, НПВС и др.
- Проявляются в виде анафилактического шока, отека Квинке, крапивницы, бронхоспазма, кожными сыпями, конъюнктивитом



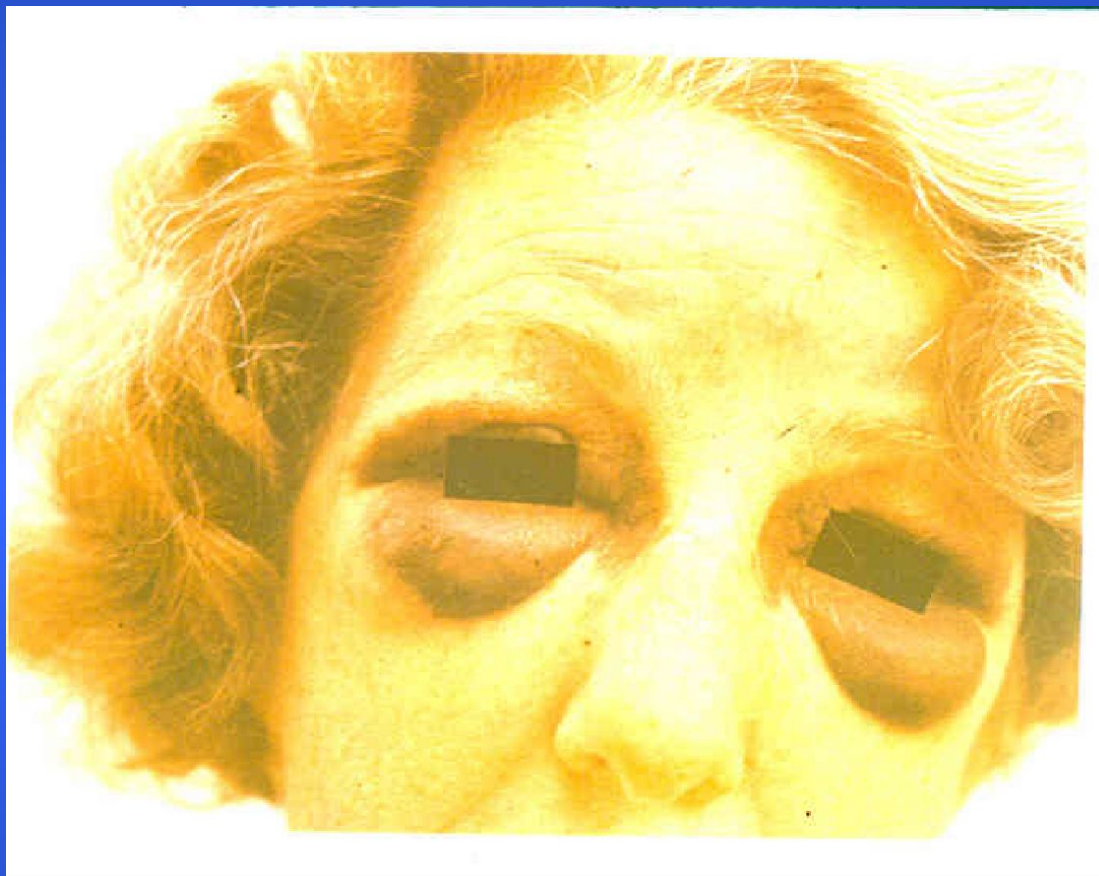
Крапивница при применении
амоксициллина



Крапивница при применении
новокаинамида у больной в
анамнезе которой отмечался
анафилактический шок на
местные анестетики



Крапивница при применении
индапамида



Отек Квинке,
развившийся при
приеме
ампициллина

Отек Квинке,
развившийся при применении
левомицетиновой мази



До лечения



Через 3 дня после начала лечения

2. Цитотоксические реакции

- Связаны с активацией системы комплемента
- Вызываются сульфаниламидами, производными пирозолона, фенотиазина, барбитуратами
- Проявляются гемолитической анемией, агранулоцитозом, тромбоцитопенией

Капилляротоксикоз
развился после
в\в морфоциклина.



3. Реакции иммунных комплексов

- Обусловлены образованием IgG и иммунных комплексов
- Сопровождаются поражением различных тканей (артриты, нефрит, васкулит, миокардит, гепатит)
- Проявляется волчаночноподобным синдромом при применении новокаинамида и др.

Клинический пример



Больная Ш., страдает сахарным диабетом II типа, на фоне которого развился острый бронхит, назначен бисептол, на 3-й день развилась картина воспаления шейных вен

4. Токсико-аллергические (гиперчувствительность зпмедленного типа)

**СИНДРОМ
ЛАЙЕЛА**

**СИНДРОМ
СТИВЕНСА-
ДЖОНСОНА**



Больная К., страдающая депрессией в течение 3-х лет принимала хлопротиксен на фоне которого развился дерматотоксикоз-синдром Лаейла

Тип В- лекарственная аллергия- тип V- токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайела)



Toxic epidermal necrolysis Usually caused by drugs, toxic epidermal necrolysis begins with widespread erythema; confluent vesicular and necrotic areas of the arm and trunk then lead to peeling away of the skin. Underlying erythema is visible after peeling. Courtesy of Lee T Nesbitt, Jr. (The Skin and Infection: A Color Atlas and Text, Sanders, CV, Nesbitt, LT Jr (Eds), Williams & Wilkins, Baltimore, 1995.)

При применении индопамида

Синдром Лайела

Синдром ошпаренной кожи «может возникнуть на фоне приёма ЛС, таких как хлорпротиксен, , и проявляется скарлатинозной эритэмой, образованием булл и отторжением поражённых участков кожи. В тяжёлых случаях человек может потерять до 80 % кожных покровов.

Синдрома Стивенса-Джонсона.

Впервые описан в 1922 г.

Определение. воспалительное заболевание кожи и слизистых оболочек.

Клинические проявления.
Большая многоморфная, полиморфная, экссудативная эритема. Инфекционный дермато-стоматоофтальмит.



Причины возникновения - применение сульфаниламидов



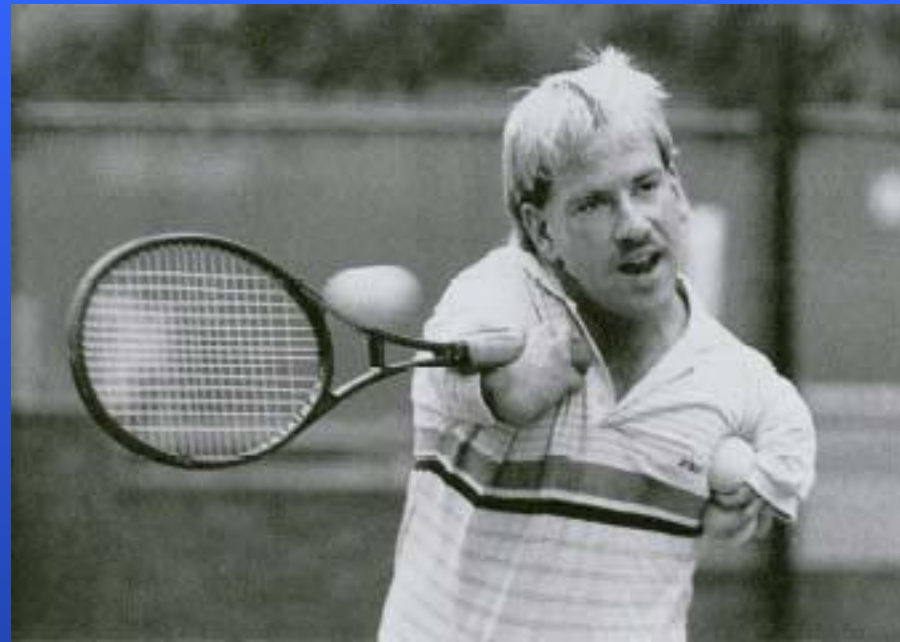
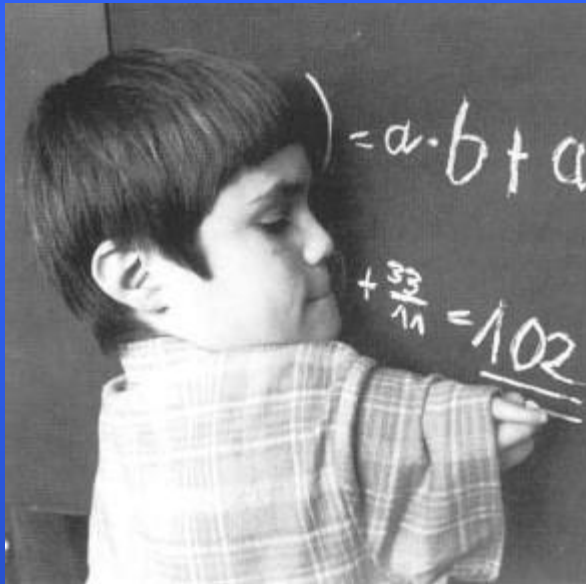
**Синдром Стивенса- Джонсона
при применении доксициклина**

Как предотвратить НЛР типа В

- Тщательный сбор фармакологического анамнеза в т.ч. и аллергологический учитывая перекрестную аллергию
- Изучить наследственные факторы в т.ч. и этнические

Тип D НЛР

«Талидомидовая» трагедия-
применение талидомида у беременных
в качестве седативного средства
(60-е гг XX века)





F. Kesly



Тип D НЛР

Тератогенность



Малая лицевая аномалия (расщелина лобной кости) у ребенка мать которого принимала во время беременности мерказолил

Тяжесть течения заболевания и НЛР

При анализе нежелательных лекарственных реакций у 3578 больных(случайная выборка) было отмечено...

- у больных с легкой формой течения основного заболевания побочное действие лекарственных препаратов отмечалось в среднем в 2,4% (0.9-5,8)
- у больных со средней тяжестью в 13,8% (4,3-26,2)
- у больных с тяжелой формой течения основного заболевания побочные эффекты наблюдались в 27,4% (19,4-43,7) и в 0.87% они угрожали жизни больного

Летальные исходы по причине НЛР

- желудочно-кишечные кровотечения и др. осложнения пептических язв (при использовании глюкокортикоидов, НПВС, антикоагулянтов);
- другие кровотечения (при применении цитостатиков),
- апластическая анемия и агранулоцитоза (при назначении хлорамфеникола, цитостатиков, препаратов золота, НПВС-производных пиразолона)



Летальные исходы по причине НЛР (ПРОДОЛЖЕНИЕ)



- поражения печени (противотуберкулезные и психотропные средства, цитостатики, тетрациклин);
- анафилактический шок на антибактериальные лекарственные средства (особенно группы пенициллина) и новокаин;
- поражения почек (при использовании нестероидных противовоспалительных средств, аминогликозидов);
- иммуносупрессия (цитостатики, глюкокортикоиды)

Основные этапы исследования НЛР

- Доклинические (экспериментальные) исследования- изучение острой и хронической, а также специфической токсичности нового ЛС
- Клинические испытания
- Пострегистрационные исследования
- Спонтанные сообщения

Клинические испытания ЛС и НЛР

- КИ позволяют выявить наиболее часто возникающие НПР
- Редко встречающиеся НПР могут быть не выявлены (для выявления НПР с частотой 1:10000 необходимо включить 30000 участников)
- КИ проводятся в «искусственных условиях»
- Применение ЛС в реальной жизни отличается от КИ

- Регистрация НЛР может способствовать предотвращению новых медицинских трагедий
- Регистрация НЛР может влиять на информацию в инструкциях по применению ЛС

Как распознать НПР (1)

- Удостовериться, что ЛС выписано в правильной лекарственной форме и принято пациентом в необходимой дозировке
- Удостовериться, что НПР возникло не до, а после принятия ЛС
- Определить временной интервал между началом приема ЛС и появлением НПР
- Оценить влияние прекращения приема ЛС или уменьшения его дозы на НПР и состояние пациента
- Уточнить реакцию на повторное назначение ЛС

Как распознать НПР (2)

- Проанализировать альтернативные причины, которые могли вызвать данную реакцию
- Провести анализ дополнительных данных о свойствах и действии ЛС и НПР, которые они могут вызывать

Диагностика НЛР

- **Совпадение во времени с приемом ЛС**
- **Совпадение с известными симптомами**
- **Прекращение после отмены ЛС**
- **Возобновление при повторном назначении**
- Реагирование на специфический антидот
- Проявлялась раньше с тем же или «похожим» ЛС
- Не объясняется другими факторами

Классификация степеней достоверности причинно-следственной связи: ЛС-НЛР

- **Определенная**
- **Вероятная**
- **Возможная**
- **Сомнительная**

**Есть формализованные методы
оценки связи, наиболее
распространенный- шкала Наранжо**

Вопросы		Да	Нет	Неизвестно
1.	Были ли ранее достоверные сообщения об этой НЛР?	+1	0	0
2.	НЛР возникла после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3.	Улучшилось ли состояние больного (проявления НЛР) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0
4.	Возобновилась ли НЛР после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5.	Есть ли еще причины (кроме лекарства), которые могли вызвать НЛР?	-1	+2	0
6.	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7.	Была ли НЛР 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 НЛР подтверждена объективно?	+1	0	0
10.	Отмечалось ли повторение НЛР после назначения плацебо?	-1	+1	0

9 и более баллов- определенная

5-8 баллов- вероятная

1-4 балла- возможная

0 и менее баллов- сомнительная

- **Согласно статье 41 Федерального закона о лекарственных средствах:**
 - «субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать федеральному органу исполнительной власти, в компетенцию которого входит осуществление государственного контроля и надзора в сфере здравоохранения, и его территориальным органам обо всех случаях нежелательных лекарственных реакций 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».

Что следует регистрировать?

- Для новых ЛС- все, наблюдаемые реакции, включая незначительные (в некоторых странах до 5 лет после регистрации)
- Для «хорошо» известных ЛС- все серьезные и «необычные» НПР
- Регистрируются все НПР, связанные с взаимодействием с ЛС, БАД, продуктами
- Регистрируются все НПР у беременных, лактирующих, при злоупотреблении ЛС
- Регистрируются все НПР, связанные с отменой ЛС

РЕГИСТРОВАТЬ КАК МОЖНО БЫСТРЕЕ!!!

СООБЩАТЬ в НЦ НПР

Куда сообщать о НЛР в клинической практике:

- Региональные центры мониторинга за безопасностью (их 20 и не во всех регионах);
- Федеральный центр мониторинга за безопасностью ЛС (Москва, 127051, Петровский бульвар, д. 8 . Тел. (495) 234-61-04, факс: (499) 190-34-61, e-mail: ADR@regmed.ru)
- Международный Центр НЛР в Упсале (Швеция)



**В современном мире
фармакотерапии нет
гарантий, есть только
возможности, которые
зависят от наших знаний и
умений.**

**Наши знания есть сумма
того, чему мы научились.**

(В. Г. Кукес)