

**Міністерство охорони здоров'я України**  
**Запорізький державний медичний університет**  
**Факультет післядипломної освіти**  
**Кафедра клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та**  
**фармацевтичної хімії**

**І. М. Білай, Є. О. Михайлюк**

**КЛІНІКО-ФАРМАЦЕВТИЧНІ АСПЕКТИ БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКИХ**  
**ЗАСОБІВ**

**Навчальний посібник для провізорів-інтернів спеціальності «Загальна**  
**фармація»**

Запоріжжя

2021

УДК 615.03-049.5(072)

Б 61

*Посібник розглянутий і затверджений на засіданні центральної методичної ради Запорізького державного медичного університету та рекомендован в освітньому процесі (протокол № \_\_\_\_ від " \_\_\_\_ " \_\_\_\_\_ 2021 р.).*

**Рецензенти:** **О. В. Крайдашенко** завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, доктор медичних наук., професор;  
**Ткаченко Н. О.** доцент кафедри управління і економіки фармації, доктор фармацевтичних наук .

**Автори:** **І. М. Білай**, д-р.мед.наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії  
**Є. О. Михайлюк**, канд.фарм.наук, ст.викладач кафедри клінічної фармації, фармакотерапії, фармакогнозії та фармацевтичної хімії

**Білай І. М.**

Б 61 Клініко-фармацевтичні аспекти безпеки лікарських засобів: навчальний посібник для провізорів-інтернів спеціальності «Загальна фармація»/ І. М. Білай, Є. О. Михайлюк.– ЗДМУ, 2021. – 79 с.

Навчальний посібник присвячено формуванню у провізорів-інтернів принципів клінічної фармації до безпечного та раціонального вибору лікарських засобів. Наведено анотацію, великий інформаційний матеріал щодо становлення фармакологічного нагляду в Україні та світі, висвітлення ролі провізора в безпечному застосуванні лікарських засобів. Містить новітню інформація щодо застереження з застосування деяких ліків, тестові завдання та рекомендовану літературу. Навчальний посібник створено відповідно робочій програмі з клінічної фармації для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація».

**УДК 615.03-049.5(072)**

© І. М. Білай, Є. О. Михайлюк, 2021

© ЗДМУ, 2021

## **ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ**

**ВООЗ** – Всесвітня Організація Охорони Здоров'я

**ДФЦ** – Державний фармакологічний центр МОЗ України

**ЄС** – Європейське Співтовариство

**ЛЗ** – лікарський засіб

**ПЛЗ** – підозрюваний лікарський засіб

**ПР** – побічна реакція

**РОЗБ** – регулярно оновлюваний звіт з безпеки

**ІСН** – Міжнародна Конференція з гармонізації

**ЕМЕА** – Європейське Агентство з оцінки медичних продуктів

## ЗМІСТ

Вступ .....	5
Проблема безпеки лікарських засобів .....	7
Класифікація побічних дій ЛЗ.....	13
Клінічні прояви побічної дії лікарських засобів .....	21
Ураження шкіри та її придатків .....	22
Ураження сполучної тканини і мускулатури .....	22
Гематологічні порушення .....	23
Шлунково-кишкові порушення .....	24
Ураження печінки .....	25
Ураження нирок .....	26
Ураження легень .....	26
Ураження серцево-судинної системи .....	27
Ураження нервової системи.....	28
Ураження очей.....	30
Застереження з безпеки застосування лікарських засобів .....	31
Глосарій .....	49
Тестові завдання .....	57
Відповіді на тестові завдання .....	76
Рекомендована література .....	77

## ВСТУП

На сьогоднішній день ще не вистачає навчально-методичних матеріалів для підготовки провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація». Цей навчально-методичний посібник буде сприяти більш раціональній та оптимальній підготовці провізорів-інтернів з питань раціонального використання і безпеки застосування лікарських засобів.

В Україні після проголошення незалежності вперше в історії системи охорони здоров'я офіційним вивченням ПР ЛЗ розпочав займатись з 1996 р. підрозділ Фармакологічного комітету МОЗ України – Центр побічної дії ліків. Діяльність його була спрямована на збір та аналіз, в першу чергу тієї інформації про ПР, які реєструвались при проведенні офіційних клінічних випробувань ЛЗ. Одночасно розпочалось створення бази даних спонтанних повідомлень про ПР ЛЗ. В 1999 році ця структура була перетворена у Відділ фармакологічного нагляду в складі Державного фармакологічного центру МОЗ України (ДФЦ) ( правонаступник Фармакологічного комітету) [1].

Відділ фармакологічного нагляду є експертним підрозділом ДФЦ МОЗ України. У своїй діяльності Відділ керується чинним законодавством України, Законом України “Про лікарські засоби”, “Статутом ДФЦ МОЗ України”, відповідними нормативними актами МОЗ України, міжнародними вимогами щодо проведення клінічних випробувань ЛЗ (ICH, GCP) та здійснення фармакологічного нагляду (ICH, Директиви Ради ЄС).

Здійснення фармакологічного нагляду в Україні регламентується наказом МОЗ України від 26.12.2006 р. №898 “Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування” (zareєстровано в Міністерстві юстиції України 29.01.2007 №73/13340).

Порядок здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування (далі – Порядок) був розроблений на

підставі Закону України “Про лікарські засоби” (1996), постанови Кабінету Міністрів України від 26.05.2005 №376 “Про затвердження Порядку державної реєстрації (перереєстрації) лікарських засобів і розмірів збору за їх державну реєстрацію (перереєстрацію)”, наказу МОЗ України від 26.08.2005 № 426 “Порядок проведення експертизи матеріалів на лікарські засоби, що подаються на державну реєстрацію (перереєстрацію), а також експертизи матеріалів про внесення змін до реєстраційних документів протягом дії реєстраційного посвідчення” зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 19.09.2005 за № 1069/11349 (із змінами), а також норм, які застосовуються в міжнародній практиці – Керівництва Міжнародної конференції з гармонізації технічних вимог до реєстрації лікарських засобів для людини (ICH), Директиви Європейського Парламенту та Ради ЄС від 06.11.2001 №2001/83 ЄС та Постанови Ради ЄС від 22.07.93 №2309/93 з питань фармакологічного нагляду.

Цей Порядок став наступним кроком у здійсненні фармакологічного нагляду в Україні після наказів МОЗ України: №347 от 19.12.2000 “Про затвердження Інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів” (зареєстрований Міністерством юстиції України від 26.12.2000 за №947/5168), №51 від 08.02.2001 “Про організацію подання інформації про побічні дії лікарських засобів”, №52 від 08.02.2001 “Про внесення доповнень в додаток 3 пункту 5.1 Інструкції про здійснення нагляду за побічними реакціями/діями лікарських засобів”, № 292 від 16.07.2001 “Про удосконалення організації подання інформації про побічні реакції лікарських засобів”). Зазначені накази вперше регламентували в Україні здійснення контролю за безпекою ЛЗ.

Порядком визначено основні вимоги щодо здійснення нагляду за ПР ЛЗ, дозволених до медичного застосування в Україні.

Здійснення нагляду за ПР ЛЗ, дозволених до медичного застосування, покладено МОЗ України на Державний фармакологічний центр, який уповноважує своїх регіональних представників організовувати та контролювати

здійснення фармакологічного нагляду в Україні, залучаючи лікарів усіх закладів охорони здоров'я незалежно від підпорядкування і форм власності та виробників.

## **ПРОБЛЕМА БЕЗПЕКИ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

Друга половина ХХ і початок нинішнього століття характеризується значними досягненнями в області біології, медицини, фармакології й фармації. Однак виникла потреба в поглибленні аналізу причин виникнення, вивчення механізмів розвитку побічних реакцій (ПР) ЛЗ, починаючи з їх розробки до впровадження в широку медичну практику.

Проблема безпеки лікарських засобів (ЛЗ) в останні роки стала однією з найактуальніших проблем охорони здоров'я в світі. Це викликано появою безлічі препаратів з високою біологічною активністю, застосування яких може супроводжуватися виникненням побічних реакцій (ПР) різних за проявом і ступенем тяжкості, зрослої сенсibiliзації людей до хімічних і біологічних речовин, нераціональним застосуванням ліків, взаємодією препаратів один з одним і з біологічно активними добавками (БАД), з використанням недоброякісних препаратів [1].

Лікар, призначаючи ті чи інші засоби, не замислюється, а іноді просто не знає про їх несумісності. В середньому, 5% всіх госпіталізованих хворих – це пацієнти з патологією, так чи інакше пов'язаної з побічною дією лікарських препаратів.

Відомо, що частота виникнення ПР у госпіталізованих пацієнтів становить від 1,5 до 35%, а збільшення терміну госпіталізації, як наслідок ПР – від 1 до 5,5 днів. У результаті проведення лікарської терапії у багатьох пацієнтів виникають важкі, часом незворотні ускладнення, зростає число госпіталізацій і смертей.

Летальність від ПД ЛЗ посідає 5 місце в світі (після серцево-судинних

захворювань, захворювань легенів, онкологічних захворювань, травм). У той час летальність від хірургічних втручань становить 0,01%.

Проведені за останні роки фармакоепідеміологічні дослідження показали, що проблема ускладнень лікарської терапії набагато більш серйозна, ніж припускали раніше. Перше шокуюче повідомлення було опубліковано американськими вченими в 1998 році. Вони показали, що в США щороку реєструється в середньому до 2,1 млн. ПД в рік, а в результаті ускладнень фармакотерапії щорічно госпіталізується від 3,5 до 8,8 млн. чоловік, при цьому 100-200 тис. випадків завершуються летально. Економічні витрати, пов'язані з лікуванням, тимчасової або тривалої непрацездатністю, безпосередньо пов'язані з ПД ЛЗ або їх наслідками, досягають багатьох десятків млрд. доларів США на рік. Економічні витрати, пов'язані з лікуванням, тимчасової або тривалої непрацездатністю, безпосередньо пов'язані з ПД ЛЗ або їх наслідками, досягають багатьох десятків млрд. доларів США на рік. Побічні реакції як основна причина госпіталізації складають в США 6-7%, у Норвегії 11,5%, у Франції 13%, у Великобританії 16%.

### **Контроль за безпекою ліків**

Існування ПД ЛЗ при медичному застосуванні почало викликати серйозну турботу у лікарів значно раніше, ніж побоювання з приводу їх можливої неефективності (Дюкс М., 1995). Перші сумніви в ХХ столітті щодо можливості розвитку апластичної анемії, пов'язаної з прийомом ЛЗ, були описані ще в 1919 р. (Nelson M.G., 1952).

У 30-і рр. США одними з перших у світі вносять у Федеральне законодавство доповнення, щоб підвищити гарантії безпеки ЛЗ. 1961 рік був переломним для урядів і національних систем охорони здоров'я всіх країн світу - «талідомідова трагедія», виявлення в наступні роки «грей-синдрому» при застосуванні хлорамфеніколу; заборона в 1971 медичного застосування діетілстільбестролу та ін. змушують зосередити зусилля на заходах, які б



надійно забезпечували безпеку пацієнтів, як при клінічних випробуваннях, так і при медичному застосуванні ЛЗ. Поряд з цими «лікарськими катастрофами» було встановлено чимало інших ускладнень, які були не так «широко відомі», як зазначені вище, але закрили подальше використання в медичній практиці ряду інших ЛЗ (табл. 1).

Взагалі урядовими, медичними громадськими та національними медичними організаціями з широким залученням виробників ЛЗ з початку 60-х рр. почали розроблятися і впроваджуватися в життя різноманітні методи контролю за безпекою ЛЗ.

У 1964 р. - вступає в дію перша програма ВООЗ з моніторингу ПД ЛЗ (в наш час в ній беруть участь понад 30 країн світу). У 52 країнах створені національні центри, які співпрацюють з ВООЗ в цій міжнародній програмі, а також в інших проектах.

Таблиця 1.

Деякі ЛЗ, які змінили офіційний статус після початку їх масового виробництва, продажу та застосування у зв'язку з ПД (Дюкс М., 1995)

<b>Препарати</b>	<b>Побічні реакції</b>	<b>Зміна статусу</b>
Benoxaprofen	Гепатотоксичність	Вилучені з продажу в одній або більше країнах
Clioquinol	Підгостра мієлооптична нейропатія	
Clozapine	Агранулоцитоз	
Dipyron		
Isoxicam	Імунологічні реакції	
Indometacin		
Nomifensine		
Phenformin	Лактоацидоз	
Practolol	Окулослізістокожний перітоніальна синдром	
Thalidomide	Фокомелія	
Tienilic acid	Гепатотоксичність	
Zimeldine	Синдром Жулана-Барре	
Zomepirac	Анафілаксія	
Aprindine	Агранулоцитоз	
Bismuth gallate	Енцефалопатія	

Bromocriptine	Легочні інфільтрати, плевральний випіт і спайки	Зміна назви, форми продукту або випуск застережень для лікарів, що призначають ЛЗ
Diethylstilbestrol	Рак піхви у дочок жінок, що приймали препарат під час вагітності	
Emepronium bromide	Виразки стравоходу	
Glafenine	Анафілактичний шок	
Nitrofurantoin	Еозінофільні легочні реакції	
Phenylpropranolamine	Психічні реакції, психози у дітей	

За цей період були уточнені основні фактори, що впливають на виникнення ПД ЛЗ (Дюкс М., 1995; Лоуренс Д., Бенніта П., 1991):

### **1 .Фактори, які не пов'язані з дією ЛЗ:**

- особливості організму хворого (вік, стать, генетичні особливості, схильність до алергічних реакцій, специфіка перебігу захворювання, шкідливі звички та ін.). Так, за даними Інституту геронтології АМН України (І.С.Безверхая, 2000) частота застосування ЛЗ збільшується пропорційно віку людини (до 40 років - 25,4% населення, 80 років і більше - 66,5% населення); у віці до 30 років монофармакотерапії застосовується у 47,2% хворих, а у віці старше 70 років - тільки в 2,6%; у віці до 50 років більше 5 препаратів одночасно приймають окремі пацієнти, в старечому віці – кожен другий пацієнт. У похилому і старечому віці найчастіше ускладнення фармакотерапії (ПД) викликають препарати дигіталісної групи (26,9%), антигіпертензивні ЛЗ (23,2%), НПЗЛЗ (19,7%), антибіотики (12,5%). Причинами розвитку ПД у хворих похилого та старечого віку, на думку геронтологів є:

a) неадекватна клінічна оцінка стану хворих (основне захворювання часто супроводжується неспецифічними симптомами);

b) передозування ЛЗ (часто в зв'язку з наполегливими проханнями пацієнтів або при неправильному лікуванні);

c) неадекватний контроль при тривалій фармакотерапії;

d) вікові зміни особливостей фармакокінетики, фармакодинаміки і

можливих негативних наслідків взаємодії ЛЗ;

е) особи похилого та старечого віку частіше не дотримуються режиму застосування ЛЗ.

▪ Зовнішні щодо пацієнта фактори (лікуючий лікар, екологічне оточення, умови праці та ін.).

2. Фактори, пов'язані з ПД ЛЗ: клініко-фармакологічні особливості ЛЗ;

а) неадекватність вибору ЛЗ;

б) метод застосування ЛЗ;

с) особливості та наслідки взаємодії ЛЗ при поліпрагмазії.

Експертами ВООЗ у співпраці з іншими міжнародними організаціями були визначені основні шляхи розвитку несприятливих реакцій ЛЗ (Челищев, 1998) (рис. 1).

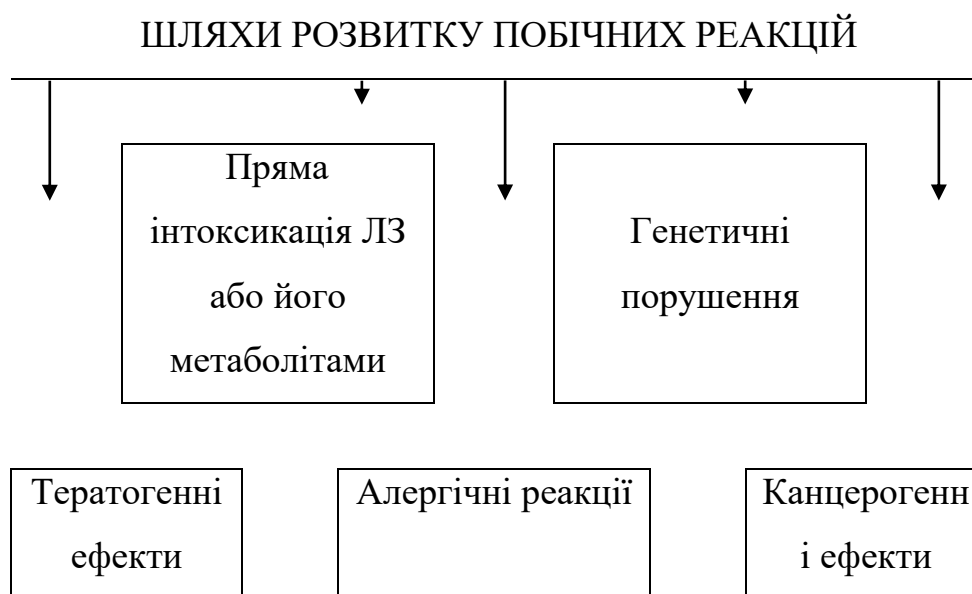


Рис. 1. Основні шляхи розвитку в організмі несприятливих реакцій на ЛЗ

***Чи раціонально використовуються ЛЗ?***

***Це питання схоже на гамлетівське: «Бути чи не бути»?***

ВООЗ розглядає всі аспекти цієї проблеми і глобальні напрямки її вивчення в трьох аспектах (Дюкес М., 1995):

***медичний***

переваги: ефективність, профілактика, полегшення перебігу та лікування захворювань або їх симптомів і ускладнень.

*безпека:* короточасні і тривалі побічні ефекти, специфічні фактори ризику, пов'язані з генетичними особливостями, довкіллям, харчуванням, віком, статтю, вагітністю і лактацією.

Співвідношення переваг та безпеки і ступінь, до якої неадекватне призначення або застосування ЛЗ може зменшувати користь і посилювати ризик.

### ***соціальний***

Ставлення громадських інституцій та населення до ліків і охорони здоров'я та їх основа, поточні тенденції в «культурі застосування ліків» - при відносному збереженні і поверненні до традиційної медицини.

Зловживання чи залежність від ЛЗ, їх причини та тенденції розвитку.

Неадекватне застосування ліків (не за призначенням), застосування ліків для таких цілей, для яких вони не були показані або рекомендовані; випадки і причини.

Дискримінація і соціальна несправедливість (наприклад, недоступність з економічних причин життєво необхідних ліків особам, які їх потребують).

Ефект від інформації та регулюючих заходів.

### ***економічний***

Ціни та витрати на ліки: імпорт - проти місцевої продукції; витрати на нові ЛЗ - проти витрат на «старі» і витрати на оригінальні (фірмові) ліки - проти витрат на генеричні.

Співвідношення витрат, ефективності та безпеки по всьому зазначеного вище.

Завдяки зусиллям, в першу чергу, ВООЗ в 80-х рр. сформувався і утвердився комплексний погляд на проблему безпеки ліків, який був прийнятий національними службами охорони здоров'я. Він включає в себе огляди схем застосування ЛЗ, шляхи виявлення нових і рідко зустрічаються побічних

ефектив, а також інструмент для перевірки гіпотез (мережа центрів для проведення подальших досліджень з контролю випадків ПР).

Наступним кроком вперед у справі створення «безпечного світу ЛЗ» стала діяльність у цьому напрямку Європейського співтовариства. Протягом кількох десятиліть (з 1957 р) структурні підрозділи цієї Міжнародної організації - Фармацевтичний комітет, Постійний комітет з лікарських препаратів для людини (створені в 1975 р) та ін. - здійснили вагомий внесок у справу створення і гармонізації системи фармакологічного нагляду, причому не лише на Європейському просторі (до цього приєдналися за сприяння ВООЗ Японія, США, Канада).

Фармакологічний нагляд (з положення Фармацевтичного Європейського законодавства Європейського Союзу) - система, яка гарантує, що на основі отриманої інформації про негативні реакції на лікарські препарати в умовах їх звичайного застосування будуть застосовуватися відповідні регламентують рішення по відношенню до ліцензованих в ЄЕС ЛЗ. Ця система повинна використовуватися для збору даних, які необхідні для здійснення нагляду за ймовірними заходами при спеціальному (особливому) контролі по відношенню до ПР у людини, а також при проведенні наукової оцінки цієї інформації. Така інформація повинна зіставлятися з вживанням цих ЛЗ. Система фармнагляду винна Проводити також порівняльне Вивчення даних про частоту відзначаються випадків неправильного! Застосування ЛЗ и серйозно випадків зловживання ЛЗ.

### **КЛАСИФІКАЦІЯ ПОБІЧНІ ДІЙ ЛЗ**

Виділяють 4 типи ПД ЛЗ:

Тип А - часті, передбачувані реакції, пов'язані з фармакологічною активністю ЛЗ (фармакодинамічні, токсичні, вторинні побічні ефекти) можуть спостерігатися у будь-якого індивідуума.

Тип В - нечасті, непередбачувані реакції, що зустрічаються тільки у чутливих людей (ідіосинкразія, алергічні реакції).

Тип С - реакції, пов'язані з тривалою терапією (лікарська залежність).

Тип D - мутагенні, ембріотоксичні і тератогенні реакції.

Види побічної дії ЛЗ:

1. Супутні фармакодинамічні небажані дії.

Супутні небажані (в даній клінічній ситуації) дії розвиваються при введенні ЛЗ в терапевтичних дозах і обумовлені їх впливом на однотипні рецептори, розташовані в різних органах і тканинах, або на інші типи рецепторів і спеціалізовані ділянки сприймають тканин різних типів. Так, серцеві глікозиди, блокуючи АТФ-азу  $K^+ / Na^+$  насоса міофібрили, призводять до позитивного інотропного ефекту, а взаємодія з аналогічним ферментом периферичних судин може сприяти небажаному зростанню периферичного судинного опору.

Дія блокаторів повільних кальцієвих каналів міоцитів серця і коронарних судин викликає бажаний антиангінальний ефект, а аналогічний вплив на шлунково-кишкового тракту може сприяти появі запорів. Трициклічні антидепресанти не тільки надають дію на центральну нервову систему, а й викликають сухість у роті і двоїння в очах. До цієї ж групи ПД відноситься зайве уповільнення ЧСС при призначенні  $\beta$ -адреноблокаторів, виражений головний біль і падіння артеріального тиску при прийомі нітрогліцерину. Прикладів можна навести стільки, скільки існує ЛЗ, бо у кожного є як основний, так і другорядний ефекти, які при тих чи інших ситуаціях, обумовлених фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями препаратів, станом самого організму, що проводиться раніше або одночасно поєднаної терапією, можуть викликати ПД.

У деяких випадках побічний ефект препарату може бути корисним. Так, ізопреналін, який застосовують в якості бронхорасширюючого кошти, надає стимулюючу дію на серце і викликає розвиток тахікардії та аритмії. Цей ефект препарату може бути використаний для відновлення серцевого ритму при

асистолії. При збільшенні дози ЛЗ ризик появи побічних реакцій підвищується.

Постійно розроблялися нові ЛЗ або похідні вже відомих препаратів з метою збільшення їх специфічності і зниження частоти другорядних ефектів. Так, сальбутамол стимулює переважно  $\beta_2$ -адренорецептори легких і має незначний вплив на  $\beta_1$ -адренорецептори серця. Преднізолон і кортизон мають однакову протизапальну активність, проте перший в меншій мірі затримує натрій в організмі.

**2. Токсична дія ЛЗ.** Причинами розвитку токсичної дії ЛЗ є підвищення плазмової концентрації і (або) зміна тканинної чутливості. У першому випадку це може бути пов'язано з прийомом неадекватною дози або порушенням кінетики ЛЗ у хворого: зниженням зв'язку з білком і збільшенням вільної фракції, уповільненням біотрансформації, зниженням ниркової екскреції і т.д.

Друга причина - підвищення тканинної чутливості (ідіосинкразія) до препарату, яка може бути вродженою (генетично детермінованою) або придбаною (наслідок перенесених чи наявних захворювань). Однією з основних причин ідіосинкразії є відсутність або зниження активності деяких ферментів в організмі хворого. Наприклад, гемоліз на тлі саліцилатів, сульфаніламідів і нітрофуранов, найчастіше за все обумовлений дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази.

Часто токсичні прояви спостерігаються при призначенні ЛЗ з малим діапазоном терапевтичної концентрації. Особливо небезпечно, якщо ці препарати кумулюються, а призначати їх потрібно тривалий час (антиаритмики, нітрати, серцеві глікозиди, аміноглікозиди, цитостатики). Якщо препарати не метаболізуються в організмі, а виводяться нирками в незміненому вигляді, функціональний стан останніх визначатиме рівень їх концентрації (строфантин). У тих випадках, коли призначаються ЛЗ метаболізуються в печінці, рівень їх концентрації буде залежати від функціонального стану гепатоцита (антиаритмики, антиконвульсанти, транквілізатори).

Токсична дія ЛЗ пов'язане з їх органотропним ефектом і залежить від

властивостей речовини і продуктів його метаболізму. До проявів токсичного ефекту ЛЗ відносяться: нейро-, нефро-, гепато- і ототоксичність, пригнічення кровотворення, местнороздражуюче дію. Багато ЛЗ мають певну специфічної токсичністю. У зв'язку з цим виділяють ЛЗ з переважною гепато-, гемато-, нефро-, нейротоксичністю і т.д.

Медикаментозні нефропатії - захворювання нирок, що виникають внаслідок дії ЛЗ. Так, наприклад, гостру ниркову недостатність викликають антикоагулянти, дизопірамід, препарати вісмуту. Найбільш часто використовується група антибіотиків пеніцилінового ряду виступає причиною ПД на нирках в 7-8% випадків. Часто нефропатію викликають аміноглікозиди (неоміцин, гентаміцин, канаміцин, тобраміцин), особливо при поєднанні їх з фуросемідом, цефалотином, полимиксином, ванкоміцином, а також у осіб з гіперкреатинінемією. Досить поширені (7% всіх захворювань нирок) нефропатії, викликані нестероїдними протизапальними засобами: адже анальгетики вживаються тривалими курсами при багатьох захворюваннях. Описано нефропатії обумовлені цитостатиками, кортикостероїдами, антикоагулянтами, вітамінами, йодовмісними рентгеноконтрастними речовинами, що розвилася після переливання крові та деяких кровозамінників тощо

Ототоксичність аміноглікозидів проявляється зниженням слуху, може бути пов'язана з дисфункцією вестибулярного апарату і слухового нерва і в результаті їх прогресуючого накопичення в лімфі внутрішнього вуха. Зворотній дифузія препарату в кров слабо виражена. Ототоксичність розвивається при тривалому високому вмісті препарату в крові, але іноді навіть одноразове введення тобраміцину може призвести до погіршення слуху. Вона є результатом прогресуючої деструкції вестибулярних і кохлеарних чутливих клітин. Повторні курси лікування аміноглікозидами ведуть до глухоти.

Для деяких ліків взагалі неможливо уникнути токсичних ускладнень. Так, цитостатики не тільки пригнічують ріст пухлинних клітин, але і ушкоджують все швидко діляться клітини і пригнічують кістковий мозок.



**3. Мутагенних, ембріотоксичні, тератогенні.** ЛЗ можуть згубно впливати на формування чоловічих і жіночих статевих клітин, впливаючи на ембріон на стадії прогенезу, викликаючи хромосомніаберації або мутації генів. Імовірність ушкодження чоловічих статевих клітин значно менше, ніж жіночих, тому що сперматогенез триває близько 64 днів, а овогенез починається ще внутрішньоутробно і може статися в будь-який час від статевого дозрівання до 50-55 років жінки.

Хромосомні аномалії особливо характерні для цитостатиків і антимітотичних препаратів, антибіотиків, які гальмують синтез білка (левоміцетин, тетрациклін, макроліди, аміноглікозиди). Доведено мутагенну дію фенобарбіталу, тріметропріма, дифеніну, гексамидина, групи морфіну.

ЛЗ, що застосовуються вагітною жінкою, можуть викликати 2 варіанти впливу на майбутню дитину: ембріотоксичну і тератогенну.

Ембріотоксична виникає в перші 3 тижні після запліднення і полягає в негативному впливі ліків на ембріон, що знаходиться в просвіті фаллопієвих труб або в порожнині матки (до імплантації). В результаті відбувається пошкодження і, як правило, загибель ембріона.

Тератогенну дію (від початку 4-го тижня, після імплантації в тіло матки) - проявляється у виникненні вад розвитку і каліцтв (від грец. Тератос - чудовисько).

За ризиком розвитку ембріотоксичної і тератогенної дії препарати підрозділяються на:

1) Ліки високого ризику, необхідність застосування яких вимагає переривання вагітності: цитостатики, антимікотичні і протипухлинні антибіотики, імунодепресанти, андрогени, діетілстільбестрол і гормональні протизаплідні засоби (прийом їх припиняють за 6 місяців до передбачуваної вагітності).

2) Ліки значного ризику, прийом яких особливо в перші 3-10 тижнів вагітності може стати причиною загибелі ембріона і (або) самовільного

викидня: антибіотики - аміноглікозиди, тетрацикліни, рифампіцин (дозволені пеніциліни, цефалоспорины, лінкоміцин); амінохіноліни, хінідин, протисудомні, антипаркінсонічні, стероїдні і НПЗЗ (дозволені парацетамол і малі дози аспірину), пероральні антидіабетичні препарати, нейролептики, етиловий спирт, антикоагулянти непрямої дії, антитиреоїдні препарати, мерказоліл, йодиди.

3) Ліки помірною ризику: саліцилати, антибактеріальні сульфаніламідні, антипротозойні, трициклічні антидепресанти, транквілізатори (мепротан, мепробамат), протитуберкульозні, сечогінні препарати.

Необхідно пам'ятати, що жодне ЛЗ (навіть місцевого застосування) не може вважатися на 100% безпечним для плода; плацентарний бар'єр пропускає більшість ЛЗ; тривалість дії ЛЗ у плода (і ПД) істотно більше, ніж у жінок, що пов'язано з низькою швидкістю їх інактивації та виведення.

**4. Алергічні реакції.** Алергічними називаються реакції, в основі яких лежить взаємодія антигену з антитілом. Більшість лікарських препаратів мають слабкі антигенні властивості, однак алергічні реакції виникають у відповідь на введення дуже багатьох препаратів. Їх розвиток пов'язують з наступними трьома механізмами: 1) препарат є хімічним гаптенем і зв'язується з білками з подальшим утворенням антитіл; 2) препарат змінює властивості білків деяких тканин, викликаючи аутоімунних реакцій; 3) препарат викликає продукцію антитіл, які перехресно реагують з білками тканин.

Для лікарської алергії не існує залежності між дозою і виразністю реакції. Нерідко мізерну кількість ЛЗ може викликати важкі, що загрожують життю алергічні реакції. У той же час у інших хворих використання високих доз препаратів може обумовлювати лише легкі алергічні ефекти. Ступінь вираженості алергічних реакцій визначається: властивостями ЛЗ, методом введення, індивідуальною реактивністю хворого, груповий або специфічною чутливістю до ЛЗ.

Лікарські алергії зазвичай поділяють на 4 типи.

Тип I (негайна алергія). Даний тип гіперчутливості пов'язаний із залученням до реакцію IgE-антитіл, дегрануляції оградних клітин і виділенням таких медіаторів, як гістамін, серотонін, лейкотрієни і ін. Проявляється це гострою кропив'янкою, судинним набряком, кон'юктивіту, бронхіальною астмою (бронхоспазмом), гемолітична анемія, анафілактичним шоком . Такі реакції можливі при застосуванні пеніцилінів, сульфаніламідів та ін.

Тип II. При цьому типі лікарської алергії IgG- і IgM-антитіла, активуючи систему комплементу, взаємодіють з тими, які циркулюють клітинами крові і викликають їх лізис. Так, хінідин може викликати тромбоцитопенічна пурпура, ряд препаратів (наприклад, анальгін) іноді є причиною розвитку агранулоцитозу.

Тип III. У розвиток даного типу лікарської алергії беруть участь IgG-, а також IgM- і IgE-антитіла (+ комплемент). Комплекс «антиген-антитіло-комплемента» взаємодіють з судинним ендотелієм і пошкоджує його. Виникає так звана сироваткова хвороба. Проявляється вона кропив'янкою, артралгією, лімфаденопатією, лихоманкою. Сироваткову хворобу можуть викликати пеніцилін, сульфаніламід, йодиди і інші препарати.

Тип IV. Реакція опосередковується через клітинні механізми імунітету, що включають сенсibilізовані Т-лімфоцити і макрофаги. Виникає при місцевому нанесенні речовини і проявляється контактним дерматитом.

**5. Лікарська залежність.** Характеризується психічним, фізичним станом, визначеними реакціями, які завжди включають нагальну потребу в постійному або періодично поновлюваному прийомі певних ЛЗ для того, щоб випробувати його дію на психіку, іноді, щоб уникнути неприємних симптомів, обумовлених припиненням їх прийому.

Під синдромом психічної залежності мається на увазі стан організму, що характеризується патологічною потребою в прийомі будь-якого психотропної речовини з тим, щоб уникнути порушень психіки чи дискомфорту, що виникають при припиненні прийому, але без явищ абстиненції.

Під синдромом фізичної залежності розуміється стан, характеризуються розвитком абстиненції при припиненні прийому ЛЗ або після введення його антагоністів. Це в першу чергу відноситься до ЛЗ, які мають наркотичний ефект.

**6. Синдром «відміни».** Виникає, як правило, при раптовому припиненні прийому ЛЗ. Наприклад, раптова відміна пропранололу може привести до гіпертонічного кризу, хінідину - до важких аритмій, антиангінальних засобів - до різкого посилення стенокардії, скасування антикоагулянтів - до розвитку тромбоемболічного синдрому.

**7. Синдром «обкрадання».** Суть його полягає в тому, що ЛЗ, покращуючи (або посилюючи) функцію окремого органу або його ділянок, тим самим погіршує діяльність суміжних систем і окремих ланок. Так, застосування сильних вазодилататорів призводить до посилення об'ємного кровотоку в ділянках, де добре дає собі раду судинна система. Це призводить до відтоку крові від регіонів, де судини склерозізовані і не реагують на вазодилатацію. Наприклад, застосування дігідропіридамола при вираженому коронарних атеросклерозі характеризується розвитком ішемії (ангінозного болю).

**8. Лікарська стійкість.** Нерідко зустрічається в лікарській практиці, хоча іноді буває важко провести межу між нею і низькою чутливістю до препарату. Її слід вважати ПД в тому випадку, коли відсутність ефекту від ЛЗ не долає збільшенням дози, або він проявляється при такій дозі, яка завжди викликає небажане ПД. У більшості випадків мова йде не про стійкість, а про зниження індивідуальної чутливості.

**9. Парамедикаментозні побічні дії.** Вони не пов'язані з дією самого активної речовини. Вони можуть бути обумовлені властивостями наповнювача, психогенними впливами (після знайомства з анотацією, заміни препарату відомих фірм, ціна препарату і т.д.).

## КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Клініко-фармакологічні ознаки розвитку ускладнень лікарської терапії обумовлені як станом організму, так і фармакологічними властивостями ліків. При патологічному стані організму істотно змінюється біотрансформація лікарських речовин, що обумовлює в ряді випадків виникнення різних ускладнень. При різних патологічних процесах різко порушується обмін, в тому числі інтенсивність біологічного окислення, внаслідок чого знижується функція нервової системи, порушуються адаптаційно-компенсаторні механізми, видільні властивості нирок, антитоксична функція печінки, моторно-секреторна активність кишок. Перераховані фактори можуть бути причиною посилення дії ліків, аж до виникнення токсичних ефектів, або збачення фармакодинаміки препаратів.

Важливе значення має порушення функції нирок, печінки, серцево-судинної системи, травного апарату, імунобіологічних властивостей організму.

У виникненні ускладнень медикаментозної терапії грають роль режим харчування, умови роботи, метеорологічні чинники. Певне значення в розвитку ПР / ПД мають лікарська форма, доза і концентрація препарату, шлях його введення в організм.

Можливі найрізноманітніші клінічні прояви побічної дії лікарських речовин. Найчастіше зустрічаються шкірні висипи, свербіж, лихоманка, нудота, блювота, запаморочення, головний біль, нейропсихічного розлади, включаючи галюцинації, сонливість, депресію і т.д.

Залежність патологічних змін від прийому ЛЗ може бути запідозрений, якщо препарат був призначений незадовго до їх появи. Зв'язок стає очевидною, якщо відміна препарату супроводжується зникненням побічних реакцій, а повторне його призначення призводить до їх рецидиву.

У ряді випадків встановити лікарську етіологію патологічного процесу нелегко, наприклад, при лікарському гепатиті і нефриті. Після відміни препарату симптоми цих захворювань зберігаються довгий час.

## **УРАЖЕННЯ ШКІРИ ТА ЇЇ ПРИДАТКІВ**

Ураження шкіри може розвиватися як при прямому зовнішньому контакті, так і системному застосуванні ліків. Висипання на шкірі можуть носити різноманітний характер. Можливі висипу типу кропив'янки, пурпури, вузлуватої еритеми, везикулезніе, бульозні, пустульозні. Більшість з них алергічного походження. Час виникнення також по-різному, як в перші години, так і на 8-10-й день лікування. В подальшому висипу безслідно зникають.

Важка форма мультиформної еритема (синдром Стівенса-Джонсона) з распросраненієм на слизові оболонки призводить до летального результату у 1/3 хворих. При токсичному бульозної некролізі епідермісу (синдром Лайєлла) летальність досягає 50%.

Гіперпігментація шкіри буває пов'язана з безпосереднім відкладенням в шкірі, наприклад срібла (аргіроз), каротину або збільшеним накопиченням меланіну (меланоз) під впливом фенотиазинів, цитостатиків, АКТГ. Коричневе забарвлення шкіри обличчя меланіном спостерігалось при багаторічному прийомі гормональних контрацептивів.

Під безпосереднім впливом цитостатиків через 1-2 тижні після початку лікування відзначається зменшення росту волосся або їх втрата (алопеція). Це пошкодження є незворотнім.

## **УРАЖЕННЯ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І МУСКУЛАТУРИ**

Атрофічні зміни сполучної тканини відбуваються під впливом глюкокортикостероїдів, погіршується заживання ран. Аналогічний ефект на рани надають цитостатики і в меншій мірі НПЗЗ.

Артралгії і артрити є побічною дією численних препаратів, швидше за все в результаті алергічних реакцій. Можливий подагричний артрит у схильних осіб, внаслідок затримки сечової кислоти під впливом салуретиків, етамбутолу

або посиленого її освіти при лікуванні цитостатиками з масивним руйнуванням клітин і їх ядер.

Кістки уражаються найчастіше у вигляді остеопорозу, остеомалаяції і рахіту. Остеомалаяція і рахіт пов'язані з порушенням обміну кальцію зі зменшенням мінералізації кісток під впливом протисудомних (фенітоїн, фенобарбітал), які, ймовірно, викликають розпад вітаміну D з гіпокальциемією, іглукокортикостероїдів, які гальмують всмоктування вітаміну D. Зрідка при хронічній інтоксикації алюмінієм, можливо в результаті прийомуантацидів, розвивається гіпофосфатемія.

Остеопороз характеризується зменшенням кісткової тканини в цілому, що виявляється рентгенологічно, іноді супроводжується болями і може призводити до спонтанних переломів. Він розвивається при тривалому застосуванні кортикостероїдів, зрідка при лікуванні гепарином.

М'язова слабкість може бути пов'язана з міопатією (пошкодженням м'язових клітин) або міастенією (порушенням передачі збудження в нервово-м'язових синапсах), а також нейропатією.

Міастенія може бути викликана не тільки периферійними миорелаксантами, але також антибіотиками (аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди), пеницилламином, хлорохіном, хінідином,  $\beta$ -адреноблокаторами, статинами. Аміноглікозиди можуть надавати курареподібну дію. Міопатії характеризуються хворобливим ураженням скелетної мускулатури, м'язовою слабкістю, іноді з судорожними посмикуваннями (клофібрат, вінкристин, літій,  $\beta$ -блокатори, симпатоміметичні засоби, гліукокортикоїди, хлорохін).

## **ГЕМАТОЛОГІЧНІ ПОРУШЕННЯ**

Зміни з боку крові відносять до числа найбільш поширених побічних реакцій лікарських речовин. Розвиток їх описано при застосуванні понад тисячу препаратів.

Гемолітична анемія. Лікарські речовини можуть викликати утворення антитіл, що реагують з антигенами еритроцитів. Гемолітична анемія зустрічається при використанні пеніциліну, цефалоспоринів, інсуліну, хлорпропаміду і деяких інших препаратів. Апластичну анемію викликають бутадіон і деякі інші НПЗЗ, левоміцетин, цитостатики, а також важкі метали, сполуки бензолу, хлорпропамід, колхіцин, стрептоміцин, сульфаніламід, толбутамід. У зв'язку з можливістю важкої реакції на амідопірин в ряді країн його застосування в якості анальгетичної кошти заборонено.

Агранулоцитоз. Найчастіше розвивається при використанні НПЗЗ, зокрема амидопірина. Крім, того, агранулоцитоз викликають каптоприл, цепорин, левоміцетин, хлортіазід, хлорпропамід, фуросемід, толбутамід та ін. Причинами агранулоцитозу можуть бути утворення антитіл або порушення ділення клітин в результаті зміни синтезу ДНК.

Тромбоцитопенія найчастіше викликається цитостатиками, а також багатьма іншими препаратами - ацетазоламідом, амидопирином, ампіциліном, цефалоспоринами, левоміцетином, хлорпропамідом, фуросемідом, метилдопою, естрогенами, пеніциліном, хінідином, стрептоміцином. Розвиток тромбоцитопенії може бути пов'язано з токсичною дією препаратів на мегакаріоцити в кістковому мозку або утворенням антитіл.

Тромбоз. Розвивається при прийомі протизапальних засобів, що містять естрогени і гестогени.

## **ШЛУНКОВО-КИШКОВІ ПОРУШЕННЯ**

Дуже багато препаратів викликають нудоту, блювоту, діарею і запор. Нерідко ці симптоми полегшує прийом препарату разом з їжею. Серйозне пошкодження слизової оболонки тонкої кишки можливо під впливом антагоністів фолієвої кислоти, зокрема метотрексату. Багато протизапальні засоби викликають гастрит, загострення виразки шлунка, виразка слизової



оболонки тонкої кишки і шлунково-кишккові кровотечі, хлорид калію - перфорацію тонкої кишки; діуретики, глюкокортикоїди, рифампіцин, протизаплідні засоби - загострення панкреатиту.

## УРАЖЕННЯ ПЕЧІНКИ

Лікарські ураження печінки є причиною 2% печінкових жовтяниць, але характеризуються великою ймовірністю несприятливих наслідків. Спектр препаратів, що викликають ураження печінки, в 1992 р налічував понад 800 найменувань.

Механізми пошкодження печінкової тканини різні: пряма токсична дія самих лікарських речовин (парацетамол, галотан) або їх метаболітів на гепатоцити з подальшим некрозом останніх, порушення обміну білірубину на всіх етапах його продукції з гема до екскреції в жовчні протоки (сульфаніламід, фенацетин, хінін) Крім того, виділяють ураження печінки, зумовлені ідіосинкразією до ЛЗ, які виникають спорадично під впливом будь-яких препаратів. В основі ідіосинкразії - токсичний вплив на печінку метаболітів лікарських речовин, що утворюються внаслідок якої-небудь метаболічної поломки.

Існує велика різноманітність клінічних і морфологічних варіантів лікарського пошкодження печінки - від незначного підвищення активності амінотрансфераз до гепатиту і цирозу. Описують такі форми лікарських уражень печінки:

Гострий гепатит: допамін, ізоніазид, галотан, кетоконазол, фенітоїн.

Жирова дистрофія: аміодарон, вальпроат, тетрациклін.

Хронічний гепатит: нітрофурани, метилдопа.

Некроз гепатоцитів: парацетамол, галотан.

Холестаз: статеві гормони, хлорпромазин, еритроміцин, нітрофурани, азатіоприн.

Діагностика лікарського ураження печінки може становити певні труднощі. Це пов'язано з відсутністю специфічних клінічних і морфологічних ознак, що вказують на лікарську етіологію ураження печінки, а також чіткої залежності доза-відповідь. Крім того, під впливом одного лікарського препарату можуть виникати різні клінічні та морфологічні варіанти ураження печінки.

## **УРАЖЕННЯ НИРОК**

Більшість препаратів та їх метаболітів виводяться з організму нирками, тому ймовірність ниркових ускладнень лікарської терапії досить висока.

Гломерулонефрит буває обумовлений гідралазином, бутадіоном, сульфаніламидами, особливо при тривалому їх застосуванні. Гострий каналцевий некроз розвивається під дією гентаміцину, стрептоміцину та інших аміноглікозидів. Одночасно нерідко виникає глухота. Аналогічні зміни ниркової тканини викликають цефалоспорини, особливо при одночасному застосуванні фуросеміду. Гострий інтерстиціальний нефрит, що супроводжується висипанням на шкірі, лихоманкою, болем у суглобах, може бути наслідком лікування сульфаніламидами, рифампіцином, бруфеном, бутадіоном, тіазидними діуретиками і ін. Виражені зміни інтерстиціальної тканини виявляють при анальгетичною нефропатії, яка протікає зазвичай з артеріальною гіпертонією. Камені в нирках і сечовивідних шляхах утворюються при тривалому прийомі препаратів, що містять кальцій, зокрема при лікуванні дуоденальної виразки. Кристалурия з виділенням великої кількості уратів може бути спровокована хіміотерапевтичних препаратів, що приводять до швидкого розпаду нуклеопротейдів, а також сульфаніламидами.

## **УРАЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ**

Виділяють кілька варіантів лікарських поразок легких: бронхіальна астма, альвеоліт, легенева еозинофілія, респіраторний дистрес-синдром. Бронхоспазм є однією з найбільш поширених алергічних реакцій на лікарські речовини (антибіотики, сульфаніламідні і т.д.). Бронхіальна астма може бути також обумовлена непереносимістю НПЗП, які порушують метаболізм арахідонової кислоти і підвищують утворення лейкотрієнів. Бронхоспастичний дію надають β-адреноблокатори, холіноміметики, симпатолітики.

Причиною альвеоліта можуть бути як підвищена чутливість до лікарських засобів (інсулін, АКТГ, хімотрипсин та ін.), Так і токсичну дію деяких з них на легеневу тканину (цитостатики, похідні нітрофурану, хлорпропамід, гангліоблокатори).

Фіброз плеври розвивається при проведенні променевої терапії або лікуванні пропранололом. Препарати різних груп можуть бути причиною пошкоджень судин легень з розвитком респіраторного дистрес-синдрому, рідше тромбоемболії, тромбозів, легеневої гіпертонії. Легеневий васкуліт зустрічається при лікуванні нітрофуранами, сульфаніламідними, пеніциліном, гідралазином і прокаїнамідом. Для нього характерна наявність системних проявів - ураження шкіри, суглобів, м'язів і т.д.

### **УРАЖЕННЯ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ**

Багато лікарські засоби надають побічну дію на серцево-судинну систему, викликаючи тахікардію або брадикардію, порушення ритму і провідності, зниження або підвищенням темпів АТ, порушення скоротливості міокарда. Побічні реакції бувають особливо вираженими при наявності серцево-судинних захворювань. Ризик їх виникнення може підвищуватися при комбінованому застосуванні лікарських засобів. Так, тiazидні діуретики і резерпін сприяють розвитку інтоксикації серцевими глікозидами. Симпатоміметики навіть в невеликих дозах надають аритмогенне дію, якщо їх призначають в поєднанні з деякими анестезуючими засобами.

Реакції гіперчутливості до лікарських речовин, порівняно рідко бувають причиною ураження серця, хоча описані випадки алергічного міокардиту, що розвинувся у відповідь на застосування пеніциліну, фенілбутазона, метилдопи і ін. Протипухлинні антибіотики, наприклад, доксорубіцин, викликають важке ураження міокарда, протягом якого схоже з таким при дилатаційноіюкардіоміопатії.

## **УРАЖЕННЯ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ**

Побічні дії ліків на нервову систему можуть бути пов'язані з їх безпосереднім токсичною дією або виникати в результаті інших розладів, наприклад гіпоглікемії при лікуванні антидіабетичними засобами або крововиливу в мозок при застосуванні антикоагулянтів.

Поразка периферичної нервової системи може проявлятися різними нейропатіями, а також у вигляді парастезій. Поразка починається поступово і протікає тривало. Залучаються переважно нерви кінцівок з двох сторін симетрично, але можуть брати участь також і черепно-мозкові нерви. Можуть бути больові відчуття, нерідко печіння, особливо в стопах, відчуття парастезії. Констатують зниження рефлексів і наростаючу слабкість в кінцівках (ізоніазид, вінкрисин, колхіцин і ін.). Поліневрити, що характеризуються руховими розладами, часто пов'язані з алергічними реакціями, близькими до сироваткової хвороби, виникають іноді при застосуванні інсуліну, а також таких препаратів, як пеніциламін, золото, стрептокіназа, інтерферон.

Порушення слуху при лікуванні аміноглікозидами пов'язано з пошкодженням вестибулярного нерва. Пошкодження серединного нерва може призводити до так званого синдрому карпального тунелю при лікуванні оральними контрацептивами в результаті набрякового набухання сполучної тканини в цій галузі.

Ураження центральної нервової системи може бути обумовлено

різноманітними ліками і часто носить характер функціональних порушень. Пригнічення ЦНС з синкопе і навіть розвитком коми може спостерігатися під впливом істотних доз різних нейротропних і психотропних засобів, а також різних гіпотензивних і антидіабетичних препаратів, що призводять до зниження вмісту цукру в крові.

Збудливу дію на центральну нервову систему іноді з розвитком судом можливо під впливом різних препаратів, наприклад аналептиків, деяких антибіотиків, похідних піразолону.

Екстрапірамідні моторні порушення в різному вигляді можуть бути пов'язані з ліками, наприклад, тремор може бути обумовлений метилксантинами, нейролептиками, антидепресивними засобами, антагоністами кальцію.

Токсичні енцефалопатії бувають пов'язані з різними препаратами і обставинами. При передозуванні саліцилатів виникають симптоми загальної слабкості, втоми, головний біль, розлади зору, дихання. Інтоксикація бромом супроводжується головними болями, втомою, аж до розвитку летаргії, розладами мови, атаксією, птозом. Добре відома печінкова енцефалопатія, яка може бути при важкому лікарському ураженні печінки. Синдром Рейя - важка енцефалопатія в поєднанні з пошкодженням печінки (жирова дистрофія). Цей синдром розвивається найчастіше у дітей в період вірусної інфекції та лікування саліцилатами. Він проявляється блювотою в результаті підвищеного внутрішньочерепного тиску, розладами свідомості, судомами, порушенням згортання крові, гіперамонемією. Летальність сягає понад 50%.

Головні болі часто виникають при прийомі різних ліків, в результаті судинних порушень і зміни внутрішньочерепного тиску. Можуть бути різні зміни психіки під впливом ліків у вигляді дратівливості, занепокоєння, психомоторного збудження, сонливості, почуття втоми, апатії. Так, емоційні порушення можуть бути пов'язані з лікуванням метилксантинами, нейролептиками, снодійними, бромидами, саліцилатами, індометацином,

глюкокортикоїдами, ізоніазидом. Лікарська залежність може виникати як під впливом опіатів, кокаїну, так і деяких седативних і снодійних засобів. Різкі коливання церебрального кровотоку при застосуванні деяких препаратів (наприклад, гіпотензивних засобів) можуть привести до інсульту або крововиливу в головний мозок.

## УРАЖЕННЯ ОЧЕЙ

Поразка очей під впливом ліків може стосуватися змін шкіри вік, кон'юнктиви, райдужної оболонки, кришталика, сітківки, зорового нерва, внутрішньоочного тиску, окорухових м'язів.

Зміна моторики очі може виражатися у вигляді птозу під впливом снодійних та заспокійливих, нейрорелаксантов, цитостатиків, симпатолітиків. Ністагм може бути пов'язаний з протиепілептичними, нейролептичними, снодійними засобами, препаратами золота, антималярійного препаратами, саліцилатами. Кон'юнктивіт і кератокон'юнктивіт в результаті алергічних реакцій виникають під впливом дуже багатьох ліків, частіше носить легкий і оборотний характер. Найбільш важке ураження кон'юнктиви спостерігають при синдромі Стівенса-Джонсона і при синдромі Лайєлла. При цьому іноді потрібно місцеве застосування глюкокортикоїдів. Порушення зору, пов'язані з катарактою, спостерігалися при лікуванні глюкокортикоїдами і АКТГ, алопуринолом. Розширення зіниці зі зміною внутрішньоочного тиску можуть викликати симпатоміметичні засоби, індометацин, хлорпропамід, протисудомні.

Токсична пошкодження сітківки з порушенням зору виникало при лікуванні сульфаніламидами, салуретиками, серцевими глікозидами. Неврит зорового нерва зі зменшенням нічного зору, погіршенням розрізнення кольорів в результаті демієлінізуючого поразки був пов'язаний з етамбутолом, ізоніазидом, хлорамфеніколом, хлорохіном, серцевими глікозидами.

Тромбоемболічні ураження судин сітківки з ішемією і атрофією сосочка виникали при застосуванні гормональних контрацептивів. Глаукома в результаті підвищення внутрішньоочного тиску може бути пов'язана з глюкокортикостероїдами.

## **ЗАСТЕРЕЖЕННЯ З БЕЗПЕКИ ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ**

### **(ОФІЦІЙНІ ДАНІ РЕГУЛЯТОРНИХ ОРГАНІВ)**

#### **Ацетомінофен (МНН - парацетамол)**

**Рекомендація припинити призначення та відпуск рецептурних лікарських засобів, що містять ацетомінофен у комбінації у дозі більше 325 мг**

**США.** Управління харчових продуктів та лікарських засобів (US FDA) рекомендувало спеціалістам-медикам припинити призначення та відпуск рецептурних комбінованих лікарських засобів, що містять більше 325 мг ацетомінофену у таблетці, капсулі чи іншій одиниці дози. Відсутні жодні дані для демонстрації того, що застосування більше 325 мг ацетомінофену в одиниці дози забезпечує додаткову користь, яка перевищує додаткові ризики, пов'язані з ушкодженням печінки. Крім того, обмеження кількості ацетомінофену в одиниці дози скоротить ризик серйозного ушкодження печінки від ненавмисного передозування ацетомінофену, яке може призвести до печінкової недостатності, трансплантації печінки та смерті.

Випадки серйозного ушкодження печінки при застосуванні ацетомінофену мали місце у пацієнтів, які:

- протягом 24 годин приймали більше призначеної дози лікарського засобу, що містить ацетомінофену;
- приймали одночасно понад одного лікарського засобу, що містить ацетомінофен;

або

- приймали алкоголь під час застосування лікарських засобів з ацетомінофеном.

US FDA також рекомендувало фармацевтам, що отримують рецепт на комбінований засіб, що містить більше 325 мг ацетомінофену в одиниці дози, зв'язуватися з лікарем для обговорення призначення лікарського засобу з меншою дозою ацетомінофену. За необхідності усе ще можливо призначати дозу з двох таблеток або двох капсул. У цьому разі сумарна дозі ацетомінофену буде дорівнювати 650 мг (кількість у двох одиницях дози по 325 мг). При визначенні індивідуальних дозувань лікарі завжди повинні враховувати кількість як ацетомінофену, так і наркотичних (опіоїдних) компонентів у комбінованому лікарському засобі, що відпускається за рецептом.

У січні 2011 р. US FDA звернулося з вимогою до виробників рецептурних комбінованих лікарських засобів, що містять ацетомінофен, обмежити кількість ацетомінофену до 325 мг у кожній таблетці чи капсулі до 14 січня 2014 р. US FDA вимагає цього заходу з метою захисту споживачів від ризику серйозного ушкодження печінки, що може бути результатом застосування надмірної кількості ацетомінофену. Ця категорія рецептурних лікарських засобів комбінує ацетомінофен з іншим інгредієнтом, призначеним для знеболювання (найчастіше наркотичного компоненту), та ці засоби звичайно призначаються споживачам при болях, таких як післяопераційний біль або біль після стоматологічних процедур. Ацетомінофен також широко застосовується як безрецептурний анальгетик та антипіретик та часто комбінується з іншими інгредієнтами, такими як компоненти від кашлю та застуди. US FDA розглядає безрецептурні лікарські засоби, що містять ацетомінофен, в межах іншого регуляторного заходу. Також повідомляється, що багато споживачів часто не усвідомлюють, що багато засобів (як рецептурних, так і без рецептурних) містять ацетомінофен, що спрощує його ненавмисне передозування.

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletters No. 1, 2011 щодо обмеження максимальної кількості до 325 мг на одиницю дозування; Попередження у



рамці висвітлює можливість розвитку серйозної печінкової недостатності у США).

**Посилання:** FDA Drug Safety Communication, US FDA 14 January 2014 ([www.fda.gov](http://www.fda.gov)).

**Нова настанова з лікування передозування парацетамолу за допомогою внутрішньовенного застосування ацетилцистеїну.**

**Великобританія.** Агентство з лікарських засобів та виробів медичного призначення (MHRA) оголосило про вихід нової спрощеної настанови для зняття передозування парацетамолу за допомогою внутрішньовенного застосування ацетилцистеїну:

- усім пацієнтам, у яких розрахований залежно від часу рівень парацетамолу в плазмі складає 100 і більше мг/л через 4 год. і 15 мг/л через 15 год. після прийому, слід прийняти ацетилцистеїн (Парволекс® або генерики) на підставі нової номограми лікування незалежно від факторів ризику розвитку гепатотоксичності;
- коли є сумніви щодо часу, який минув після застосування парацетамолу, менше години або більше, слід завжди без зволікання вводити ацетилцистеїн (не слід використовувати номограму);
- початкова доза ацетилцистеїну вводиться протягом 60 хв. для мінімізації ризику поширених дозозалежних побічних реакцій;
- гіперчутливість не є протипоказанням до лікування ацетилцистеїном.

Передозування парацетамолом може привести до ушкодження печінки, що може бути летальним. Ацетилцистеїн при в/в застосуванні є антидотом при передозуванні парацетамолу та ефективний на 100% для профілактики ураження печінки при введенні не пізніше 8 годин з моменту передозування. Після цього часу ефективність значно знижується, залишається дуже обмежене «вікно» для успішного попередження гепатотоксичності.

Раніше медичним спеціалістам, які проводили лікування при передозуванні парацетамолом, рекомендували оцінити фактори ризику розвитку гепатотоксичності, такі як хронічне вживання алкоголю, одночасне застосування інших лікарських засобів та недостатнє споживання калорій. Аналіз, проведений Комісією з лікарських засобів для застосування у людини (СНМР), продемонстрував, що доказова база факторів ризику гепатотоксичності недостатня.

У минулому також була значна кількість повідомлень про помилки при застосуванні ацетилцистеїну (для в/в введення). Основним чинником, що сприяв цьому була складна схема дозування ацетилцистеїну для в/в введення, тому СНМР рекомендувала таблицю дозування у дорослих та дітей залежно від ваги з метою усунення необхідності розрахунку дози.

Більшість поширених дозозалежних побічних реакцій розвивається в першу годину початкової інфузії ацетилцистеїну. Є достатня доказова база ефективності подовження початкової інфузії з 15 до 60 хвилин для скорочення частоти побічних реакцій.

На сьогодні відсутні будь-які особливі протипоказання до застосування ацетилцистеїну при лікуванні передозування парацетамолу, включно з відомою гіперчутливістю до будь-якого з інгредієнтів препарату. Навіть, якщо у пацієнта в анамнезі раніше була реакція на в/в застосування ацетилцистеїну, користь ацетилцистеїну у даному випадку переважають ризики. Будь-які реакції гіперчутливості, пов'язані із застосуванням ацетилцистеїну, скоріше за все анафілактоїдні за характером, тобто, вони не імунологічно опосередковані, а тому не можуть розвинутиися при повторному впливу препарату.

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletters No. 4, 2010 щодо ризику випадкового передозування у Великобританії, № 1, 2011 для обмеження дозування та потенціального ризику печінкової недостатності тяжкого ступеню у США та № 4, 2011 щодо ризику випадкового передозування у дітей в Новій Зеландії та Великобританії.)

З діючою речовиною парацетамол в Україні зареєстровано препарати:  
ПАРАЦЕТАМОЛ, ІФІМОЛ, ПАРАМАКС, ЕФЕРАЛГАН, ІНФУЛГАН,  
ПЕРФАЛГАН, ПАНАДОЛ® ЕДВАНС, МІЛІСТАН, ПІАРОН, РАПІДОЛ®,  
ПАРАЛЕН® 500, ЦЕФЕКОН® Д, БЕРЕШ® ФЕБРИЛІН, ПАЙРЕМОЛ,  
МІЛІСТАН ДИТЯЧИЙ, РОДАПАП DC 90 HSP, ПАРАЛЕН® БЕЙБІ,  
ГРИППОСТАД® ГАРЯЧИЙ НАПІЙ.

*Посилання: Drug Safety Update, September 2012, Volume 6, issue 2,  
A1 MHRA, (www.mhra.gov.uk).*

### **Прасугрель**

**Зв'язок з підвищеним ризиком кровотечі у пацієнтів, що лікуються у  
стаціонарі з приводу певних типів серцевих нападів**

**Канада (1).** Компанія *EliLillyCanadaInc.* у співпраці з організацією *HealthCanada* повідомила спеціалістам-медикам важливу інформацію щодо безпеки прасугрелю гідрохлориду (Еффінт®), антитромбоцитарним засобом, що показаний для профілактики атеротромботичних явищ у пацієнтів з гострими коронарними синдромами. Ця інформація стосується показання, що відноситься до нестабільної стенокардії (НС) або інфаркту міокарда без підйому ST сегменту.

У пацієнтів з НС або інфарктом міокарду без підйому ST сегменту, коли коронарна ангиографія проводиться протягом 48 годин після надходження до стаціонару, як правило, слід надавати ударну дозу прасугрелю гідрохлориду під час чресшкірного коронарного втручання (ЧКВ) з метою мінімізації ризику кровотечі.

Також, як правило, рекомендується вводити пацієнтам з НС або інфарктом міокарду без підйому ST сегменту ударну дозу прасугрелю гідрохлориду (60 мг) під час ЧКВ, а після підтримуючу дозу (10 мг).

**Великобританія (2).** Агентство з лікарських засобів та виробів медичного призначення (MHRA) поінформувало спеціалістів-медиків, що

- Прасугрель схвалений як разова ударна доза 60 мг (після якої протягом 1 року слід вводити підтримуючу дозу); це залишається без змін;
- пацієнтам із нестабільною стенокардією або з інфарктом міокарда без підйому ST сегменту, яким протягом 48 годин після надходження до стаціонару проводилась коронарна ангіографія, слід призначати ударну дозу 60 мг тільки під час ЧКВ для мінімізації ризику кровотечі;
- необхідно пам'ятати, що скорочену підтримуючу дозу (5 мг 1 раз на добу, щоденно) слід застосовувати (рекомендовано до 1 року), якщо пацієнти 75 років та старше, або їхня вага становить менше 60 кг.

Прасугрель належить до тієнопіридинів, він інгібує активацію тромбоцитів. Прасугрель показаний в комбінації з аспірином для профілактики атеротромботичних явищ у пацієнтів з гострим коронарним синдромом, яким проводять первинне або пізнє ЧКВ.

***Посилання:***

(1) Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 17 January 2013 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

(2) Drug Safety Update, January 2013, Volume 7, issue 6, A1 MHRA, ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).

**Ритуксимаб**

**Скринінг на вірус гепатиту В до початку лікування**

**Великобританія.** Регуляторне агентство з лікарських засобів та медичних продуктів (MHRA) рекомендує проводити скринінг на вірус гепатиту В всіх пацієнтів (не лише тих, що знаходяться в групі ризику зараження цією інфекцією) до початку лікування за всіма показаннями. Пацієнта з позитивними результатами серологічного дослідження на вірус гепатиту В необхідно направити до спеціаліста з захворювань печінки до початку лікування ритуксимабом. Під час лікування необхідно проводити моніторинг цих

пацієнтів та проводити профілактику реактивації вірусу. Спеціалістам-медикам рекомендують не проводити лікування ритуксимабом у пацієнтів з активним гепатитом В.

Ритуксимаб (МабТера®) є лікуванням для дорослих з неходжкінською лімфомою; хронічним лімфолейкозом; ревматоїдним артритом; або грануломатозом з ангіопітією та мікроскопічною ангіопатією.

Останній огляд усіх наявних даних продемонстрував, що вживання ритуксимабу було пов'язане з реактивацією вірусу гепатиту В при показанні рак та ревматоїдний артрит.

(Див. Інформаційний бюлетень щодо лікарських засобів ВООЗ №5, 2013р. щодо рецидиву вірусу гепатиту В у пацієнтів та оновленої інформації щодо скринінгу, а також управління в Канаді, та №6, 2013р. щодо нового попередження, рекомендацій щодо зниження ризику реактивації вірусу гепатиту В в США)

***Посилання:***

Інформація про безпеку препаратів, що оновлюється, грудень 2013р., том 7, випуск 5, А1 МНРА, ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).

## **Дулоксетин**

### **Серотониновий синдром**

**Австралія.** Агентство з контролю медичної продукції (TGA) повідомило спеціалістам-медикам, що у той час, як серотоніновий синдром найчастіше розвивається, коли серотонінергічні лікарські засоби застосовуються у комбінації, він також може бути викликаний одним лікарським засобом. TGA отримало 21 повідомлення про серотоніновий синдром, при якому єдиним підозрюваним лікарським засобом був дулоксетин (Цимбальта® та генерики).

Дулоксетин є інгібітором зворотнього захвату серотоніну та норадреналіну, що показаний для лікування глибокої депресії, генералізованих тривожних розладів та периферичного невропатичного болю при діабеті.

Серотоніновий синдром є відомим ризиком, що пов'язаний з лікуванням дулоксетином, він також перераховується у розділі попереджень в інформації про продукт.

Серотоніновий синдром характеризується:

- зміненим психічним станом, напр., сплутаністю свідомості та ажіотацією;
- дисфункцією автономної системи, напр., тахікардією та потінням;
- активізацією нейром'язової системи, напр., гіперфлексією, тремором.

Дулоксетин слід застосовувати обережно з іншими серотонінергічними лікарськими засобами, протипоказано одночасне лікування інгібіторами моноаміноксидази (ІМАО), включаючи моклобемід. Дулоксетин не слід застосовувати протягом 14 днів після припинення лікування ІМАО та перед тим, як починати лікування ІМАО, слід зачекати принаймні 5 днів після припинення застосування дулоксетину. Подібним чином, оскільки дулоксетин метаболізується як СYP1A2 та СYP2D6, його не слід застосовувати у комбінації з сильнодіючими інгібіторами СYP1A2 (такими як флувоксамін). Лікування дулоксетином слід припинити при визначенні ознак або симптомів серотонінового синдрому. Дулоксетин також не слід застосовувати у пацієнтів з печінковою недостатністю, та у пацієнтів з термінальною стадією хвороби нирок (кліренс креатину <30 мл/мін) рекомендується застосування більш низької дози.

**Посилання:** Medicines Safety Update Vol 4, No. 6, December 2013 ([www.tga.gov.au](http://www.tga.gov.au)).

## **Дабігатран**

### **Ризики у порівнянні з варфарином**

**США.** Управління з продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) нещодавно завершило нове дослідження порівняння пацієнтів, що приймають дабігатран (Прадакса®) з тими, які приймають варфарин, щодо ризику утворення ішемічного або тромботичного інсульту, крововиливу в мозок, значної ШК кровотечі, інфаркту міокарда та смерті. Нове дослідження включало інформацію про більш ніж 134.000 пацієнтів 65 років або старших та показало, що серед нових споживачів препаратів, що розріджують кров, дабігатран пов'язували з низьким ризиком виникнення тромботичних інсультів, крововиливів в мозок та смерті у порівнянні з варфарином. Дослідження також виявило підвищений ризик сильної ШК кровотечі при застосуванні дабігатрана у порівнянні з варфарином. Ризик виникнення інфаркту міокарда був подібний при застосуванні обох препаратів.

Важливо, нове дослідження ґрунтується на більшій та старшій популяції пацієнтів у порівнянні з тими, що використовувалися у попередньому огляді FDA пост-маркетингових даних, та застосовувався більш складний аналітичний метод для збору та аналізу явищ, що представляють інтерес. Результати цього дослідження, за виключенням інфаркту міокарда, сумісні з результатами клінічного дослідження, надавалися для схвалення дабігатрана. В результаті цих останніх даних FDA все ще вважає, що дабігатран має сприятливий профіль користі ризику, та не внесло зміни в поточну версію листка-вкладиша або рекомендації до застосування.

Пацієнти не повинні припиняти приймати дабігатран (або варфарин) без попередньої консультації зі спеціалістом-медиком. Припинення використання препаратів, що розріджують кров, таких як, дабігатран та варфарин, може підвищити ризик виникнення інсульту та призвести до постійної недієздатності та смерті. Спеціалісти-медики, які призначають дабігатран, повинні продовжувати дотримуватися рекомендацій щодо дозування у листку-вкладиші препарату.

**Посилання:** Повідомлення з безпеки FDA, США FDA, 13 травня 2014р. (www.fda.gov).

### **Підтверджено позитивне співвідношення користі-ризик. Зміни до інформації про лікарський засіб**

**Європа.** Європейське медичне агентство (EMA) рекомендувало оновити інформацію про лікарський засіб дабігатрану етексилат (Pradox®) з метою надання лікарям та хворим чіткіших інструкцій для зниження та управління ризиком розвитку кровотечі при застосуванні антикоагулянтів.

На підставі наявної інформації з безпеки, СНМР дійшов висновку, що користь від застосування дабігатрану етексилату продовжує переважати над ризиками, пов'язаними з його застосуванням, та він залишається важливою альтернативою іншим кроворозріджуючим засобам. Проте необхідно оновити рекомендації для лікарів та пацієнтів для належного застосування цього препарату. Ці рекомендації включають особливі вказівки щодо того, коли лікарський засіб не можна застосовувати, а також рекомендації щодо лікування хворих та усунення антикоагуляційного ефекту лікарського засобу у разі виникнення кровотечі.

EMA нагадує хворим, які застосовують дабігатрану етексилат або будь-який інший антикоагулянт, пам'ятати, що вони піддаються високому ризику розвитку кровотечі. Якщо під час лікування вони впадуть або поранять себе, особливо голову, вони повинні негайно звернутися за медичною допомогою.

В Україні зареєстровано препарат Прадакса® здіючою речовиною дабігатрану етексилат.

(Див. WHOPharmaceuticalsNewsletterNo. 1, 2012 щодо аналізу безпеки постмаркетингових повідомлень про серйозні випадки кровотеч у США, Австралії та Новій Зеландії; ризик серйозних кровотеч, необхідність дослідження функції нирок у Великій Британії та № 3, 2012 щодо перегляду інформації про лікарський засіб за результатами оцінки функції нирок та



застосування у хворих з тяжкою формою вади серцевого клапана або із штучним клапаном серця у Канаді та Саудівській Аравії.)

*Посилання: Pressrelease, EMA, 25 May 2012 (www.ema.europa.eu).*

## **Орлістат**

### **Взаємодія з антиретровірусними препаратами для лікування ВІЛ**

**Великобританія.** Регуляторне агентство з лікарських засобів та медичних продуктів (MHRA) повідомило, що орлістат може теоретично знижувати абсорбцію антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ. Це може бути внаслідок утримання ліпофільних препаратів в шлунково-кишковому тракті або скороченого часу транзиту через шлунково-кишковий тракт. Ця взаємодія може негативно вплинути на ефективність антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ. Були отримані повідомлення про підозрювану взаємодію між орлістатом та ефавірензом та між орлістатом та лопінавіром. Проте механізм теоретичної взаємодії, що описаний вище може також застосовуватися до інших антиретровірусних препаратів.

Спеціалістам-медикам рекомендують починати лікування орлістатом лише після уважного розгляду можливого впливу на ефективність антиретровірусних препаратів для лікування ВІЛ. Фармацевти повинні рекомендувати людям, які приймають препарати для лікування ВІЛ, проконсультуватися зі своїм лікарем до застосування нерепетурного орлістата по 60мг.

Орлістат є дієвим, спеціальним тривалої дії інгібітором шлунково-кишкових ліпаз, який знижує кількість жирів, що абсорбуються з продуктів харчування. Орлістат призначений для втрати ваги в комбінації з низькокалорійною дієтою з низьким вмістом жирів. Він наявний в капсулах по 120мг під торговою назвою Ксенікал® та в капсулах по 60мг під торговою назвою Аллі™. Ксенікал продається за рецептом, в той час як Аллі™ продається без рецепта під контролем фармацевта.

## ***Посилання***

Інформація про безпеку препаратів, що оновлюється, березень 2014р., том 7, випуск 8, A1 MHRA,([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).

## **Піоглітазону гідрохлорид**

### **Потенційний зв'язок з розвитком раку сечового міхура**

**Канада.** Компанія "Takeda Canada Inc." за співпраці з МОЗ Канади проінформувала медичних спеціалістів про потенційний ризик розвитку раку сечового міхура у осіб, які застосовують піоглітазону гідрохлорид (Актос®). МОЗ Канади нещодавно завершило оцінку безпеки застосування піоглітазону і оновило монографію цього ЛЗ, включивши наступне:

- результати нових досліджень вказують наявність підвищеного ризику розвитку раку сечового міхура у пацієнтів, які застосовують ЛЗ, що містять піоглітазон;
- піоглітазону гідрохлорид протипоказаний пацієнтам з раком сечового міхура в анамнезі чи з макроскопічною гематурією нез'ясованого походження;
- будь-яка макроскопічна гематурія повинна бути вивчена до початку лікування піоглітазоном;
- до початку лікування піоглітазоном слід оцінити фактори ризику розвитку сечового міхура (вік, куріння, рак сечового міхура в сімейному анамнезі, вплив хімічних речовин на робочому місці, деякі засоби для лікування раку та променева терапія).

Пацієнтам, яким призначений піоглітазон, слід порекомендувати звернутися за медичною допомогою, якщо під час лікування розвинулася макроскопічна гематурія або інші симптоми, такі як дизурія чи нетримання сечі, оскільки вони можуть бути симптомами раку сечового міхура.

В Україні зареєстровані препарати Глютазон®, Піоглар, Дропіа-Сановель, Піоз, Піоглітазону Гідрохлорид

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletter № 5, 2010 щодо проведеного аналізу безпеки у зв'язку з потенційним підвищенням ризику розвитку раку сечового міхура в США, № 4, 2011 щодо призупинення (? Дозволу на продаж - прим. В оригіналі відсутня) у Франції і дослідженні, характеризує ризик, в ЄС, а також повідомлення з бази даних ICSR (індивідуальних реєстраційних форм з безпеки) і № 6, 2011 щодо підвищеного ризику розвитку раку сечового міхура в Австралії).

Посилання: Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 16 April, 2012 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

### **Фінастерид і дутастерид**

Категорія: 01.06.12 Застереження з безпеки

#### **Ризик розвитку високого ступеню злоякісності раку передміхурової залози**

**Канада.** Міністерство охорони здоров'я Канади проінформувало медичних та фармацевтичних спеціалістів і громадськість про те, що застосування фінастериду (Проскар®, Пропеція® та їх генеричні еквіваленти) та дутастериду (Аводарту®, Джалін® (комбінований лікарський засіб, що містить дутастерид і тамсулозин) може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку високого ступеню злоякісності раку передміхурової залози – агресивний тип раку передміхурової залози, який росте і метастазується швидше, ніж при менш злоякісних пухлинах. Цей тип раку дуже рідкісний, і підвищений ризик, що спостерігається при застосуванні ЛЗ, що містять фінастерид та дутастерид, як і раніше вважається дуже невисоким.

Фінастерид і дутастерид призначені тільки для застосування у чоловіків. Проскар®, Аводарту® і Джалін® застосовуються для лікування доброякісної гіперплазії простати (ДГП). ДГП доволі поширене захворювання у чоловіків

старше 40 років. Пропеція® застосовується для лікування облісіння у чоловіків.

Нова інформація з безпеки ґрунтується на двох масштабних міжнародних клінічних дослідженнях: дослідження запобіжних заходів розвитку раку простати (PCPT) і дослідження зниження розвитку раку простати при застосуванні дутастериду (REDUCE). Результати цих досліджень показали, що тривале застосування (протягом 4 років) фінастериду (5 мг) і дутастериду у чоловіків 50 років і старше пов'язане хоч і з невеликим, але статистично значущим підвищенням ризику розвитку високого ступеню злоякісності раку простати.

Метою цих клінічних досліджень було надання доказів на підтримку нового показання до застосування фінастериду і дутастериду: профілактика розвитку раку передміхурової залози. Обидва дослідження продемонстрували, що можлива користь від застосування цих ЛЗ у профілактиці менш злоякісного раку простати незначна порівняно з ризиком розвитку високозлоякісного раку простати.

Лікарі перед призначенням фінастериду та дутастериду повинні ретельно оцінити стан пацієнтів з метою виключення інших урологічних захворювань, включно з раком передміхурової залози, оскільки симптоми ДГП і раку простати подібні.

В Україні зареєстровано препарати Фінастерид Оріон, Фінастерид, Проскар®, Аденостерид-Здоров'я, Простан, Пенестер®, Фіністер – лікарські засоби, що містять Фінастерид, та Аводарт – лікарський засіб, що містить дутастерид.

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletter № 4 щодо підвищеного ризику розвитку раку простати в США).

Посилання: Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 19 March 2012 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

## Домперидон

### **Зв'язок з серйозними вентрикулярними аритміями і раптовою смертю, викликаною проблемами з серцем**

**Канада.** Виробники домперидону при співпраці з організацією «Здоров'я Канади» поінформували спеціалістів-медиків про те, що прийом домперидону слід починати з найнижчої (наскільки можливо) дози у дорослих, включаючи пацієнтів з хворобою Паркінсона, тому, що застосування домперидону може бути пов'язане з підвищеним ризиком розвитку серйозних вентрикулярних аритмій або раптовою смертю через проблеми з серцем, зокрема, у пацієнтів, що приймають добові дози вище 30 мг, і у пацієнтів старше 60 років.

Крім того, слід дотримуватися обережності при застосуванні домперидону одночасно з іншими інгібіторами СYP3A4, що можуть підвищити рівні домперидону в плазмі. Пацієнтам слід порекомендувати припинити прийом домперидону і негайно звернутися за консультацією до лікаря, якщо у них розвинулися такі ознаки або симптоми порушення ЧСС або ритму серця при застосуванні домперидону як запаморочення, тріпотіння-мерехтіння шлуночків, непритомність або судоми.

В Україні зареєстровано лікарські засоби, що містять діючу речовину домперидон – Домперидон Сандоз, Периліум, Домперидон-Стома, Домрид® SR, Перідоніум, Домрид, Мотиліум, Перидон, Апо-домперидон, Мотинорм, Домрид, Наусиліум, Моторикс, Гастропом –Апо, Брюліум Лінгватабс, Мотинол, Моторикум, Мотиліум® Лінгвальний.

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletters № 2, 2007 щодо порушень ЧСС і ритму серця).

**Посилання:** Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 7 March 2012 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca)).

### **Серйозні шлуночкові екстрасистолії та раптова серцева смерть**

**Австралія.** Агенція з контролю медичної продукції (TGA) нагадує

медичним спеціалістам, що лікування домперидоном (Мотиліум®) дорослих слід починати з найнижчої терапевтичної дози. Результати нещодавно завершених епідеміологічних досліджень вказують на те, що застосування домперидону може бути пов'язано з ризиком розвитку серйозних шлуночкових екстрасистолій або раптової серцевої смерті, особливо у пацієнтів, які застосовують домперидон у добових дозах вище 30 мг, та у дорослих, старших 60 років.

Пацієнти, які приймають домперидон, при виникненні у них ознак чи симптомів порушення ЧСС або ритму, сильного серцебиття, запаморочення, втрати свідомості або судом повинні припинити застосування домперидону та негайно звернутися за медичною допомогою.

Медичні спеціалісти повинні пам'ятати, що:

- Домперидон протипоказаний для одночасного застосування з кетаконазолом, еритроміцином та іншими інгібіторами СYP3A4, що подовжують QT інтервал, такими як флуконазол, вориконазол, кларитроміцин та аміодарон.

- Домперидон слід застосовувати з обережністю та у найнижчих ефективних дозах у пацієнтів з групи ризику:

- з наявною пролонгацією інтервалів серцевої провідності (зокрема QTінтервалу);

- застосовують інгібітори СYP3A4, що можуть підвищити рівні домперидону у плазмі, такі як ітраконазол, ампренавір, атазанавір, фозампренавір, індинавір, нелфінавір, ритонавір, саквінавір, ділтіазем, верапаміл та апрепітант;

- зі значними порушеннями електролітного балансу в анамнезі (напр., гіпокаліємія, гіпомагніємія);

- з серцевими захворюваннями в анамнезі, такими як застійна серцева недостатність.

При необхідності дозу домперидону можна обережно підвищувати.

Очікувана користь від застосування вищої дози має переважати потенційні ризики. Максимальна доза домперидону становить 80 мг.

Домперидон не слід застосовувати у дітей.

Зміни, що були внесені до інструкції до медичного застосування домперидону, включають нові рекомендації щодо дозування та способу застосування, а також інформацію про ризик розвитку серйозної шлуночкової екстрасистолії та раптової серцевої смерті.

В Україні зареєстровано препарати, що містять вищевказану діючу речовину: АПО-ДОМПЕРИДОН, ДОМПЕРИДОН, ОМЕЗ Д®, ДОМПЕРИДОН-СТОМА, ДОМПЕРИДОНУ МАЛЕАТ, ДОМІДОН®, МОТОРИКС, МОТИНОЛ, ДОМРИД® SR, ДОМРИД®, МОТИНОРМ, НАУСИЛУМ, МОТОРИКУМ, ГАСТРОПОМ-АПО, БРЮЛУМ ЛІНГВАТАБС

(Див. WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 2, 2012 та No. 2, 2007 щодо зв'язку з серйозними шлуночковими екстрасистолями та раптовою серцевою смертю у Канаді).

**Посилання:** Medicines Safety Update Vol 3, No.6, December 2012 ([www.tga.gov.au](http://www.tga.gov.au)).

### **Рофлумістат**

**Ризик суїцидальної поведінки – уникати застосування у пацієнтів з психіатричними розладами в анамнезі і припинити лікування, якщо з'явилися нові чи посилилися психіатричні розлади**

**Великобританія.** Агентство з лікарських засобів та виробів медичного призначення (MHRA) повідомляє, що згідно даних клінічного дослідження та постмаркетингових даних, застосування рофлуміласту (Daxas®) асоціюється з підвищеним ризиком психіатричних розладів: рідкісні випадки суїцидальних думок і поведінки, включно із завершеним самогубством (1-10 на 10 тис. пацієнтів). А тому препарат не рекомендується призначати пацієнтам з депресією, асоційованою з суїцидальними ідеями чи поведінкою в анамнезі.

Пацієнти та опікуни повинні повідомляти лікуючих лікарів про будь-які зміни поведінки чи настрою, особливо про суїцидальні думки чи самопошкодження. Застосування рофлуміласту слід припинити при виявленні нових або посиленні психіатричних симптомів чи суїцидальної поведінки.

Якщо у пацієнтів спостерігалися психіатричні симптоми або, якщо планується одночасне застосування інших ліків, що можуть викликати психіатричні розлади, лікування рофлуміластом слід розпочинати або продовжувати тільки після ретельної оцінки користі та ризиків.

**Посилання:** Drug Safety, January 2013, Volume 6, issue 6, S2 MHRA, ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk)).



## ГЛОСАРІЙ

**1. Відсутність ефективності лікарського засобу** – відсутність сприятливої лікувальної дії препарату на перебіг і тривалість захворювання.

**2. Виробник лікарського засобу** – юридична особа, яка здійснює хоча б один з етапів виробництва лікарського засобу, включаючи пакування.

**3. Дослідження з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування** – фармакоепідеміологічне або клінічне дослідження, що проводиться виробником/власником реєстраційного посвідчення (або його уповноваженим представником) відповідно до умов видачі реєстраційного посвідчення з метою ідентифікації або кількісної оцінки щодо безпеки зареєстрованого лікарського засобу.

**3.1. Фармакоепідеміологічне дослідження** – дослідження ефективності та/або безпеки медичного застосування лікарського засобу, яке спрямоване на виявлення або підтвердження його клінічних, токсикологічних, фармакодинамічних та/або фармакокінетичних властивостей, притаманних йому побічних реакцій та взаємодії з іншими лікарськими засобами, яке може проводитись як неінтервенційне дослідження.

**3.2. Неінтервенційне дослідження** – дослідження, у якому лікарські засоби призначаються звичайним способом відповідно до умов, зазначених у реєстраційному досьє. Залучення пацієнта в групу з визначеним методом лікування в протоколі дослідження заздалегідь не передбачено, а призначення лікарського засобу диктується сучасною практикою та не залежить від рішення включити пацієнта у випробування. Не застосовують додаткових діагностичних або моніторингових процедур щодо пацієнтів, а для аналізу зібраних даних використовують епідеміологічні методи.

**3.2.1. Дослідження “випадок-контроль”** – вид фармакоепідеміологічного дослідження, яке проводиться на двох групах

пацієнтів, в однієї з яких присутні конкретні ятрогенні захворювання чи побічні реакції, а в другій – немає подібних захворювань чи побічних реакцій, з метою виявлення кумулятивних ефектів при тривалому застосуванні лікарських засобів та серйозних побічних реакцій.

**3.2.2. Когортне дослідження** – вид фармакоепідеміологічного дослідження при проведенні якого протягом певного часу ведеться спостереження за двома підібраними великими групами хворих, одна з яких отримує досліджуваний препарат, а друга – його не отримує, з метою виявлення побічних реакцій.

**3.3. Клінічне дослідження** – будь-яке дослідження за участю людини як досліджуваного, призначене для виявлення або підтвердження клінічних, фармакологічних та/або інших фармакодинамічних ефектів одного або декількох досліджуваних лікарських засобів, та/або виявлення побічних реакцій на один або декілька досліджуваних лікарських засобів, та/або для вивчення всмоктування, розподілу, метаболізму та виведення одного або кількох лікарських засобів з метою підтвердження його (їх) безпечності та/або ефективності.

**4. Досліджуваний** – пацієнт, який бере участь у клінічному дослідженні або у складі групи, якій призначають досліджуваний лікарський засіб, або у складі групи, якій призначають препарат порівняння.

**5. Досліджуваний лікарський засіб** – лікарська форма активної субстанції або плацебо, що визначається або використовується для порівняння у клінічних випробуваннях чи для отримання додаткової інформації про зареєстровану форму лікарського засобу.

**6. Дослідник** – лікар, який має відповідну наукову підготовку та досвід лікування пацієнтів. Дослідник несе відповідальність за проведення клінічного випробування чи дослідження з безпеки лікарського засобу у лікувально - профілактичному закладі. Якщо дослідження в одному лікувально-профілактичному закладі проводиться групою осіб, то дослідником є керівник

дослідницької групи, який може називатися також відповідальним дослідником.

**7. Заявник/власник реєстраційного посвідчення** – юридична або фізична особа, яка несе відповідальність за ефективність, якість та безпеку лікарського засобу в порядку, визначеному чинним законодавством.

**8. Звіт про випадки побічних реакцій при медичному застосуванні лікарських засобів у лікувально-профілактичних закладах (за формою, наведеною у додатку 3)** – щорічний звіт про всі випадки побічних реакцій лікарських засобів складають та подають усі лікувально-профілактичні заклади охорони здоров'я незалежно від підпорядкування та форм власності: Автономної Республіки Крим, областей, міст Києва та Севастополя.

**9. Звіт про дослідження з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування** – надані в письмовій формі результати дослідження з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування, та їх аналіз.

**10. Інформація, яка ідентифікує випадок побічної реакції лікарського засобу** – відомості про джерело отримання інформації, підозрюваний лікарський засіб, хворого, опис побічної реакції.

**11. Карта-повідомлення про побічну реакцію чи відсутність ефективності лікарського засобу при медичному застосуванні (за формою, наведеною у додатку 1)** – форма, за якою лікарі всіх закладів охорони здоров'я незалежно від підпорядкування та форм власності повідомляють про будь-які випадки побічних реакцій лікарських засобів.

**12. Мета – аналіз** – метод отримання інформації про побічні реакції лікарських засобів, у якому використовується статистичний аналіз для інтеграції даних декількох незалежних досліджень з метою моніторингу лікарських засобів і побічних реакцій, зокрема тих, які виникають через тривалий період часу. При цьому враховуються всі медичні записи про хворого, зроблені протягом усього його життя з різних джерел інформації (лікарні, де він

лікувався, пологового будинку, виписані рецепти тощо), що є підґрунтям для створення досьє пацієнта та наступного аналізу.

**13. Міжнародна дата народження лікарського засобу** – дата видачі заявнику першої ліцензії на продаж лікарського засобу у будь-якій країні світу.

**14. Моніторинг рецептів** – метод отримання інформації про побічні реакції лікарських засобів, оснований на обліку призначень препарату, коли за встановлений період часу визначається кількість зареєстрованих побічних реакцій і кількість хворих, які застосовували препарат, що дозволяє виявити взаємозв'язок між побічною реакцією і застосуванням лікарського засобу за допомогою обліку виписаних рецептів.

**15. Моніторинг стаціонару(ів)** - метод отримання інформації про побічні реакції лікарських засобів, який дозволяє визначити частоту побічних реакцій та виявити особливості взаємодії лікарських засобів у хворих одного чи декількох стаціонарів, коли протягом певного періоду часу під контролем знаходяться усі хворі стаціонару(ів), враховуються всі лікарські засоби, які призначаються, і усі підозрювані побічні реакції, які виникають.

**16. Непередбачена побічна реакція** – побічна реакція, характер або тяжкість якої не узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (наприклад, з брошурою дослідника для незареєстрованого лікарського засобу або з листком-вкладишем/інструкцією для медичного застосування зареєстрованого лікарського засобу).

**17. Передбачена побічна реакція** – побічна реакція, характер або тяжкість якої узгоджується з наявною інформацією про лікарський засіб (наприклад, з брошурою дослідника для незареєстрованого лікарського засобу або з листком-вкладишем/інструкцією для медичного застосування зареєстрованого лікарського засобу).

**18. Первинні документи** – вихідні документи, дані і записи (наприклад, історії хвороби, амбулаторні карти, лабораторні записи, службові записки, щоденники досліджуваних або опитувальники, журнали видачі лікарських

препаратів, роздруківки приладів, верифіковані та засвідчені копії або розшифровки фонограм, мікрофіші, фотографічні негативи, мікроплівки або магнітні носії, рентгенівські знімки, адміністративні документи, записи, що зберігаються в аптеці, лабораторії та у відділенні інструментальної діагностики лікувально-профілактичних закладів, що беруть участь у дослідженні).

**19. Підозрюваний лікарський засіб** – лікарський засіб, при призначенні якого існує причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами будь-якої побічної реакції та його медичним застосуванням.

**20. Побічна реакція** – будь-яка небажана негативна реакція, яка виникає при застосуванні лікарських засобів у звичайних дозах, рекомендованих для профілактики, діагностики та лікування захворювань, або з метою модифікації фізіологічних функцій організму.

**21. Повідомлення про побічну реакцію чи відсутність ефективності лікарського засобу при медичному застосуванні** – форма, за якою виробник/заявник повідомляє про будь-які серйозні побічні реакції при медичному застосуванні лікарського засобу його виробництва.

**22. Представник** – фізична чи юридична особа, яка має право вчинити правочин від імені другої сторони, яку вона представляє, за її дорученням.

**23. Причинно-наслідковий зв'язок між клінічними проявами будь-якої побічної реакції та медичним застосуванням лікарського засобу** – ступінь, який визначається за певними критеріями та вказує на взаємопов'язаність реакції, що спостерігається, із застосуванням лікарського засобу.

**23.1. Визначена побічна реакція** – несприятливий клінічний прояв, який включає також зміни лабораторних показників, що виникає під час приймання лікарського засобу, але не може бути пояснений наявністю існуючих захворювань і впливом інших факторів та хімічних речовин. Прояв регресує після відміни лікарського засобу і виникає при його повторному призначенні (якщо повторне призначення лікарського

засобу можливе).

**23.2. Імовірна побічна реакція** – несприятливий клінічний прояв, який включає також зміни лабораторних показників, що пов'язаний в часі з прийманням лікарського засобу, але не має відношення до супутніх захворювань або інших факторів та регресує після відміни лікарського засобу. Відповідь на повторне призначення лікарського засобу невідома.

**23.3. Можлива побічна реакція** – несприятливий клінічний прояв, який включає також зміни лабораторних показників, що пов'язаний у часі з прийманням лікарського засобу, але який можна пояснити наявністю супутніх захворювань або застосуванням інших лікарських засобів чи хімічних речовин. Інформація про реакцію на відміну лікарського засобу неясна.

**23.4. Сумнівна побічна реакція** – несприятливий клінічний прояв (який включає також зміни лабораторних показників), що виникає при відсутності чіткого зв'язку в часі з прийманням лікарського засобу. Присутні інші фактори (лікарські засоби, захворювання, хімічні речовини), які також можуть бути причиною виникнення побічної реакції.

**23.5. Умовна побічна реакція** – несприятливий клінічний прояв, а також зміни лабораторних показників, які важко оцінити. Необхідно отримати додаткові дані для оцінки або ці отримані дані у нинішній час аналізуються.

**23.6. Побічна реакція, яка не підлягає класифікації** – повідомлення про побічну реакцію не можна оцінити через недостатність інформації про побічну реакцію або вона суперечлива.

**24. Протокол дослідження з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування** – документ, який описує завдання, методологію, процедури, статистичні аспекти та організацію дослідження з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування, а також, зазвичай,

раніше отримані дані щодо досліджуваного лікарського засобу та обґрунтування дослідження.

**25. Регулярно поновлюваний звіт з безпеки лікарського засобу, дозволеного до медичного застосування** – письмовий звіт, який містить регулярно поновлювану інформацію з безпеки лікарського засобу.

**26. Реєстраційне посвідчення** – документ, який видається заявнику і є підставою для медичного застосування лікарського засобу в Україні.

**27. Серйозна побічна реакція** – будь-який несприятливий медичний прояв при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), який призводить до смерті, становить загрозу життю, вимагає госпіталізації або збільшення терміну госпіталізації, призводить до довготривалої або значної непрацездатності чи інвалідності, або вродженої аномалії чи вади розвитку.

**28. Співвідношення “ризик/користь”** – співвідношення кількісної та якісної оцінки виявлених факторів позитивного впливу лікарського засобу на серйозність та тяжкість перебігу захворювання у хворих та проявів відомих небезпечних властивостей лікарського засобу при його медичному застосуванні, які погіршують перебіг захворювання або є причиною розвитку нових шкідливих впливів лікарського засобу на організм та якість життя хворого.

**28.1. Користь** – сукупність ступенів позитивного впливу лікарського засобу на зменшення тяжкості перебігу або вираженості симптомів захворювання та інтенсивності позитивної фармакологічної реакції на введення лікарського засобу та її тривалості.

**28.2. Ризик** – сукупність даних, підтверджених причинно-наслідковим зв'язком, щодо розвитку побічної реакції лікарського засобу внаслідок прояву небезпечних властивостей лікарського засобу та небезпечних факторів у когорті, яка застосовувала лікарський засіб.

**29. Термінове повідомлення** – це повідомлення про випадок серйозної (передбаченої або непередбаченої) побічної реакції лікарського засобу, що

стався на території України, наслідком якого є смерть пацієнта.

**30. Узагальнюючий звіт** – письмовий звіт, який узагальнює інформацію з безпеки лікарського засобу, що міститься у двох або більше регулярно поновлюваних звітах з безпеки лікарського засобу.

**31. Фармакологічний нагляд** – державна система збору, наукової оцінки та контролю інформації про побічні реакції лікарських засобів в умовах їх звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих в країні лікарських засобів.

**32. Частота випадків побічної реакції лікарського засобу** – співвідношення кількості пацієнтів, у яких в певний час виникла побічна реакція при застосуванні лікарського засобу до кількості пацієнтів, які в той самий час застосовували цей лікарський засіб, виражене у відсотках.

**32.1. Критерії оцінки частоти розвитку побічної реакції лікарського засобу:**

понад 10% – дуже часті;

1-10% – часті;

0,1 – 1% – нечасті;

0,01 – 0,1% – поодинокі;

менше 0,01% – рідкісні.



## ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ

1. Призначення якого препарату небажано через можливість прогресування емфіземи і дихальної недостатності у хворого із загостренням ХОБ, емфіземою легенів, дихальною недостатністю?

- A Інгаляції трипсину
- B Антибіотики цефалоспоринового ряду
- C Ацетилцистеїн внутрішньо
- D Бромгексин
- E Інгаляції атровенту

2. Який лікарський засіб не володіє ульцерогенною дією?

- A Пропранолол
- B Індометацин
- C Резерпин
- D Преднізолон
- E Ацетилсаліцилова кислота

3. Хворому під час нападу стенокардії, який не купировався сублінгвальним прийомом нітрогліцерину, зробили внутрішньовенну ін'єкцію препарату, після чого у пацієнта розвинулася артеріальна гіпотензія і брадикардія. Який з перерахованих засобів може викликати зазначені небажані ефекти?

- A Верапаміл
- B Дроперидол з фентанілом
- C Промедол
- D Анальгін с димедролом
- E Нітрогліцерин

4. При артеріальній гіпертензії прийом ірбесартана протипоказаний при наступних станах:

- A Вагітність
- B Гіперглікемія
- C Сечокислий діатез
- D Гіперліпідемія
- E Гіпокаліємія

5. Які з наведених груп ЛЗ викликають “синдром обкрадання”:

- A Міотропні спазмолітики
- B Нітрати
- C Антикоагулянти
- D Бета-адреноблокатори
- E Діуретики

6. При яких станах протипоказаний ніфедіпін?

- A Тахікардія
- B Артеріальна гіпертензія
- C Брадикардія
- D Бронхіальна астма
- E Гіперглікемія

7. Хворому ІХС, хронічним обструктивним бронхітом та цукровим діабетом показані наступні ЛЗ, окрім:

- A Окспренолол
- B Нітросорбід
- C Бромгексин
- D Корінфар
- E Тіклід

8. Призначення пропранололу хворому з нестабільною стенокардією протипоказано, якщо у нього є:

- A Все нищеперелічене
- B Виразна серцева недостатність
- C Цукровий діабет
- D Хронічний обструктивний бронхіт
- E Переміжаюча хромота

9. Який з наявних антигіпертензивних препаратів не слід рекомендувати для початкового лікування хворого артеріальною гіпертонією, хворого подагричним артритом.

- A Дихлотіазид
- B Пропранолол
- C Триампур
- D Верапаміл
- E Амлодипин

10. При лікуванні еналаприлом можливі наступні побічні ефекти:

- A Кашель
- B Слюнотеча
- C Гіпокаліємія
- D Закрепи
- E набряки

11. У хворого К. 50 років при застосуванні препарату фіноптин в таблетках в дозі 80 мг 4 рази в день з'являються почуття жару; почервоніння лиця, стурбованість. Як слід оцінювати ці прояви?

- A Яка побічна дія препарату, пов'язана з його

фармакодинамікою та не потребує корекції.

- B Як признаки передозування препарату та зменшити дозу
- Як прояви лікарської алергії чи індивідуальної
- C непереносимості та назначити антигістамінний препарат
- Як небажана побічна дія, характерна для даного препарату, і
- D негайно його скасувати
- Як психологічну реакцію хворого на прийом препарату і
- E провести з хворим відповідну бесіду

12. Який з наведених антигіпертензивних препаратів при тривалому застосуванні можливо викликати прояви гіпокаліємії?

- A Урегін
- B Празозин
- C Триамтерен
- D Метопролол
- E Каптоприл

13. Хворий 34 років отримує еуфілін внутрішньовенно у зв'язку з нападом бронхіальної астми. На тлі нападу розвинулась гостра серцева недостатність. Який з нижченазваних препаратів потенційно небезпечний для застосування:

- A Строфантин
- B Преднізолон
- C Фуросемід
- D Сульфокамфокаїн
- E Допамін

14. Пацієнт віком 40 років хворіє на бронхіт, гострий перебіг, середнього ступеня тяжкості. Які з нижченазваних препаратів недоцільно застосовувати в лікуванні:

- A Сульгін
- B Офлоксацин
- C Гентаміцину сульфат
- D Цефотаксим
- E Еритроміцин

15. Вагітна жінка захворіла на пневмонію тяжкого перебігу. Який з нижченазваних антибактеріальних препаратів доцільно їй призначити:

- A Цефотаксим
- B Гентаміцину сульфат
- C Тетрацикліну гідрохлорид
- D Офлоксацин
- E Бісептол

16. Хворому з нефротичним синдромом, внаслідок перенесеного гломерулонефриту призначено діазепам в звичайній терапевтичній дозі. Чим можна пояснити симптоми передозування діазепамом, що виникли?

- A Низьким вмістом білків у плазмі крові
- B Підвищеною чутливістю тканин ЦНС до діазепаму
- C Зменшенням інтенсивності метаболізму у печенці
- D Дисбактеріозом, внаслідок лікування антибіотиками
- E Підвищеною проникненістю гемато-енцефалічного бар'єру

17. Хворий з хронічним бронхітом самолікуючись протягом 2 тижнів приймав бісептол у дозі більшій ніж звичайна терапевтична. Звернувся до лікаря з проявами гіповітамінозу А. Чим можна пояснити симптоми А – вітамінної недостатності?

- A Одним з проявів дисбактеріозу
- B Антагонізмом білептолу з вітаміном А

- C Токсичною дію бісептолу
- D Одним з проявів алергічної реакції на бісептол
- E Прискореною елімінацією вітаміну А

18. Які антигіпертензивні лікарські засоби мають протипокази до призначення: порушення атріовентрикулярної провідності, синусова брадикардія, виразкова хвороба шлунку, бронхоспазм?

- A Блокатори адренергічних бета-рецепторів.
- B Антагоністи кальцію
- C Інгібітори ангіотензин – перетворюючого ферменту
- D Діуретичні
- E Блокатори альфа-рецепторів

19. У пацієнта 46 років із загостренням ревматоїдного артриту, який лікувався нестероїдним протизапальним засобом, виявлено лейкопенію. Який лікарський засіб міг викликати даний ефект із найбільшою вірогідністю ?

- A Бутадіон
- B Ібупрофен
- C Мелоксикам
- D Целекоксиб
- E Диклофенак натрію

20. До лікаря звернулась вагітна (термін 10 тижнів) із гіпертонічною хворобою. Який засіб найбільш безпечний в даній ситуації ?

- A Метилдопа
- B Пропранолол
- C Каптоприл
- D Лозартан
- E Гідралазин

21. У хворого похилого віку діагностовано госпітальну пневмонію. Лікується гентаміцином. Яка побічна дія найбільш часто зустрічається при використанні антибіотиків цієї групи?

- A Ототоксична дія
- B Гематотоксична дія
- C Ураження печінки
- D Псевдомембранозний коліт
- E Тромбофлебіт

22. У хворого з артеріальною гіпертензією та хронічним бронхітом раптово виник сухий кашель, задишка, температура тіла не змінилась. Відомо, що хворий приймає каптоприл. Поясніть цей феномен при прийомі препарату:

- A Збільшене утворення брадикініну
- B Збільшене утворення ангіотензину I
- C Збільшене утворення реніну
- D Зменшене утворення альдостерону
- E Збільшення утворення Na-уретичного пептиду

23. Симпатоміметики для лікування риніту призначають з обережністю при:

- A Артеріальній гіпертензії
- B Проносі
- C Гастриті
- D Гіпотонії
- E Мікседемі

24. Хворий В., страждає ішемічною хворобою серця, хронічною серцевою недостатністю, періодично отримує сечогінні засоби та серцеві глікозиди. При черговому зверненні до лікаря скаржиться на м'язеву слабкість, сонливість, на

ЕКГ – високі рівностегневі зубці Т. Яка побічна дія могла викликати така комбінація препаратів?

- A Гіпокаліємія
- B Гіперкаліємія
- C Гіпонатріємія
- D Гіпернатріємія
- E Гіпокальціємія

25. У 6-літньому віці дитина захворіла пневмонією, з приводу якої був призначений антибіотик. Після лікування дитина втратила слух. Яка група антибіотиків могла викликати це ускладнення ?

- A Аміноглікозиди
- B Цефалоспорини
- C Макроліди
- D Пеніциліни природні
- E Пеніциліни напівсинтетичні

26. У хворого В., з пневмонією на тлі лікування цефазоліном, бісептолом, димедролом, вітамінами, бромгексином протягом 3 тижнів з'явилися біль в горлі, при огляді на слизовій оболонці порожнини рота спостерігається білий наліт. Яку помилку в роботі допустив лікар?

- A Не призначив протигрибковий препарат
- B Не проводив лабораторний контроль крові (лейкоцити, еритроцити)
- C Не проводив лабораторний контроль за мокротинням
- E Не призначав імунокоректори
- Не призначав дезінтоксикаційну терапію



27. Вагітна жінка (ІІІ триместр), яка захворіла грипом протягом 3 діб з метою зменшення температури приймала ацетилсаліцилову кислоту по 0,5 двічі на день. Яку побічну дію може спричинити ацетилсаліцилова кислота на плід?

- A Тератогенну
- B Порушення білкового обміну
- C Ембріотоксичну
- D Порушення вуглеводного обміну
- E Порушення жирового обміну

28. У хворого з серцевою недостатністю після тривалого прийому дигоксину виникло порушення серцевого ритму. Який препарат доцільно призначити як антидот?

- A Унітіол
- B Анаприлін
- C Гідрокарбонат натрію
- D Активоване вугілля
- E Преднізолон

29. Хворому, 43 років, в гострій фазі інфаркту міокарда було призначено в комплексній терапії гепарин внутрішньовенно по 10000 ОД кожні 4 години. Оберіть серед нижченаведених критерій безпеки його застосування.

- A Відсутність гематурії
- B Зменшення артеріального тиску
- C Зменшення болю
- D Пригнічення свідомості
- E Зникнення блювоти

30. У жінки, яка тривалий час лікується з приводу туберкульозу, різко знизився слух. Який з перерахованих препаратів слід відмінити?

- A Стрептоміцин
- B Ізоніазид
- C Етамбутол
- D Рифампіцин
- E Етіонамід

31. Хвора на ревматоїдний поліартрит за призначенням лікаря приймала нестероїдний протизапальний засіб індометанцин. Через деякий час його застосування у хворої виникло загострення супутнього захворювання, що змусило відмінити препарат. Яке супуне захворювання могло призвести до відміни препарату?

- A Виразкова хвороба
- B Ішемічна хвороба серця
- C Цукровий діабет
- D Гіпертонічна хвороба
- E Бронхіальна астма

32. Хворий на гіпертонічну хворобу тривалий час приймав антигіпертензивний препарат, який раптово припинив вживати. Після цього стан хворого погіршився, розвинувся гіпертензивний криз. До якої категорії належить ця побічна дія

- A Синдром відміни
- B Кумуляція
- C Толерантність
- D Сенсibiliзація
- E Залежність

33. У хворого після купування приступу бронхіальної астми ізадрином розвинулася тахикардія, аритмія. Проконсультуйте лікаря-інтерна який механізм належить в основі розвитку данного побічного ефекту?

- A Стимуляція бета-1-адренорецепторів
- B Блокада М-холінорецепторів
- C Стимуляція бета-2-адренорецепторів
- D Стимуляція альфа-1-адренорецепторів
- E Блокада Н-холінорецепторів

34. Поясніть парамедику швидкої допомоги чому знижується антикоагулянтний ефект синкумар при одночасному його застосуванні з фенобарбіталом?

- A Фенобарбітал активують мікросомальні ферменти печінки  
Фенобарбітал інгібують мікросомальні ферменти печінки
- B Розвиток алергія до синкумару  
Виявляється антагонізм цих препаратів
- C Відбувається взаємна інактивація
- D
- E

35. При проведенні інформації серед лікарів Вам необхідно підчеркнути, які побічні ефекти можуть розвинутися при застосуванні гангліоблокаторів:

- A Ортостатичний колапс
- B Лікарська залежність
- C Кумуляція
- D Судоми
- E Бронхоспазм

36. Хворому, який страждає на хронічну постгеморагічну анемію внаслідок загострення виразкової хвороби, призначено комплексне лікування: реланіум, но-шпа, гастроцепін, тардиферон. Через кілька днів з'явилися певні скарги. Яка з них могла бути пов'язана з тардифероном?

- A Темний кал
- B Сухість ротової порожнини
- C М'язова слабкість
- D Порушення акомодації
- E Жодна з наведених

37. У хворого С., 64 років, який страждає на ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, гіпертонічну хворобу II ст, розвинувся астено-депресивний синдром. Який із призначених йому антигіпертензивних засобів міг цьому сприяти?

- A Клонідин
- B Фуросемід
- C Спіронолактон
- D Окспренолол
- E Усі вказані засоби

38. У хворої з гіпертонічною хворобою II ст. після тривалого приймання пропранололу, ніфедипіну та дихлотіазиду з'явилися судоми в м'язах нижніх кінцівок, порушення серцевого ритму. Яким препаратом міг бути спричинений цей стан?

- A Дихлотіазидом
- B Пропранололом
- C Дихлотіазидом і пропранололом
- D Пропранололом і ніфедипіном
- E Не пов'язаний з прийманням цих ліків

39. Хворий Г., 24 років, страждає на цукровий діабет 1 типу протягом 8 років. На ґрунті діабетичної нефропатії розвинулася симптоматична артеріальна гіпертензія. Який з наведених препаратів показаний для тривалої терапії:

- A Еналаприл
- B Пропранолол
- C Клофелін
- D Дібазол
- E Дихлотиазид

40. У хворої О., 43 років, на 6-й день після початку лікування диклофенаком-натрію (100 мг/д) виникли свербіж та пухирчаті висипання на шкірі тулуба та верхніх кінцівок. Запропонуйте раціональну фармакотерапевтичну корекцію.

- A Відмінити диклофенак натрію та призначити антигістамінні засоби
- B Підвищити дозу диклофенаку натрію
- C Відмінити диклофенак натрію та застосувати місцевоанестезуючі засоби
- D Знизити дозу диклофенаку натрія
- E Призначити глюкокортикоїди

41. У хворого похилого віку діагностовано госпітальну пневмонію. Лікується гентаміцином. Яка побічна дія найбільш часто зустрічається при використанні антибіотиків цієї групи?

- A Ототоксична дія
- B Гематотоксична дія
- C Ураження печінки

- D Псевдомембранозний коліт
- E Тромбофлебіт

42. За призначення чергового лікаря хворому 25 років з метою купування нападу стенокардії був введений внутрішньом'язово розчин 50% анальгін 2 мл, після чого у хворого розвинувся анафілактичний шок, в результаті чого хворий помер. Що повинен був зробити лікар для профілактики побічної дії препарату?

- A Зібрати лікарський (алергологічний) анамнез
- B Провести огляд хворого
- C Розпитати про супутні захворювання
- D Конкретизувати скарги хворого
- E Виміряти артеріальний тиск

43. У 6-літньому віці дитина захворіла пневмонією, з приводу якої був призначений антибіотик. Після лікування дитина втратила слух. Яка група антибіотиків могла викликати це ускладнення ?

- A Аміноглікозиди
- B Цефалоспорини
- C Макроліди
- D Пеніциліни природні
- E Пеніциліни напівсинтетичні

44. Вагітна жінка (III триместр), яка захворіла грипом протягом 3 діб з метою зменшення температури приймала ацетилсаліцилову кислоту по 0,5 двічі на день. Яку побічну дію може спричинити ацетилсаліцилова кислота на плід?

- A Тератогенну
- B Порушення білкового обміну
- C Ембріотоксичну

- D           Порушення вуглеводного обміну
- E           Порушення жирового обміну

45. Хворий В., з гіпертонічною хворобою, хронічною серцевою недостатністю ПА отримувал еналаприл 2.5 мг двічі на добу. Яка побічна дія препарату може бути діагностичною ознакою загострення можливого супутнього захворювання?

- A           Сухий кашель
- B           Гіперкаліємія
- C           Ангіоневротичний набряк
- D           Алергічна реакція
- E           Головний біль

46. Хворому С., з виразковою хворобою дванадцятипалої кишки для ерадикації хелікобактерної інфекції була призначена комбінована терапія (омепразол, кларитроміцин, метронідазол). Яка побічна дія може виникнути у хворого?

- A           Дисбактеріоз
- B           Кишкова кровотеча
- C           Зниження артеріального тиску
- D           Бронхоспазм
- E           Підвищення секреції соляної кислоти

47. Хворому, 43 років, в гострій фазі інфаркту міокарда було призначено в комплексній терапії гепарин внутрішньовенно по 10000 ОД кожні 4 години. Оберіть серед нижченаведених критерій безпеки його застосування.

- A           Відсутність гематурії
- B           Зменшення артеріального тиску
- C           Зменшення болю

- D Пригнічення свідомості
- E Зникнення блювоти

48. У жінки, яка тривалий час лікується з приводу туберкульозу, різко знизився слух. Який з перерахованих препаратів слід відмінити?

- A Стрептоміцин
- B Ізоніазид
- C Етамбутол
- D Рифампіцин
- E Етіонамід

49. Хворому з артеріальною гіпертензією було призначено один з антигіпертензивних засобів. Артеріальний тиск нормалізувався, однак хворого почав турбувати постійний сухий кашель. Який з перерахованих препаратів має таку побічну дію.

- A Еналаприлу малеат
- B Анаприлін
- C Клофелін
- D Фуросемид
- E Ніфедипін

50. В аптеку звернувся хворий, якому дерматолог з приводу трихофітії волосистої частини голови призначив протигрибковий антибіотик, який має здатність накопичуватися в клітинах з високим вмістом кератину (шкіра, нігті, волосся). Невдовзі хворий почав скаржитись на головний біль, дезорієнтацію, кропивницю. Який препарат був призначений хворому?

- A Гризеофульвін
- B Леворин
- C Амфотерицин В



- D Міконазол
- E Ністатин

51. Хворий на гіпертонічну хворобу тривалий час приймав антигіпертензивний препарат, який раптово припинив вживати. Після цього стан хворого погіршився, розвинувся гіпертензивний криз. До якої категорії належить ця побічна дія

- A Синдром відміни
- B Кумуляція
- C Толерантність
- D Сенсibiliзація
- E Залежність

52. У хворої з артеріальною гіпертензією розвинувся приступ бронхіальної астми. Не порадившись з лікарем він використав бронхолітичний засіб, введення якого спровокувало гіпертензивну кризу. Який з перерахованих бронхолітичних засобів може спровокувати гіпертензивну кризу?

- A Ефедрину гідрохлорид
- B Сальбутамол
- C Еуфілін
- D Беротек
- E Ізадрин

53. При проведенні інформації серед лікарів Вам необхідно підкреслити, які побічні ефекти можуть розвинути при застосуванні гангліоблокаторів:

- A Ортостатичний колапс
- B Лікарська залежність
- C Кумуляція
- D Судоми
- E Бронхоспазм

54. У хворого С., 64 років, який страждає на ІХС, атеросклеротичний кардіосклероз, гіпертонічну хворобу II ст, розвинувся астено-депресивний синдром. Який із призначених йому антигіпертензивних засобів міг цьому сприяти?

- A Клонідин
- B Фуросемід
- C Спіронолактон
- D Окспренолол
- E Усі вказані засоби

55. У хворої з гіпертонічною хворобою II ст. після тривалого приймання пропранололу, ніфедипіну та дихлотіазиду з'явилися судоми в м'язах нижніх кінцівок, порушення серцевого ритму. Яким препаратом міг бути спричинений цей стан?

- A Дихлотіазидом
- B Пропранололом
- C Дихлотіазидом і пропранололом
- D Пропранололом і ніфедипіном
- E Не пов'язаний з прийманням цих ліків

56. Хворий на бронхіальну астму під час приступу ядухи застосовує рекомендований провізором препарат "Беротек". Після десятої інгаляції протягом першої доби виникли тахікардія і болі в ділянці серця з іррадіацією в ліву лопатку. З чим можуть бути пов'язані зазначені явища?

- A Недостатньою селективністю препарату на фоні передозування
- B Недостатньою селективністю ЛЗ
- C Передозуванням
- D Психогенними чинниками
- E Бронхоспазмом

57. Хвора, яка отримує поліхіміотерапію в рамках комбінованого лікування раку грудної залози, скаржиться на нудоту та блювоту. Водночас є всі підстави для продовження протипухлинного лікування. Запропонуйте оптимальний шлях корекції даного ускладнення.

- A Додати ефективний протиблювотний засіб
- B Знизити дози хіміопрепаратів
- C Відмінити один із хіміопрепаратів
- D Тимчасово припинити хіміотерапію
- E Обмежитись роз'ясненням

58. У хворого Н., 30 років розвинувся гострий пієлонефрит. Який з наведених препаратів має нефротоксичну дію

- A Гентаміцин
- B Еритроміцин
- C Ампіцилін
- D Роваміцин
- E Пеніцилін

**ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ЗАВДАННЯ**

№ тесту	Відповідь	№ тесту	Відповідь
1.	B	21.	A
2.	A	22.	C
3.	C	23.	D
4.	C	24.	C
5.	D	25.	D
6.	E	26.	E
7.	B	27.	B
8.	E	28.	B
9.	A	29.	A
10.	C	30.	C
11.	E	31.	D
12.	D	32.	E
13.	C	33.	D
14.	E	34.	A
15.	A	35.	C
16.	B	36.	D
17.	B	37.	E
18.	A	38.	D
19.	C	39.	A
20.	D	40.	A
		41.	E

## РЕКОМЕНДОВАНА ЛІТЕРАТУРА

### Основна:

1. Застосування лікарських засобів у вагітних та годуючих жінок: навчальний посібник для самостійної роботи провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» // І. М. Білай., Є. О. Михайлюк. – ЗДМУ. – 2020. – 76 с.

2. Зупанець І.А. Належна фармацевтична практика: імплементація протоколів провізора / фармацевта у післядипломну освіту спеціалістів фармації / І. А. Зупанець, О. Ф. Пімінов, Г. В. Зайченко, Н. В. Бездітко, О. М. Ліщишина, О. О. Шилкіна // Клінічна фармація. – 2015. – Т. 19, №4., С. 4-8.

3. Клініко-фармацевтичні аспекти безпеки лікарських засобів: Навчальний посібник для провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» (Частина III) / І. М. Білай.– ЗДМУ. – 2018. – 83 с.

4. Клінічна фармація при артеріальній гіпертензії: навчальний посібник з клінічної фармації для самостійної роботи провізорів на передатестаційних циклах підвищення кваліфікації зі спеціальності «Загальна фармація» І. М. Білай. – Запоріжжя : ЗДМУ, 2019. – 89 с.

5. Фармацевтична опіка : навч. посіб. для студентів вищ. фармацевт. навч. закл. і фармацевт. ф-тів вищ. мед. закл. IV рівня акредитації спец. "Клінічна фармація" та інтернів- клініч. провізорів / [авт.-уклад.: О. С. Хухліна та ін.]. - Вид. 2-ге, допов. та випр. - Вінниця : Нова Книга, 2014. - 519 с.

### Допоміжна:

1. Взаємодія лікарських засобів у практиці лікаря-анестезіолога / Ю.О. Площенко, Д.М. Станін // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2016. - № 1. – С. 19-27.

2. Кашуба О. В. Побічні реакції, спричинені лікарськими засобами: термінологія та класифікація, механізми розвитку і клінічні прояви / О. В.

Кашуба // Фармакологія та лікарська токсикологія. – 2013. – № 3(34). – С. 23 – 35.

3. Лизогуб В. Г. Побічні дії лікарських засобів. Навчальний посібник / В. Г. Лизогуб, Т. В. Богдан, М. Л.Шараєва, О. О. Волошина, О. В. Крайдашенко. – К., 2013. – 250 с.

4. Побічна дія лікарських засобів. Система фармаконагляду в Україні [Текст] : навч. посіб. для лікарів-інтернів, інтернів-фармацевтів та курсантів ф-тів післядиплом. освіти, студентів мед. та фармацевт. ф-тів / [Нальотов С. В. та ін.]; під ред. С. В. Нальотова, Я. Ю. Галаєвої, О. В. Матвєєвої ; Донец. нац. мед. ун-т ім. М. Горького. - Донецьк : Ноулідж, Донец. від-ня, 2014. - 100 с.

5. Протоколи провізора (фармацевта) [Текст] : [інформ. посіб.] / Держ. підприємство "Держ. експерт. центр МОЗ України" [та ін.] ; [розроб.: В. П. Черних та ін.] ; за ред. В. П. Черних, І. А. Зупанця, О. М. Ліщишиної. - Харків : Золоті сторінки, 2014. - 230 с.

6. Possibility of Drug-Drug Interaction in Prescription Dispensed by Community and Hospital Pharmacy / H. Kafeel, R. Rukh, H. Qamar, J. Bawany, M. Jamshed, R. Sheikh, T. Hanif, U. Bokhari, W. Jawaaid, Y. Javed, Y. M. Saleem // Pharmacology & Pharmacy. – 2014. - № 5. – P. 401-407.

7. CDER 2003. Report to the Nation: Improving Public Health Through Human Drugs // <http://www.fda.gov/cder/reports/rtn/2003/rtn2003-3.htm>

8. Фармацевтический сектор: фармаконадзор за лекарственными препаратами для человека / Н.А. Ляпунов, Л.И. Ковтун, Е.П. Безуглая и др.; под ред. А.В. Стефанова и др. -К.: МОРИОН, 2003. - 216 с.

9. Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение. /Под ред. М.Н.Г.Дукеса. Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, М5.- Бишкек, 1995.- 219 с.

10. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор./Ред.-сост. В.А.Усенко, А.Л.Спасокукоцкий.- К.: Морион Лтд, 1998. – 384 с.

11. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: В 2-х т.- М.: Медицина, 1991.-Т.1.- 656с.

12. Наказ МОЗ України №898 від 27.12.2006 зі змінами від 29.12.2011 наказ 1005 <http://zakon1.rada.gov.ua/laws/show/z0073-07>.

12. Лікарська взаємодія та безпека ліків [Текст] : навч. посіб. / Л. Л. Давтян [та ін.] ; за заг. ред. Л. Л. Давтян [та ін.] ; Міністерство освіти і науки, молоді та спорту України, Національна медична академія післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. - К. : ЧП "Блудчий", 2011. - 744 с.