

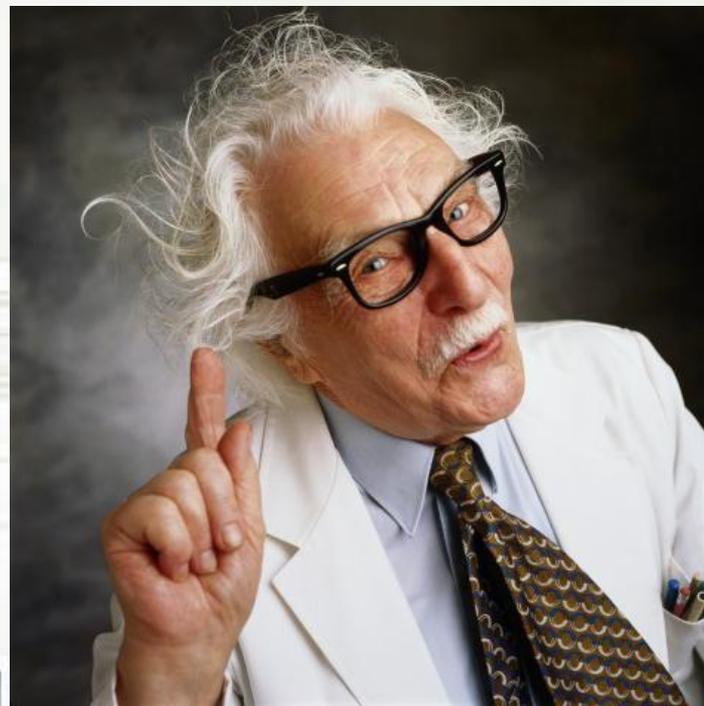
**ОСЛОЖНЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ
ТЕРАПИИ.**

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ И
ТОКСИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА
ЛЕКАРСТВ**

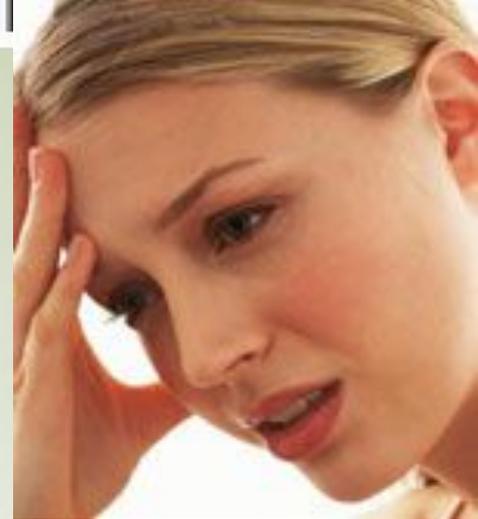


Согласно определению ВОЗ
нежелательной считается:

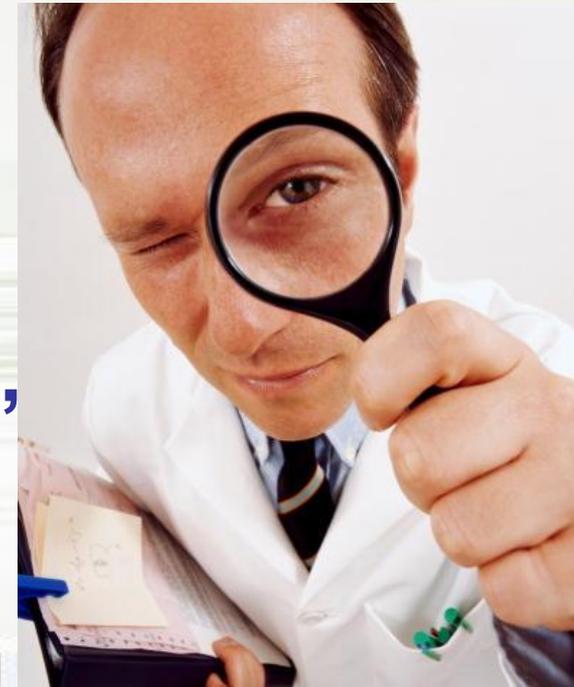
«любая реакция на лекарственное средство, вредная для организма, которая возникает при его использовании для лечения, диагностики или профилактики заболевания».



**Любое вещество,
способное оказать
терапевтическое воздействие,
также может вызвать
нежелательные эффекты.**



- У каждого 20-го больного прием лекарств сопровождается нежелательными эффектами,
- в стационаре, где 50% коечного фонда составляет интенсивная терапия, нежелательные эффекты возникают у каждого 3-го пациента.
- Причем в 0,5% случаев — это реакции, представляющие опасность для жизни больного, а в 0,2% — они приводят к летальным исходам.





**Клинические проявления лекарственной болезни
по типу крапивницы**



Клинические проявления лекарственной болезни по типу синдрома Лайелла



Клинические проявления токсико-аллергической реакции

Классификация (1) нежелательных эффектов лекарств

1. **Токсическое действие**, возникающее при **абсолютной или относительной передозировке** лекарства.
2. Побочные реакции, проявляющиеся **в пределах терапевтических доз**:
 - нежелательные реакции тканей, органов и систем на местное, рефлекторное или резорбтивное действие лекарства;
 - отрицательное действие лекарств на плод;
 - канцерогенное действие.



3. Вторичные реакции, развивающиеся при **длительном применении лекарств**: лекарственная зависимость, толерантность (в т.ч. тахифилаксия, синдром отмены, феномен отдачи, извращение действия), кумуляция, аллергические реакции.
4. Реакции, возникающие в результате **несовместимости лекарств при их комбинировании**:
- **фармацевтическая несовместимость** (физическая, химическая);
 - **фармакологическая несовместимость** (фармакокинетическая, фармакодинамическая).
5. **Повышенная чувствительность или непереносимость лекарств**: идиосинкразия, лекарственная аллергия, лекарственная болезнь.

Классификация (2) нежелательных эффектов лекарств

1. Нежелательные эффекты, возникающие при **терапевтической концентрации** препарата в плазме крови (побочные реакции, проявляющиеся в пределах терапевтических доз).
2. Нежелательные эффекты, возникающие при **токсической концентрации** препарата в плазме крови (токсическое действие, возникающее при абсолютной или относительной передозировке лекарства).
3. Нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови.

I. Нежелательные эффекты, возникающие при терапевтической концентрации препарата в плазме крови:

- 1) побочные эффекты;
- 2) аллергические реакции;
- 3) псевдоаллергические реакции;
- 4) генетически детерминированные реакции;
- 5) развитие психической и физической зависимости (наркомании);
- 6) синдром «обкрадывания»;
- 7) повышенная чувствительность или непереносимость лекарств.



1. Побочные эффекты:

Фармакодинамические нежелательные эффекты возникают в результате неселективности действия лекарственных веществ. Например, изадрин возбуждает не только β_2 -адренорецепторы гладкой мускулатуры бронхов, вызывая бронходилатацию, но и β_1 -адренорецепторы сердца, приводя к аритмиям.

Фармакокинетические нежелательные эффекты связаны со способностью некоторых лекарств (фенобарбитала и др.) ускорять метаболизм эндогенных веществ (гормонов, витаминов), что приводит к гиповитаминозам и т.п.

2. Аллергические реакции.

Аллергические реакции дозозависимы.

Могут проявляться в виде 4-х типов:

- 1) **немедленная аллергия** - крапивница, сосудистый отек, бронхоспазм, анафилактический шок. Часто возникают при приеме пенициллинов, новокаина, сульфаниламидов.
- 2) **цитотоксический тип** - гемолитическая анемия, агранулоцитоз. Могут вызвать хинидин, метамизол.
- 3) **иммунокомплексный тип** - сывороточная болезнь. Вызывают пенициллины, йодиды, тиазиды.
- 4) **замедленная аллергическая реакция** - контактный дерматит

3. Псевдоаллергические реакции

- характеризуются прямым влиянием лекарственного средства на тучную клетку без синтеза антител. В отличие от аллергических реакций эти — дозозависимы; у больных, как правило, нет отягощенного аллергического анамнеза; кожные пробы и пробы *in vitro* отрицательны.

Псевдоаллергические реакции могут быть вызваны: ампициллином у детей с инфекционным мононуклеозом и цитомегалией; йодсодержащими рентгеноконтрастными веществами; местными анестетиками; миорелаксантами; ванкомицином; ацетилсалициловой кислотой и другими лекарствами.

4. Генетически детерминированные реакции

- это истинная идиосинкразия (гиперчувствительность). Связаны либо с наследственным дефектом ферментных систем, либо с наследственными болезнями обмена веществ.

Недостаточность *глюкозофосфатдегидрогеназы* сопровождается снижением активности ряда восстанавливающих ферментов (глутатионредуктазы, метгемоглобинредуктазы). При попадании лекарственных окислителей (сульфаниламидов, парацетамола, викасола, левомицетина) в организм возникает гемолиз эритроцитов и образуется метгемоглобин.

5. Развитие психической и физической зависимости (наркомании)

вызывают опий и его алкалоиды (морфин, кодеин, героин), промедол и другие синтетические наркотические анальгетики, кокаин, амфетамин (фенамин), этанол, некоторые барбитураты и др.



6. Синдром «обкрадывания»

- возникает при использовании сильных вазодилататоров (нитратов, блокаторов кальциевых каналов и др.). При этом улучшается кровоток в ишемизированных участках и, наоборот, происходит отток крови от участка органа, где сосуды склерозированы. В результате могут произойти нарушения мозгового или коронарного кровообращения.



7. Повышенная чувствительность или непереносимость лекарств наблюдается при идиосинкразии, аллергии к лекарственным веществам.

Идиосинкразия —

генетически обусловленная атипичная реакция на лекарство, связанная с ферментопатиями. Например, при уменьшении содержания в тканях каталазы перекись водорода при нанесении на слизистые вызывает образование волдырей, язв, некрозов.

Побочные реакции в пределах терапевтических доз могут быть:

1. *местными* (зубная боль при девитализации пульпы мышьяком),
2. *рефлекторными*,
3. *резорбтивными*.



Синдромы побочного действия лекарств:

1. Антихолинергический синдром.
2. Нейропсихические и мышечные эффекты.
3. Со стороны сердечно-сосудистой системы
4. Поражения желудочно-кишечного тракта и печени.
5. Гематологические осложнения.
6. Поражения системы дыхания.



II. Нежелательные эффекты, возникающие при токсической концентрации препарата в плазме крови

В результате токсического действия лекарств развивается острое или хроническое отравление. Передозировка лекарственных средств может быть абсолютной или относительной .

Относительная передозировка возникает при кумуляции лекарства в организме.

Симптоматика острого отравления лекарствами повторяет их фармакологические свойства, но в усиленном варианте.

Общие принципы лечения острых отравлений:

1. мероприятия по задержке всасывания яда в кровь,
2. обезвреживанию всосавшегося яда,
3. разведению концентрации яда в крови
4. ускорению его выделения из организма.



III. Нежелательные эффекты, возникновение которых не связано с величиной концентрации лекарства в плазме крови

- дисбактериоз – качественное и количественное нарушение естественной микрофлоры кишечника и его крайнее выражение – суперинфекция;
- гиповитаминоз;
- угнетение иммунитета и снижение реактивности макроорганизма к инфекции.

Несовместимость лекарственных средств

Нежелательные реакции, возникающие при комбинированном применении лекарств, носят название **несовместимости лекарственных средств**.

Различают:

- **фармацевтическую** и
 - **фармакологическую**
- несовместимость лекарств.

Фармацевтическая несовместимость проявляется до введения лекарств в организм, ее подразделяют на физическую и химическую несовместимость.

Физическая несовместимость связана с возникновением физических явлений при взаимодействии лекарств, что приводит к инаktivации смеси. Например, один препарат уменьшает растворимость другого, и последний выпадает в осадок. Несовместимы препараты в комбинации с активированным углем, который адсорбирует вещества и препятствует их действию.

Химическая несовместимость характеризуется химическим взаимодействием между комбинируемыми препаратами, в результате чего образуются неактивные, а иногда и токсичные вещества. Например, аскорбиновая кислота вступает в химическое взаимодействие со многими лекарственными веществами, поэтому ее нельзя вводить в одном шприце с другими лекарствами.

Фармакологическая несовместимость проявляется при попадании комбинации лекарств в организм.

Фармакокинетическая несовместимость связана с тем, что один препарат нарушает всасывание, метаболизм, распределение или выделение другого, при этом фармакологическое действие меняется, может переходить в токсическое. Например, барбитураты активируют микросомальные ферменты печени и усиливают разрушение антикоагулянтов, при этом эффективность их действия снижается.

Действие лекарственных веществ зависит от степени их связывания с белками крови (действует свободная фракция вещества). Ненаркотические анальгетики вытесняют многие вещества (дигитоксин) из их соединения с белками, в результате чего действие этих лекарств усиливается.

Мочегонные средства ускоряют выведение из организма многих лекарств, в результате эффективность их действия снижается.

Фармакодинамическая несовместимость имеет в своей основе синергизм, антагонизм или синергоантагонизм лекарственных веществ.

Явление **синергизма** может усиливать не только терапевтическое, но и токсическое действие компонентов, что делает нерациональной их комбинацию. Так, нецелесообразно комбинировать между собой антибиотики-аминогликозиды. Рекомендуется сочетанное применение веществ с разными побочными эффектами. Вещества-**антагонисты** будут уменьшать эффекты друг друга, например, вещества, возбуждающие ЦНС, устраняют действие угнетающих средств. При **синергоантагонизме** одно вещество может уменьшать лечебный эффект другого и усиливать его побочные эффекты.

Лекарственные препараты и в терапевтических, и в токсических концентрациях способны вызвать:

- эмбриотоксическое,
- тератогенное и
- фетотоксическое действия.

Эти варианты могут быть следствием прямого токсического влияния на плод, а также результатом нарушений гемодинамики в фетоплацентарной системе, гормонального, витаминного, углеводного, минерального балансов в организме беременной женщины и ее плода.

Эмбриотоксический эффект возникает в первые 3 нед. после оплодотворения, при этом неимплантированная бластоциста, как правило, погибает. Этот эффект могут вызвать гормоны (эстрогены, прогестагены, соматотропный гормон, дезоксикортикостерона ацетат), антиметаболиты (меркаптопурин и др.), барбитураты, сульфаниламиды, антимитотические средства (колхицин и др.), фторсодержащие вещества, никотин и др.

Тератогенный эффект возникает от начала 4-й до конца 10-й недель беременности. Он заключается в нарушении дифференцировки тканей плода, вызывая аномалии внутренних органов и систем.

Фетотоксический эффект — это результат реакции созревающего или уже зрелого плода на лекарственные средства.

По степени опасности для человеческого плода различают три группы лекарственных средств:

- 1. Первая группа** — очень опасные для плода и поэтому абсолютно противопоказаны беременным: талидомид, андрогены, метотрексат и другие антифолиевые препараты, диэтилстильбэстрол и **гормональные пероральные противозачаточные средства**.
- 2. Вторая группа** — менее опасные: противосудорожные средства (дифенилгидантоин = дифенин, фенобарбитал и др.), пероральные противодиабетические средства (бутамид, глибенкламид, глибутид и др.), цитостатики (эмбихин, допан, хлорбутин и др.).
- 3. Третья группа** — препараты, вызывающие пороки развития при предрасполагающих к этому условиях (I триместр беременности, возраст беременной, патология органов элиминации, дозы препарата и т.п.).

Спасибо

за внимание!