

Міністерство охорони здоров'я України
Запорізький державний медичний університет
Кафедра клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології

О.В. Крайдашенко, М.П. Красько, О.М. Главацький

Побічні дії лікарських засобів.
Система фармакологічного
нагляду в Україні

Навчальний посібник до практичних занять з клінічної фармакології
для лікарів-інтернів і курсантів ФПО

Запоріжжя, 2015

УДК: 616.1/4:615.94

Навчальний посібник для
лікарів-інтернів і курсантів ФПО
затверджено на засіданні
ЦМК терапевтичних дисциплін ЗДМУ
(Протокол №1 від 15.09.2015 р.)

Рецензенти:

Зав. кафедри терапії, клінічної
фармакології і ендокринології
ЗМАПО, д.мед.н., професор Фуштей І.М.

Професор кафедри фармакології ЗДМУ,
д.мед.н., професор Стець В.Р.

ВСТУП

В цьому році виконується 12 років започаткування в Україні розбудови державної системи контролю за безпекою ліків при їх медичному застосуванні. З березня 1996 року у Фармакологічному Комітеті МОЗ України (з 1999 року - Державний Фармацевтичний Центр) був утворений Центр побічної дії (з 1999 року - відділ фармаконагляду) і відтоді розпочалась активна діяльність пов'язана зі збором, аналізом та інформуванням лікарів та громадськості щодо негативних проявів лікарських засобів та шляхів їх профілактики та усунення.

Впровадження в Україні державної системи фармакологічного нагляду необхідно для лікарів, фармацевтів, представників ряду виробничних професій. Створені колективом фахівців методичні рекомендації дозволять своєчасно заповнити даний дефіцит інформації в підручниках та керівництвах з питань клінічної фармакології та фармакотерапії, організації та функціонування системи фармакологічного нагляду в Україні, методах аналізу побічної дії, збору інформації про неї, тощо.

В наведеному навчальному посібнику закладений первинний масив інформації щодо сучасних уявлень про різні аспекти здійснення фармакологічного нагляду, виходячи з міжнародних вимог та чинного законодавства України. Останнє має допомогти фахівцям різного профілю активно включитись в діяльність, яка передбачена відповідними наказами МОЗ України. Крім того, значна частина фактичного матеріалу містить інформацію та узагальнення досвіду накопиченого за останні роки в цій галузі в нашій державі. Останнє має стати в пригоді для використання в своїх лікувально-профілактичних закладах на місцевому та регіональному рівнях.

Укладачі навчального посібнику і надалі планують ряд видань, які будуть мати інформаційно-навчальну спрямованість з питань фармакологічного нагляду.

РОЗДІЛ 1.

Побічна дія ліків.

Сучасні уявлення про причини та механізми їх розвитку.

З давніх-давен лікарські засоби (ЛЗ) визнавалися не лише корисними, але й небезпечними для організму людини. Спроби суспільства вплинути на якість та безпечність лікування відомі з середньовіччя, але належну увагу до проблеми безпечності лікування почали приділяти наприкінці ХІХ - початку ХХ століття. У другій половині ХХ століття міжнародна кооперація в справі контролю за ефективністю та безпечністю застосування ЛЗ стає одним з провідних напрямків державної політики в галузі ліків у багатьох країнах Європи (Німеччина, Великобританія) і у США, де у 30-х роках був створений Державний орган з функцією контролю за якістю харчових продуктів та ЛЗ (FDA).

Значною подією для міжнародного суспільства була “талідомідова трагедія” (1961 р.) - виявлення уроджених аномалій у дітей, матері яких приймали талідомід як снодійний препарат під час вагітності, розвиток “трей-синдрому” у дітей при застосуванні хлорамфеніколу, а через десять років (1971 р.) встановлення росту злоякісних пухлин статевих органів у дівчаток, матері яких застосовували діетилстильбестрол. Поряд з цими “великими катастрофами” було виявлено чимало інших ускладнень, які негативно вплинули на якість життя пацієнтів, що прискорило виключення з обігу деяких ЛЗ: клозапін, ізоксикам, талідомід, фенілпропраноламін та інші.

У 80-х роках ХХ ст. сформувався та затвердився погляд на проблему безпечності ліків, який містив як обґрунтовані експертами ВООЗ огляди схем застосування ЛЗ, так і шляхи виявлення нових або рідких побічних ефектів. У 1964 р. набуває чинності перша програма ВООЗ з моніторингу побічної дії ЛЗ і у 60 країнах світу були створені національні центри (WHO). У 2001 р. Україна прийнята до програми ВООЗ як асоційований учасник, в 2002 як повноправний член. Кожного року кількість повідомлень про побічну дію ЛЗ зростає. Так, у 1991 році кількість повідомлень становила 1 000 000, у 2001 – понад 3 000 000, а у 2009 році – понад 4 000 000 повідомлень.

Міжнародними організаціями, які об'єднують зусилля лікарів, фармацевтів, національних комітетів охорони здоров'я в останній чверті минулого сторіччя були чітко сформульовані проблеми у сфері контролю за безпечністю ліків (Drug-Related Problems):

1. Безпідставна лікарська терапія (призначення лікарських засобів при відсутності показань).
2. Відсутність лікарської терапії при наявності показань для її використання.
3. Неправильний вибір лікарського засобу.
4. Неправильне дозування (субтерапевтичні або токсичні дози).
5. Побічні реакції.
6. Взаємодія лікарських засобів між собою, з їжею або хворобою.
7. Невиконання пацієнтом режиму лікування.

Оскільки застосування ЛЗ залишається одним з найбільш розповсюджених засобів профілактики та лікування хвороб, що пов'язано з простотою призначення та достатньою високою ефективністю багатьох ЛЗ, проблема розвитку побічних ефектів при лікуванні не втратила свого значення. Коли лікар вирішує розпочати лікування хворого, він повинен кожного разу оцінювати та зіставляти ступінь корисності ЛЗ і вірогідність розвинення та тяжкості можливих ускладнень від терапії ("користь/ризик"). Частота ускладнень лікарської терапії достатньо висока. За даними ВООЗ, у економічно розвинених країнах щомісячно реєструється 8-10 ускладнень на 1000 000 жителів. У осіб, які лікуються амбулаторно, число ускладнень від терапії становить 2-3%, а у тяжко хворих, які лікуються у стаціонарі – від 6 до 35%, а збільшення терміну госпіталізації як наслідок побічних реакцій – від 1 до 5,5 днів. Летальність від побічних реакцій посідає 5 місце в світі після серцево-судинних захворювань, захворювань легень, онкологічних захворювань, травм.

Ускладнення медикаментозної терапії - є обумовлені ЛЗ зміни властивостей та функцій клітин, органів і систем організму, що призводять до виникнення неприємних суб'єктивних відчуттів у пацієнта, або об'єктивно загрожують

ють його здоров'ю і життю. Ці зміни можуть виникати в місці аплікації або введення ЛЗ (біль, асептичний абсцес, післяін'єкційний флебіт та ін.), або є результатом генералізованої дії на організм. Основою ускладнень медикаментозної терапії є особливості фармакологічних і/або хімічних властивостей ЛЗ.

Таблиця 1. Базові чинники ускладнень медикаментозної терапії.

Категорія ускладнень	Характер ускладнень	Залежить від:
Побічна дія	Побічна дія	Фармакологічних властивостей ЛЗ
Побічна реакція	Токсична реакція	Фармакологічних властивостей і/або властивостей хімічного реагенту
Побічна реакція	Алергічна реакція	Властивостей ЛЗ як хімічного реагенту

Оскільки ЛЗ в терапевтичних дозах можуть викликати не один а декілька ефектів, практично не існує ЛЗ, які не мають побічної дії. Побічні ефекти обов'язково супроводжують головний (“терапевтичний”) ефект, але вони небажані з точки зору лікування. Вони розцінюються як ускладнення, коли викликають неприємні почуття у хворого, або загрожують його здоров'ю. Побічні ефекти частіше відомі або очікувані. Вони усуваються після зниження дози чи швидкості введення ЛЗ, але в деяких випадках можуть викликати суттєві ускладнення, що призводять до виникнення “лікарської хвороби”. Ускладнення терапії можуть виникнути після декількох секунд або хвилин (особливо при довенному введенні або інгаляційному введенні ЛЗ), через декілька годин (при прийомі ЛЗ per os) і навіть через декілька днів та місяців. Вони можуть бути короточасними (декілька хвилин та годин), середньої тривалості (декілька днів) і тривалими (декілька неділь, місяців, років). Ступінь тяжкості ускладнень може коливатися від короточасного дискомфорту до серйозних порушень функції органів, які можуть закінчитися смертю хворого. Побічна дія ЛЗ може бути первинною та вторинною. Первинна дія

виникає як прямий наслідок даного ЛЗ на визначений субстрат (наприклад, нудота, блювота при подразненні ЛЗ слизової оболонки шлунку), до вторинної побічної дії відносять небажані впливи, які виникають посередньо (наприклад, гиповітаміноз при пригніченні кишкової мікрофлори антибіотиками). Побічна дія може бути спрямована на нервову систему, кров та кровотворення, органи кровообігу, дихання, травлення, нирки та ендокринні залози та інші.

Експертами ВООЗ були виявлені основні фактори, за яких виникає побічна реакція (побічна дія) ЛЗ.

1. Фактори, не пов'язані з дією ліків:

- особливості організму хворого (вік, стать, генетичні особливості, схильність до алергічних реакцій, специфіка перебігу захворювання, шкідливі звички);
- зовнішні, щодо хворого, фактори (лікар, який проводить фармакотерапію, екологічне оточення, умови праці та ін.);

2. Фактори, пов'язані з дією ліків:

- особливості клініко-фармакологічної характеристики ЛЗ;
- адекватність вибору препарату;
- метод застосування препарату;
- взаємодія ЛЗ при поліпрогмазії.

ФАКТОРИ, НЕ ПОВ'ЯЗАНІ З ДІЄЮ ЛІКІВ.

Особливості організму хворого.

В останні роки накопичено багато прикладів, які свідчать що варіабельність відгуку на медикаментозну терапію обумовлена варіантами нуклеотидної послідовності генів, які кодують ферменти метаболізму, молекули-носії ліків і рецептори, які взаємодіють з ліками. На відміну від інших факторів спадкова детермінованість відповіді залишається постійною на протязі всього життя людини. Встановлено більш 30-ти ферментних сімейств, які приймають участь у метаболізмі ЛЗ. Вірогідність виникнення ускладнень токсичної природи та сту-

пінь їх тяжкості особливо зростає у осіб з уродженою непереносимістю (ідіосинкразією) ЛЗ. Чинниками ідіосинкразії є наявність ферментопатії у людини. Генні ефекти у таких осіб можуть проявлятися експресією низькоактивної псевдохолінестерази (1:3 200 осіб), чи її повною відсутністю (1:170 000 осіб), що призводить до непереносимості новокаїну, дитиліну та інших складних ефірів. Транспортні білки грають важливу роль в регуляції абсорбції, розподілу та екскреції ЛЗ. Найбільш вивченими є члени сімейства аденозинтрифосфатів. Один з них – Р-глікопротеїн – приймає участь у трансмембранному транспорті білірубіну, протипухлинних ліків, імуносупресорів, серцевих глікозидів, глюкокортикоїдів, інгібіторів протеаз I типу вірусу імунодефіциту людини та інш. У гематоенцефалічному бар'єрі мозку Р-глікопротеїд знижує акумуляцію дігосину, винбластину, дексаметазону, циклоспорину, домперидону, лопераміду.

Значний вплив на ефективність дії ЛЗ, а також і на розвиток побічної дії, грають генетичні варіанти клітинних рецепторів. Прямий вплив на відгук встановлено для гена бета2-адренорецептора, який кодує рецептор до бета2-агоністів. При прямому впливі генетичного поліморфізму на дію ЛЗ вона залежить від змін концентрації ЛЗ. Наприклад, поліморфізм тіопуринової трансферази асоціює з гематопоетичною токсичністю меркаптопурину. На підставі результатів клінічних досліджень було встановлено, що пацієнти з генотипом Arg/Arg (на відміну від Gly/Gly) мають високий ризик розвитку побічних ефектів при регулярному прийомі бета-агоністів. При поліморфізмі у генах, кодуючих білки, які не приймають участь у транспорті ЛЗ та не існують мішенями для їх дії, також встановлено зміни дії ЛЗ. Наприклад, поліморфізм факторів коагуляції є передрозполагаючим моментом для розвитку тромбозу глибоких вен кінцівок та вен мозку у жінок, які приймають оральні контрацептиви. Генетичні варіації клітинного транспорту іонів також можуть грати непрямую роль у індивідуальній схильності хворого до токсичних ефектів ЛЗ. Наприклад, пацієнти з варіантними алелями транспортерів натрію та кальцію найбільш чутливі до тяжких ускладнень при синдромі подовженого QT-інтервалу, який індукований ЛЗ. Так, у пацієнта з аритмією серця, яка розвинулась після прийому кла-

ритроміцину, була встановлена мутація у гені KCNE2, який відповідає за роботу мембранних кальцієвих каналів.

Для багатьох ЛЗ розвиток ПД залежить від віку хворого. Відомо, що у малюків, особливо першого року життя метаболізм багатьох ЛЗ відрізняється від дорослих. Добре знання особливостей фармакокінетики допомагає запобігти розвитку ПД ЛЗ у дітей. Так, часто спостерігається непропорційне підвищення плазмених концентрацій саліцилатів у дітлахів першого року життя, яке пов'язано з високою насиченістю альбуминів цими ЛЗ і пригніченням активності ферментів, які обумовлюють їх біотрансформацію. Ці особливості сприяють розвитку небажаних ефектів та потребують ретельного нагляду за клінічними проявами та лабораторного контролю.

З другого боку у хворих похилого віку теж порушується фармакокінетика багатьох ЛЗ внаслідок зростання рівня рН шлункового соку, яке гальмує активне всмоктування та транспорт ЛЗ. У людей старших за 60 років знижується здатність зв'язування ЛЗ з білками (альбумінами) крові, порушується метаболізм препаратів у печінці та екскреція їх нирками. Усі ці причини призводять до розвитку ПД ЛЗ у тих самих дозах, які у хворих молодшого віку не викликають небажаних ефектів. Тому при призначенні, наприклад, нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) хворим похилого та старечого віку слід пам'ятати про бистрий розвиток серйозних ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту (гастродуоденальні кровотечі, НПЗП-асоційовані виразки та гастропатії) та гематологічних ускладнень (тромбоцитопенія, агранулоцитоз). Особливості гемостатичної системи, такі як підвищення агрегаційної здатності тромбоцитів та проагрегаційні реакції при введенні гепаринів у похилих хворих, потребують зниження доз не тільки нефракціонованого гепарину а й низькомолекулярних гепаринів при лікуванні гострого коронарного синдрому.

До факторів ризику розвитку токсичного впливу на печінку відносять вік хворого більш 40 років, а також шкідливі звички (прийом алкоголю). Встановлено особливості ураження печінки залежно від статі хворого при застосуванні

НПЗП: у жінок частіше розвивається некротичні ураження печінки (особливо при прийомі диклофенаку), а у чоловіків – холестаза.

Зовнішні, щодо хворого, фактори.

До розвитку токсичної дії багатьох ЛЗ може привести характер праці (робота на хімічних підприємствах, підприємствах харчування), який пов'язан зі зниженням імунного статусу або підвищенням алергізації. У частці випадків в розвитку ПД таких розповсюджених препаратів як вітаміни полягає активна рекламна компанія, яка підтримується лікарями, що може привести при надлишковому їх прийомі до розвитку ПД. Так, надлишок вітаміну А призводить до ураження печінки, спричинює головний та суглобовий біль, в'ялість, сонливість, свербіж шкіри та випадіння волосся. Зловживання вітаміну С супроводжується небезпекою виникнення проносів, формування каменів у нирках.

ФАКТОРИ, ПОВ'ЯЗАНІ З ДІЄЮ ЛІКІВ

Особливості клініко-фармакологічної характеристики ЛЗ.

Клініко-фармакологічні властивості ЛЗ відіграють суттєву роль у розвитку побічних реакцій. Наприклад, у групи антагоністів Н1-рецепторів 1 покоління (супрастин, діазолін) найбільш відомою є ПД, яка пов'язана з блокадою Н1-рецепторів ЦНС. Найчастіше вона проявляється седативним ефектом у зв'язку зі здатністю цих препаратів проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр і блокувати Н1-рецептори ЦНС. Іншими небажаними наслідками є запаморочення, порушення координації рухів, відчуття млявості, зниження спроможності до навчання і концентрації уваги. Ці препарати впливають також й на холінергічні рецептори, проявою чого є сухість слизових оболонок порожнини роту, носу, порушення зору й розлади сечовипускання.

Адекватність вибору препарату.

Адекватно підібраний ЛЗ сприяє розвитку лікувального ефекту в дозах, які не викликають ПД, або можуть викликати ПД в меншій ступені. Це насамперед слід урахувати при призначенні антибактеріальних засобів залежно від етіологічного фактора. Лікар повинен враховувати наявність супутніх захворювань або станів у хворого, які можуть сприяти розвитку ПД ЛЗ. Так, хворому зі

схильністю до брадикардії не слід призначати для зниження артеріального тиску препарати які сповільнюють частоту серцевих скорочень (бета-адреноблокатори).

Метод застосування препарату.

Метод введення ЛЗ може грати значну роль у розвитку ПД. Так, більшість системних ПД при застосуванні цефалоспоринів спостерігається при їх парентеральному введенні (75,9%). При внутрішньовенному введенні цефалоспоринів можуть розвиватися тромбофлебіти та флебіти, але при застосуванні забуферених розчинів та внутрішньовенному повільному (протягом 5-10 хвилин), а ще краще - при краплинному введенні препаратів частота цього ускладнення зменшується.

Взаємодія ЛЗ при поліпрогмазії.

У багатьох хворих, які потенційно можуть набувати побічні дії ЛЗ, найчастіше страждають на декілька захворювань. До того ж, сучасне лікування багатьох захворювань потребує комбінацій ЛЗ. Ці фактори частіше призводять до поліпрогмазії (призначення більшої кількості ліків, чим потрібно) та розвитку побічної дії ЛЗ. Так, у хворого з артеріальною гіпертензією та супутньою нирковою недостатністю не слід призначати комбінацію інгібітора ангиотензинперетворюючого ферменту з калійзберігаючим діуретиком, тому що обидва препарати сприяють затримці калію, що суттєво впливає на погіршення стану хворого на фоні ниркової недостатності.

Серед додаткових факторів, які впливають на збільшення частоти випадків ПД, слід вказати на:

- постійне збільшення кількості генеричних ЛЗ
- фетишизм й міфотворчість у фармакотерапії
- самолікування й недоброякісна реклама ЛЗ
- поширеність БАДів
- помилки лікарів й медичного персоналу.

Початок ХХІ століття характеризується збільшенням росту на фармацевтичному ринці як високорозвинених, так й «бідних» країн, поряд з оригінальними, генеричних препаратів (див. таблицю):

США 25%	Росія 78%
Німеччина 35%	Угорщина 55%
Великобританія 55%	Польща 61%
Словаків 66%	Україна 83%

Слід підкреслити, що головна роль в контролі за якістю цієї продукції належить регіональним органам, а об'єктивна інформація про їх ефективність та безпечність повинна виходити в першу чергу від лікарів.

На жаль, намагання покращити якість життя хворих шляхом застосування препаратів мікронутриєнтів, які містять певні комбінації вітамінів, мікроелементів, тощо, зіткнулися з проблемою доброякісного, обґрунтованого створення цих комбінацій та їх статусу на фармацевтичному ринку. Головною некоректністю з боку продавців БАДів для населення є спроба нав'язати їх як лікувальні, лікувально-профілактичні або профілактичні засоби, якими вони не є, таким чином, порушується закон прав людини. Лікарям обов'язково слід пам'ятати при зіткненні з БАДами наступне:

- у цих засобів некоректні торгові назви (Анти-інфаркт, Анти-грип, тощо);
- як правило невстановлений склад, або вони містять заборонені до медичного застосування рослини, хімічні домішки, тощо;
- не проходять загальноприйняті підходи до експертизи та контролю відповідності стандартам якості;
- БАД (нутрицевтики, еубіотики, пара фармацевтики) – компоненти дієти, а не ЛЗ та мають вироблятися й контролюватися відповідними регламентами та процедурами, призначатися під контролем лікаря;
- БАД не відповідають номенклатурі МНЛ (WHO 1999) і не замінюють ЛЗ;

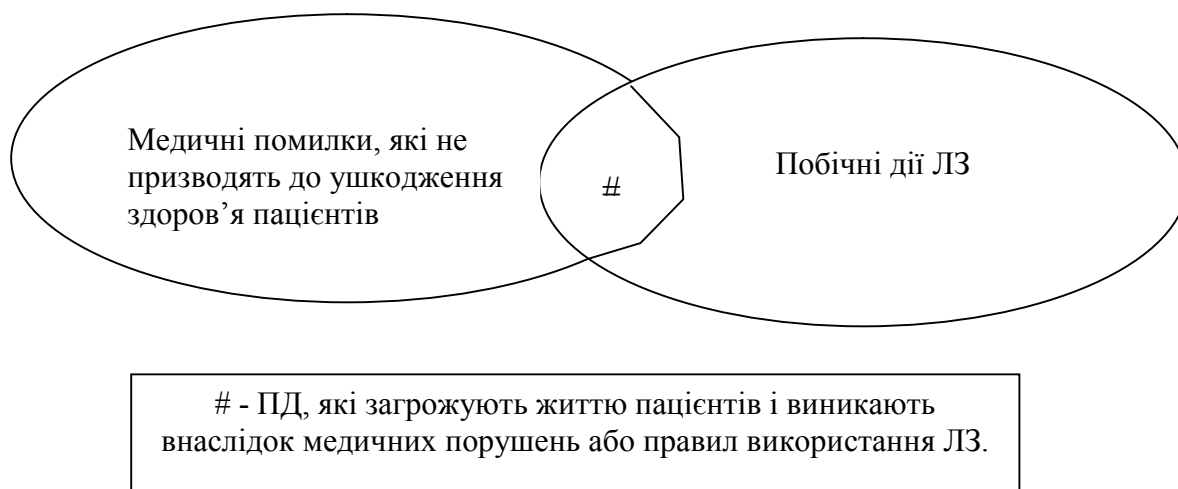
- Безконтрольна реклама.

«Неслухняність» пацієнтів при проведенні фармакотерапії як у госпітальних умовах, а особливо в амбулаторних, давно відомий феномен, який притаманний населенню в усіх країнах світу. Різноманітних причин для цього існування дуже багато (від особистості хворого та лікаря до оточення пацієнта, від стану його організму до соціальних проблем тощо). Суттєве значення має при цьому зайва фетишизація ЛЗ/хворий в межах самолікування, зловживання ЛЗ, поліпрагмазія (що може бути в 3 – 50 % причиною ПД), порушення дієти при медикаментозному лікуванні, а у випадках зловживання алкоголем ПД спостерігається у 25 % хворих. Як вважають експерти ВООЗ, можливість попередити ці ускладнення фармакотерапії коливається від 43,3 до 80 %. З цією метою лікар має обов'язково знати можливі шляхи формування позитивного комплаєнса:

- схема фармакотерапії не повинна бути пересичена великою кількістю препаратів (загально та на один прийом);
- назначати препарати в одній фармацевтичній формі;
- кратність прийому не повинна бути більш чотирьох разів на добу;
- призначати препарати з урахуванням схожості їх фармакокінетики;
- пояснити хворому доцільність використання схеми фармакотерапії а також можливості негативного впливу та ускладнень на якість його життя при самостійній відміні ЛЗ;
- відмова від ЛЗ із сумнівним терапевтичним ефектом;
- якомога частіше використовувати комбіновані форми ЛЗ;
- відмова від старих та малоефективних схем лікування;
- запобігання шаблонного підходу до фармакотерапії з урахування критерію «ефективність/безпечність»;
- вибір ЛЗ з урахуванням критерію ефективність/ціна.

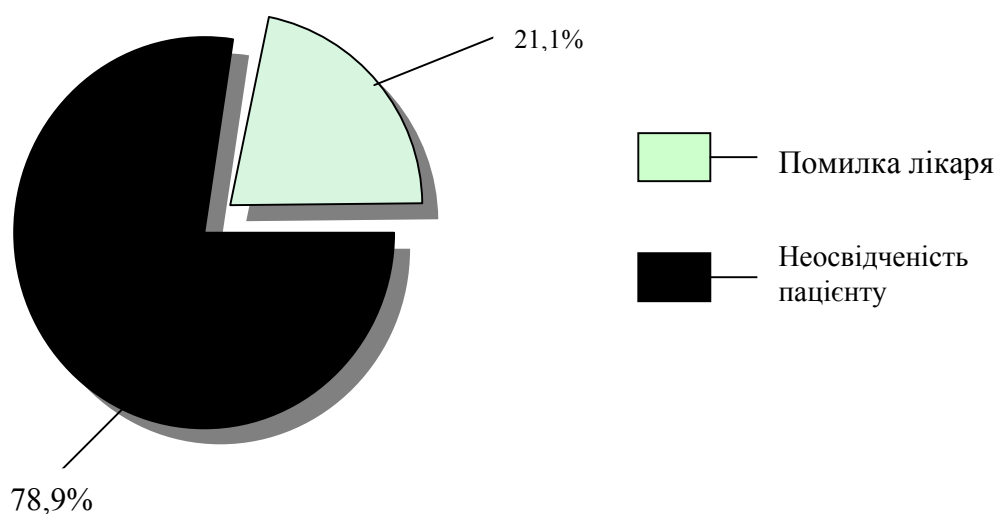
Міфотворчість та її розповсюдженість супроводжує ЛЗ з моменту їх появи в арсеналі лікування. Найбільш типовою формою її є переслідування конкретної комерційної цілі. Очевидно, що наведення порядку у галузі неправильної

рекламної компанії може сприяти усуненню негативного впливу на безпечність застосування ЛЗ. Головна роль у цьому повинна належати медичному суспільству, зокрема совісті кожного лікаря та його професіоналізму.



Попередній аналіз матеріалів спонтанних повідомлень в Україні дозволяє вважати, що медичні помилки при медичному призначенні ліків зустрічаються в 17,7 % випадків.

ПД в наслідок медичних помилок розвивається в 10 - 30% (Е.А.Ушкалова, В.В.Ченцов, 2004) у госпітальних хворих, а у амбулаторних - до 41 %. В цілому вони складають від 3 до 15 % всіх звернень за медичною допомогою. Госпіталізація в наслідок ПД відбувається в середньому в 3 - 10 % випадків.



Найчастіше ПД ЛЗ спостерігається невдовзі після початку лікування. Проте мутагенний і тератогенний ефекти можуть бути виявлені через місяці і роки, що робить вкрай важким з'ясування їх дійсної причини. Перебіг ПД ліків може бути гострим і хронічним, форма – легкою, середньої важкості і важкою.

Різноманітні ускладнення за клінічним перебігом у більшості випадків не складають будь-якої небезпеки для життя хворого і легко корегуються. Поряд з цим, через ті чи інші негативні реакції організму лікар буває змушений припинити курс лікування, що вкрай небажано. Тільки обізнаність про різні сторони дії препаратів допомагає не тільки усунути різноманітні симптоми ускладнень фармакотерапії, особливо початкових проявів, але й попередити їх розвиток.

Побічна дія (ефект) – небажаний з терапевтичної точки зору фармакологічний ефект ЛЗ, що спостерігається при використанні ЛЗ в дозах, рекомендованих для медичного застосування.

Побічна реакція – небажана для здоров'я людини небезпечна реакція при умові, якщо не може бути виключений причинно-наслідковий зв'язок між цією реакцією і застосуванням лікарського засобу.

Серйозна побічна реакції – люба небезпечна для життя побічна реакція при застосуванні лікарського засобу (незалежно від дозування), що приводить до госпіталізації при збільшенні строку госпіталізації, смерті пацієнта, є наслідком аномалії розвитку плоду.

Непередбачена побічна реакція – побічна реакція, характер і ступень якої не співпадає з інформацією про лікарський засіб у інструкції для медичного застосування.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПОБІЧНОЇ ДІЇ 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, алергійні реакції тощо).

Тип С – реакції, пов'язані з тривалою терапією (медикаментозна залежність).

Тип D – мутагенні, ембріотоксичні і тератогенні реакції.

Величину концентрації ЛЗ, яка викликає ефект, рівний 50% від максимального, визначають як **мінімальну терапевтичну концентрацію ЛЗ**.

Величину концентрації ЛЗ, яка викликає появу перших ознак токсичної дії, визначають як **мінімальну концентрацію, що переноситься**.

Інтервал між мінімальною терапевтичною концентрацією і мінімальною переносною концентрацією називають **терапевтичним діапазоном (терапевтичне вікно, коридор безпеки)**.

Відношення величини мінімальної концентрації, що переноситься, до величини мінімальної терапевтичної концентрації визначають як **терапевтичну широту ЛЗ**.

Середнє значення терапевтичної широти визначають як **середню терапевтичну концентрацію ЛЗ**.

Супутні фармакодинамічні небажані реакції.

Супутні небажані (у даній клінічній ситуації) реакції розвиваються при введенні ЛЗ у терапевтичних дозах і зумовлені їх впливом на однотипні рецептори, розташовані в різних органах і тканинах, або на інші типи рецепторів і спеціалізовані ділянки сприймаючих тканин різних типів. Так, серцеві глікозиди, блокуючи АТФ-азу K^+/Na^+ помпи міофібрил серцевого м'яза, призводять до позитивного інотропного ефекту, а взаємодія з аналогічним ферментом периферійних судин може сприяти небажаному зростанню периферійного судинного опору.

Дія антагоністів кальцію на «повільні» канали міоцитів серця і коронарних судин формує бажаний антиангінальний ефект, а аналогічний вплив на ШКТ може сприяти появі закрепів. До цієї ж групи ПД відноситься зайве уповільнення ЧСС при призначенні бета-адреноблокаторів, виражений головний біль і зниження АТ при прийманні нітрогліцерину. Прикладів можна привести стільки, скільки існує ЛЗ, позаяк кожен має як основну, так і другорядну фармакологічну дію, які при тих чи інших ситуаціях, обумовлених фармакокінетичними і фармакодинамічними властивостями препаратів, станом самого організму, раніше призначеною терапією або поєднаною терапією іншими ЛЗ, можуть викликати ПД.

Токсична дія ЛЗ. Причиною розвитку токсичної дії ЛЗ є підвищення плазмової концентрації. Це може бути пов'язане з прийманням неадекватної дози або порушенням кінетики ЛЗ у хворого: зменшенням зв'язування з білками і збільшенням вільної фракції, уповільненням біотрансформації, зниженням ниркової екскреції тощо.

Часто токсичні прояви спостерігаються при призначенні ЛЗ з малим діапазоном терапевтичної концентрації. Особливо небезпечно, якщо ці препарати кумулюють, а призначати їх потрібно тривало (антиаритміки, 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 прзначені хворому ЛЗ метаболізуються в печінці, рівень їх концентрації залежатиме від функціонального стану гепатоцитів (антиаритміки, антиконвульсанти, транквілізатори).

Токсична дія ЛЗ пов'язана з їх органотропним ефектом і залежить від властивостей речовини і продуктів його метаболізму. До проявів токсичного ефекту ЛЗ належать: нейро-, нефро-, гепато- і ототоксичність, пригнічення кровотворення, місцевоподразнювальна дія. Багато ЛЗ мають певну специфічну токсичність. У зв'язку з цим виділяють ЛЗ з переважною гепато-, гемато-, нефро-, нейротоксичністю тощо.

Медикаментозні нефропатії (МН) – захворювання нирок, що виникають унаслідок дії ЛЗ. Так, наприклад, гостру ниркову недостатність викликають антикоагулянти, дизопірамід, препарати вісмуту. Група антибіотиків ряду пеніциліну, що найчастіше призначаються серед антибіотиків інших класів, викликає ураження нирок у 7-8 % випадків. Часто МН викликають аміноглікозиди (неоміцин, гентаміцин, канаміцин, тобраміцин), особливо при поєднанні їх з фуросемідом, цефалотином, поліміксином, ванкоміцином, а також у осіб з гіперкреатиніемією. Достатньо поширені (7 % всіх захворювань нирок) МН викликаються нестероїдними протизапальними засобами (НПЗЗ), адже анальгетики застосовуються тривалими курсами при чисельних захворюваннях. Описані випадки нефропатії, обумовленої цитостатиками, кортикостероїдами, антикоагулянтами, вітамінами, йодвмісними рентгенконтрастними речовинами, після переливання крові і деяких кровозамінників тощо.

Вторинні побічні ефекти. Цей вид ускладнень медикаментозної терапії виникає при застосуванні високоактивних антибіотиків і інших протимікробних засобів і проявляється зміною нормальної бактерійної флори організму, що приводить до суперінфекції, дисбактеріозу і кандидамікозу. Найчастіше уражаються легені і шлунково-кишковий тракт. Кандидоз зазвичай розвивається при лікуванні тетрацикліном. Тривала терапія антибіотиками хронічних легневих захворювань сприяє виникненню стафілококових інфекцій. Глюкокортикоїди і імунодепресанти послаблюють імунітет, внаслідок чого збільшується ризик розвитку інфекційних захворювань. Тривале лікування імунодепресантами хворих після трансплантації нирок може ускладнитися цитомегаловірусною і грибковою інфекціями, що призводять до летального результату.

Ідіосинкразія – нехарактерна (спотворена) реакція ЛЗ, яка не може бути пояснена його фармакологічною активністю. Під терміном «ідіосинкразія» розуміють генетично обумовлену патологічну реакцію на певний лікарський засіб. Ця реакція характеризується різко підвищеною чутливістю хворого до відповідного засобу з незвичайно сильним і (або) тривалим ефектом. Однією з основних причин ідіосинкразії є відсутність або зниження активності деяких фе-

рментів в організмі хворого. Наприклад, гемоліз на фоні саліцилатів, сульфамідів і нітрофуранів, найчастіше обумовлений дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. У дітей раннього віку при лікуванні левоміцетином на 2-9-ий день може розвинути ускладнення у вигляді, так званого, синдрому Грея: метеоризм, діарея, блювота, ціаноз і розлади кровообігу, що призводить до смерті. Це пов'язано з недостатністю в організмі глюкуронілтрансферази. Тому застосування левоміцетину у дітей є небажаним.

Алергійні реакції. Алергійні реакції є наслідком ПД більшості ЛЗ. Вони відрізняються за клінічною симптоматикою, тяжкістю перебігу і результатом патологічного процесу. Розвиток алергійної ПД можливий лише тоді, коли організм був заздалегідь сенсibiliзованим.

Для медикаментозної алергії не існує залежності між дозою і вираженістю реакції. Нерідко незначна кількість ЛЗ може викликати важкі, загрозливі для життя алергійні реакції. У той же час в інших хворих використання високих доз ліків може обумовлювати лише легкі алергійні ефекти. Ступінь вираженості алергійних реакцій визначається: властивостями ЛЗ, методом його введення, індивідуальною реактивністю хворого, груповою або специфічною чутливістю до ЛЗ тощо.

Алергійні реакції за швидкістю розвитку клінічних проявів можуть бути розділені на три типи.

До першого типу належать реакції, що виникають гостро, іноді миттєво або протягом години після введення ЛЗ в організм. До їх числа входять гостра кропив'янка, бронхіальна астма, гемолітична анемія, анафілактичний шок.

Підгострі і сповільнені алергійні реакції, що розвиваються через декілька годин або декілька днів після застосування ліків, можуть проявлятися реакціями з боку слизових оболонок і шкірних покривів (кропив'янка, дерматит, ангіоневротичний набряк, ексфолювативний дерматит, некротичний епідермоліз, кон'юнктивіт), колагенозами (періартеріт, червоний вовчак, артралгії), ураженнями крові (гранулоцитопенія, апластична анемія, тромбоцитопенія), лихо-

манкою, симптомами з боку дихальної системи (риніт, бронхіальна астма), порушеннями функцій нирок, печінки тощо.

Медикаментозна залежність. Характеризується психічним, фізичним станом, певними реакціями, які завжди включають настійливу потребу в постійному або періодичному прийманні певних ЛЗ для того, щоб випробувати його дію на психіку, іноді, щоб уникнути неприємних симптомів, обумовлених припиненням їх застосування.

Під синдромом *психічної залежності* розуміють стан організму, що характеризується патологічною потребою в прийманні будь-якої психотропної речовини з тим, щоб уникнути порушень психіки або дискомфорту, які виникають при припиненні застосування, але без явищ абстиненції.

Синдром *фізичної залежності* – стан, що характеризується розвитком абстиненції при припиненні прийому ЛЗ або після введення його антагоністів. Це в першу чергу стосується наркотичних ЛЗ.

Мутагенні, ембріотоксичні, тератогенні реакції. ЛЗ можуть згубно впливати на формування чоловічих і жіночих статевих клітин, впливаючи на ембріон на стадії прогенезу, викликаючи хромосомну аберацію або мутації генів. Вірогідність пошкодження чоловічих статевих клітин значно менша, ніж жіночих, оскільки сперматогенез триває близько 64 днів, а овогенез починається ще внутрішньоутробно і може відбутися у будь-який час від статевого дозрівання до 50-55 років жінки.

Хромосомні аномалії особливо характерні для цитостатиків і антимітотичних препаратів, антибіотиків, що гальмують синтез білка (левоміцетин, тетрациклін, макроліди, аміноглікозиди). Доведена мутагенна дія фенобарбіталу, триметоприму, дифеніну, гексамідину, групи морфіну.

ЛЗ, що вживались вагітною жінкою, можуть викликати 2 варіанти дії на майбутню дитину: ембріотоксичний і тератогенний.

Ембріотоксична дія виникає впродовж перших 3 тижнів після запліднення і полягає в негативному впливі ліків на ембріон, що знаходиться в просвіті фалопієвих труб або в порожнині матки (до імплантації). У результаті відбува-

ється пошкодження і, як правило, загибель ембріона або він зберігається, що призводить до народження дитини з множинними вадами розвитку.

Тератогенна (від грец. teratos – потворність) дія, що розвивається з 3 до 10-го тижня вагітності, коли відбувається формування органів і тканин. Призводить до порушень диференціації розвитку тканин ембріона.

Необхідно пам'ятати, що жодний ЛЗ (навіть місцевого застосування) не може вважатися на 100 % безпечним для плоду. Плацентарний бар'єр пропускає більшість ЛР, а тривалість дії ЛР в організмі плода (і ПД) істотно більша, ніж у жінок, що пов'язане з низькою швидкістю їх інактивації і виведення.

Синдром «відміни». Виникає, як правило, при раптовому припиненні приймання ЛЗ. Наприклад, раптова відміна пропранололу може призвести до гіпертонічної кризи, хінідину – до важких аритмій, антиангінальних засобів – до різкого посилення стенокардії, відміна антикоагулянтів – до розвитку тромбоемболічного синдрому.

Синдром «обкрадання». Суть його полягає в тому, що ЛЗ, покращуючи (або підсилюючи) функцію окремого органу або його ділянок, тим самим погіршує діяльність суміжних систем і окремих ланок. Так, застосування сильних вазодилататорів приводить до посилення об'ємного кровотоку в ділянках, де добре функціонує судинна система. Це призводить до відтоку крові від регіонів, де судини склерозовані і не реагують на вазодилатацію. Клінічно даний синдром при застосуванні вазодилататорів характеризується розвитком ішемії.

Для попередження ПД ЛЗ необхідно дотримуватися наступного:

1. ЛЗ слід рекомендувати тільки за показаннями, в оптимальних дозах, краще шляхом ентерального введення .

2. Обов'язково з'ясувати у кожного хворого медикаментозний анамнез, а за необхідності проводити спеціальні дослідження для з'ясування можливої підвищеної чутливості до призначеного ЛЗ або його непереносимості.

3. Не слід застосовувати одночасно декілька ліків з однаковим механізмом дії, оскільки поліпрагмазія підвищує ризик виникнення побічних ефектів комбінованої медикаментозної терапії.

4. Враховувати стан тканинних «мішеней», з якими взаємодітимуть ліки, а також зміни функції життєво важливих органів і систем (печінки, нирок, травного апарату, системи крові, м'язів), що відіграють основну роль в біотрансформації фармакологічних препаратів. Враховувати особливості дії ліків у дитячому і похилому віці.

5. За наявності у хворого неадекватної реакції на ЛЗ слід замінити його іншим препаратом.

6. Антибактерійні засоби, які широко використовуються в практиці і часто викликають ПД, призначати з урахуванням етіології хвороби, виду і властивостей мікроорганізмів, а також їх чутливості до антибактерійного препарату.

7. Проводити роз'яснювальну роботу, спрямовану на боротьбу з неконтрольним застосуванням медикаментів, самолікуванням, пояснювати необхідність строгого дотримання термінів зберігання ліків.

Для дотримання одного з основних принципів лікування – «Не шкодь» – необхідно враховувати не тільки позитивні лікувальні властивості препаратів, але і їх здатність у ряді випадків викликати ускладнення.

РОЗДІЛ 2.

Контроль за побічною дією ліків.

Організація та методи аналізу.

Сьогодні вважається, що основними шляхами вирішення проблеми попередження ускладнень при медичному застосуванні ЛЗ є: або виробництво та випуск на фармацевтичний ринок нових більш якісних, ефективних та безпечних ЛЗ, або, як вважають експерти ВООЗ, розвиток системи здійснення більш оптимального контролю за їх безпекою. Останній підхід отримав назву – фармакологічного нагляду.

Основні елементи регулювання ефективності і безпеки ЛЗ (WHO, 1999)

Якість: перевірка якості як фрагмент процедури реєстрації препарату формування норм та стандартів ліцензування засобів виробництва і персоналу інспектування засобів виробництва і продукції контроль якості препаратів.

Безпека: перевірка безпеки як фрагмент процедури реєстрації препарату
моніторинг ADR інформування про ADR, відзив препарату

Ефективність: перевірка ефективності як фрагмент процедури реєстрації
препарату надання дозволу на проведення клінічних випробувань

Інформація: перевірка і затвердження інструкції для медичного застосування і маркування препаратів регулювання реклами та просування на ринку ЛЗ.

Система фармакологічного нагляду – це державна система збору, наукової оцінки інформації про ПД/ПР лікарських засобів при їх медичному застосуванні з метою прийняття відповідних регуляторних рішень.

Фармаконагляд в Україні базується на законі України «Про лікарські засоби» (1996), відповідних наказах МОЗ України (правова та адміністративна база), із урахування нормативно-правових актів ЄС – директиви 2001/83 ЄС Європейського парламента та Рада ЄС від 06.11.2001 «Про свід законів Суспільства відносно лікарських препаратів для людини».

В умовах використання в Україні більш ніж 22 000 зареєстрованих ЛЗ важливість проблеми безпечного застосування ліків та контролю за цим шляхом створення сучасної системи фармакологічного нагляду є одним з актуальних завдань системи охорони здоров'я.

Система фармакологічного нагляду повинна проводити також порівняльне вивчення даних про частоту відмічених випадків неправильного застосування та серйозних випадків зловживання ЛЗ.

ВООЗ розроблені спеціальні методи спостереження та підходи до об'єктивного виявлення ПР/ПД ЛЗ при їх медичному застосуванні:

1. Епізодичні випадкові повідомлення
2. Добровільні організовані повідомлення (в Україні – карта спонтанних повідомлень).
3. Інші системи організації спостережень на етапах широкого медичного застосування ЛЗ: реєстрація певних ПД ЛЗ; проспективні дослідження (дослідження в групах пацієнтів); ретроспективні дослідження (вивчення вияв-

лених випадків); популяційна статистика; узагальнення інформації із всіх джерел реєстрації ПД ЛЗ.

Методи отримання повідомлень про ПР/ПД ЛЗ (М.Н.Г.Дюкс, 1995) класифікуються таким чином:

1. Спонтанні повідомлення – дозволяють здійснити залучення населення; дозволяють здійснити контроль за ПД всіх ЛЗ, які дозволені до медичного застосування в країні; строки вивчення ПД не обмежені; існує можливість розподілу пацієнтів за відповідними групами; істотно не порушує перебіг подій; незначні витрати на дослідження.

Спонтанні повідомлення від лікарів це лише десята частина реальної кількості випадків ПД ЛЗ при їх медичному застосуванні (WHO, 2004). В США повідомлення регулюючим органам від виробника ЛЗ складають 98,3 % від всіх повідомлень про ПД ЛЗ. В Україні спонтанні повідомлення про ПД ЛЗ подавали тільки 6,8 % лікарів.

2. Активний моніторинг стаціонарів – базується на тому, що монітори збирають демографічні, соціальні та медичні дані на всіх пацієнтів, які поступають в стаціонар

3. Рецептурний моніторинг – базується на систематичному зборі та аналізі рецептів, які виписуються на новий ЛЗ; під час цього встановлюється контакт з лікарем, останній особисто повідомляє про дію препаратів

4. Вивчення в групах – принципово передбачає: визначення групи пацієнтів, які застосовують відповідний ЛЗ; визначення (виділення) контрольної групи пацієнтів (для порівняння); проведення порівняння між вказаними групами пацієнтів ефективності та безпеки фармакотерапії.

5. Порівняльне вивчення – базується на: відборі пацієнтів, для яких характерна визначена негативна реакція при призначенні відповідного ЛЗ; відборі пацієнтів, у яких відсутня визначена негативна реакція при застосування відповідного ЛЗ.

В Україні після проголошення незалежності вперше в історії її системи охорони здоров'я офіційним вивченням ПД ЛЗ розпочав займатись з 1996 р. підрозділ Фармакологічного комітету МОЗ України – Центр побічної дії ліків.

В 1999 р. ця структура була перетворена у Відділ фармакологічного нагляду в складі Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України. Постійно аналізуються особливості виникнення перебігу та лікування і профілактики ПДЛЗ. З 1996 по 2009 роки проведено оцінку груп ЛЗ, які найчастіше викликають ПД при медичному застосуванні ЛЗ в Україні.

Встановлено такі рівні:

антибіотики – 25,04%

серцево-судинні препарати – 23,01%

ЛЗ, які впливають на ЦНС – 6,32%

ЛЗ, які впливають на НПЗЛЗ – 6,32%.

Основні напрямки роботи системи фармаконагляду

- Інформаційне та методичне забезпечення системи охорони здоров'я з питань безпеки ЛЗ
- Здійснення збору, аналізу та узагальнення інформації про безпеку та ефективність застосування ЛЗ, отриманої від лікарів, виробників, міжнародних організацій
- Здійснення контролю за функціонуванням ФН в системі охорони здоров'я та виробництва (представництва) ЛЗ
- Підготовка пропозицій для МОЗ України про повну чи тимчасову заборону медичного застосування ЛЗ, внесення доповнень чи змін в інструкцію для медичного застосування ЛЗ
- Проведення спеціалізованої експертної оцінки перереєстраційних матеріалів стосовно безпеки ЛЗ

В Україні Інструкцією, затвердженою наказом МОЗ, встановлено наступний порядок надходження інформації про ПР/ПД ЛЗ до МОЗ України від лікарів та лікувально-профілактичних установ:

1. Вся інформація про побічні реакції/побічні дії лікарських засобів надходить до Центру.

2. Інформація про побічні реакції/побічні дії лікарських засобів надходить до Центру від:

- лікарів, фармацевтів та медичних працівників незалежно від відомчого підпорядкування і форм власності;
- виробників/власників реєстраційного посвідчення або їх уповноважених представників;
- уповноважених міжнародних організацій (Всесвітня організація охорони здоров'я – далі ВООЗ, Європейське співтовариство – далі ЄС, тощо);
- медичних інформативних джерел та наукових видань;
- громадських організацій, які презентують інтереси споживачів лікарських засобів, а також громадян;
- комісії з питань етики (під час клінічних випробувань лікарських засобів);
- регіональних відділень.

3. Центр отримує інформацію про побічні реакції/побічні дії лікарських засобів, систематизує, аналізує відповідно до термінів, що надані у цієї Інструкції та готує інформаційні повідомлення, аналітичні огляди, експрес інформацію, методичні рекомендації, пропозиції МОЗ України щодо зміни інструкції для медичного застосування і обігу лікарських засобів, тощо.

4. Звіти про підозрювані серйозні побічні реакції Центр має направляти до ВООЗ через бюро ВООЗ в Україні, а копії – до Агенції ЄС. Безпосередній контакт з хворим та встановлення ПД/ПР ЛЗ здійснюється лікарем. Оптимальне здійснення стандартних спеціальних алгоритмів вимагає уніфікації термінів, якими мають користуватися різні за фахом лікарі. У наказі МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених для медичного застосування» визначені основні терміни, які необхідно знати лікарям для заповнення карти-повідомлення (Форма № 137/0) (Додаток №1)..

1. Вірогідна побічна реакція – клінічні прояви, які включають зміни лабораторних показників і виникають під час приймання лікарського засобу, але напевно чи мають стосунок до супутніх захворювань або інших факторів, регресують після відміни лікарського засобу і при повторному призначенні цього лікарського засобу факт їх виникнення повторно невідомий.

2. Достовірні побічні реакції – клінічні прояви, які включають зміни лабораторних показників і виникають під час прийому лікарського засобу, але не можуть бути пояснені наявністю існуючих захворювань і впливом інших факторів та хімічних речовин, що регресують після відміни приймання лікарського засобу і виникають при його повторному призначенні.

3. Місцеві реакції – реакції, які виникають у місці застосування лікарського засобу.

4. Можлива побічна реакція – клінічні прояви, які включають зміни лабораторних показників і виникають під час приймання лікарського засобу, пояснюються наявністю супутніх захворювань або прийманням інших лікарських засобів чи хімічних речовин і для яких реакція на відміну лікарського засобу невідома.

5. Непередбачувана побічна реакція/явище – побічна реакція/явище, характер або ступінь вияву якої не відповідає наявній інформації про лікарський засіб, представленій у брошурі дослідника (для досліджуваного лікарського засобу).

6. Несерйозна побічна дія – будь-яка побічна дія, яка не відповідає критеріям, визначеним як серйозна побічна дія.

7. Передбачувана побічна дія – побічна дія, характер або ступінь вияву якої відповідає наявній інформації про лікарський засіб в аркуші-вкладиші та/або інструкції для медичного застосування лікарського засобу (для дозволеного до медичного застосування лікарського засобу).

8. Передбачувана побічна реакція/явище – побічна реакція/явище, характер або ступінь вияву якої відповідає наявній інформації про лікарський засіб, представленій у брошурі дослідника (для досліджуваного лікарського засобу).

9. Побічна реакція, яка не піддається класифікації – повідомлення про побічну реакцію, виникнення якої підозрюється, але яку не можна оцінити через недостатність інформації або наявність суперечностей у цій інформації.

10. Побічний ефект – небезпечна властивість лікарського засобу при його медичному застосуванні, яка не пов'язана з дозовим режимом лікарського засобу.

11. Реакції на відміну лікарського засобу – побічна реакція, яка виникає при різкому припиненні приймання лікарського засобу.

12. Реакції взаємодії – реакції, які виникають на фоні приймання декількох лікарських засобів і є наслідком їх взаємодії у фармакодинамічній та/або фармакокінетичній фазах.

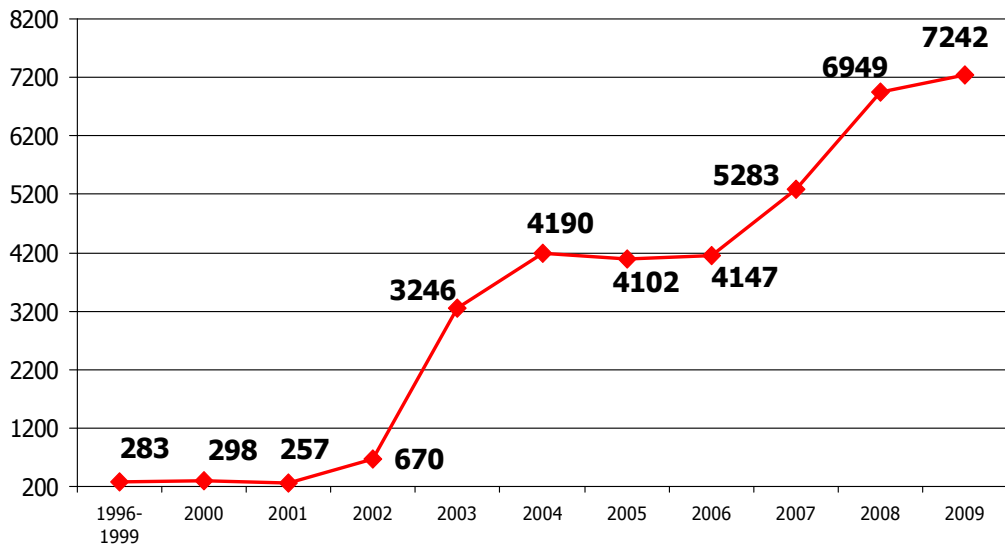
13. Серйозна побічна дія – будь-яка несприятлива, небезпечна для життя побічна дія, яка виникає при медичному застосуванні лікарського засобу та призводить до госпіталізації пацієнта або збільшення терміну госпіталізації, інвалідизації, смерті досліджуваного, та спричиняє аномалії розвитку плода та вроджені аномалії.

14. Сигнал – інформація про можливий причинно-наслідковий зв'язок між побічним явищем та прийманням лікарського засобу, про який раніше не було нічого відомо або відомості були недостатні (коли таких сигналів більше одного – інформація якісна, а подія серйозна), що подається в Центр та замовнику лікарем за встановленою цією Інструкцією формою.

14. Сумнівна побічна реакція – клінічні прояви, які включають зміни лабораторних показників, що виникають через відсутність чіткого зв'язку з часом приймання лікарського засобу. Причиною виникнення цієї реакції можуть бути інші фактори (приймання інших лікарських засобів, супутні захворювання, хімічні речовини тощо).

15. Умовна побічна реакція – клінічні прояви, у тому числі зміни лабораторних показників, які належать до побічних реакцій, але вимагають отримання додаткових даних для точної оцінки.

Динаміка надходження повідомлень про ПР до ДФЦ МОЗ України, які введені у базу даних ПР ЛЗ (1996- 2009)



Я

ТОП-10 ЛЗ (за міжнародною непатентованою назвою - МНН), на які надійшла найбільша кількість повідомлень про ПР ЛЗ (2009р.)

МНН	Кількість повідомлень про ПР
Ceftriaxone	305
Dextran	231
Amoxicillin and enzyme inhibitor	198
Diclofenac	177
Electrolytes in combination with other drugs	170
Amoxicillin	160
Pentoxifylline	146
Ciprofloxacin	126
Combinations	124
Amlodipine	93

**Фармакотерапевтичні групи ЛЗ (за класифікацією АТС),
на тлі застосування яких виникали ПР (2009р.)**

Фармакотерапевтична група ЛЗ	Питома вага ПР, %
Антимікробні засоби для системного застосування	32,9
Засоби, що впливають на серцево-судинну систему	15,9
Засоби, що діють на нервову систему	11,1
Засоби, що впливають на систему крові і гемопоєз	10,9
Засоби, що впливають на систему травлення і метаболізм	10,7
Засоби, що впливають на опорно-руховий апарат	7,6
Засоби що діють на респіраторну систему	5,6
Дерматологічні засоби	1,4
Антинеопластичні та імуномодуючі засоби	1,1
Засоби, що діють на органи відчуття	0,8
Різні засоби	0,7
Засоби, що впливають на сечостатеву систему і статеві гормони	0,6
Препарати гормонів для системного застосування (крім статевих гормонів)	0,5
Протипаразитарні засоби, інсектициди і репеленти	0,2

**Системні прояви ПР ЛЗ, повідомлення
про які надійшли до Центру (2009)**

Системні ураження	Випадків	
	абс.	%
алергічні реакції	4436	60,58
порушення з боку травного тракту	803	10,97
порушення нервової системи	767	10,47
серцево-судинні розлади	572	7,81
інші порушення	745	10,17

NB! 43 % випадків летальних наслідків ПР ЛЗ були результатом безвідповідального самолікування та допущених при цьому помилок

Найбільш поширені медичні помилки як причина виникнення ПР ЛЗ:

- не врахування протипоказань (49,7%);
- порушення дозового режиму та способу введення ЛЗ (44,6%);
- не врахування даних анамнезу (3,4%);
- одночасне застосування несумісних препаратів (2,3%).

Реальний вклад системи фармаконагляду України у процес безпечного застосування ЛЗ:

Через формування сигналу було внесено зміни в інформацію з безпеки препаратів, діючою речовиною яких є:

- тіотриазолін
- кверцетин
- L-лізину есцинат
- натрію хлорид
- декстран (розчин глюкози, реополіглюкін)
- розчин Рінгера, Рінгера лактату

Внесення змін та доповнень в Інструкції для медичного застосування ЛЗ за результатами сучасних даних з питань безпеки ЛЗ та експертизи перереєстраційних матеріалів.

Деякі групи або окремі ЛЗ, відносно обігу або медичного застосування яких в Україні прийняті відповідні регулюючі рішення ДФЦ МОЗ України (2009)

Рік	Назва	Рішення
2009	Комбіновані препарати, які містять німесулід і парацетамол резорбтивної дії	Заборонено медичне застосування
2009	Римонабант (акомплія)	Заборонено медичне застосування
2009	Ефалізумаб (раптіва)	Заборонено медичне застосування
2010	Сибутрамін	Заборонено медичне застосування

Можливості та завдання системи фармаконагляду в Україні:

- Побудова прогнозів щодо частоти виникнення ПР в залежності від частоти застосування ЛЗ
- Виявлення небезпечних ЛЗ за результатами ФН
- Визначення груп ризику призначення фармакотерапії
- Виявлення типових медичних помилок як причини виникнення ПР та розробка заходів щодо їх усунення
- Проведення просвітницької роботи серед населення з метою формування відповідального самолікування
- Впровадження моніторингу стаціонарів як прогресивного методу збору інформації про ПР ЛЗ

Додаток 1.

Назва міністерства, іншого центрального органу виконавчої влади, органу місцевого самоврядування, у сфері управління яких перебуває заклад _____ Найменування та місцезнаходження закладу _____ _____ Ідентифікаційний код ЄДРПОУ _____	МЕДИЧНА ДОКУМЕНТАЦІЯ Форма первинної облікової документації Форма № 137/0 Затверджена наказом МОЗ України від 27.12.2006 № 898
КАРТА-ПОВІДОМЛЕННЯ ПРО ПОБІЧНУ РЕАКЦІЮ (далі - ПР) ЧИ ВІДСУТНІСТЬ ЕФЕКТИВНОСТІ (далі - ВЕ) ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ (далі - ЛЗ) ПРИ МЕДИЧНОМУ ЗАСТОСУВАННІ (заповнює лікар)	Вид повідомлення <input type="checkbox"/> первинне <input type="checkbox"/> остаточне

I. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПАЦІЄНТА

1. Ініціали пацієнта	2. Номер історії хвороби/ амбулаторної карти	3. Дата народження			4. Вік, років	5. Стать	6. Наслідок ПР	
		день	місяць	рік			<input type="checkbox"/> видужування без наслідків	<input type="checkbox"/> видужування з наслідками
7. Клінічний діагноз (із зазначенням шифру за МКХ-10)						8. Інша важлива інформація (дані анамнезу, дані лабораторно-інструментальних досліджень, алергологічний стан та ін.)		

II. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПР/ВЕ

9. Початок ПР/ВЕ	10. Закінчення ПР	11. ПР триває <input type="checkbox"/>	13. Категорія ПР
/ ___ / ___ / ___ /	/ ___ / ___ / ___ /		
12. Опис ПР/Зазначення ВЕ ЛЗ <u>Випадок:</u>			<input type="checkbox"/> смерть пацієнта / ___ / ___ / ___ / <input type="checkbox"/> загроза життю <input type="checkbox"/> госпіталізація амбулаторного пацієнта чи продовження термінів госпіталізації стаціонарного <input type="checkbox"/> тимчасова або значима непрацездатність, інвалідність <input type="checkbox"/> вроджені вади розвитку <input type="checkbox"/> нічого з вищезазначеного

III. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПІДОЗРЮВАНИЙ ЛЗ (ПЛЗ), ВИРОБНИКА ПЛЗ

14. ПЛЗ (торгова назва, лікарська форма)	15. Виробник, країна			16. Номер серії
17. Показання для призначення	18. Разова доза	19. Кратність приймання	20. Спосіб уведення	21. Початок терапії ПЛЗ
22. Чи отримував хворий ПЛЗ раніше? <input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні <input type="checkbox"/> невідомо			23. Якщо так, то які ПР виникали: <input type="checkbox"/> подібні <input type="checkbox"/> інші <input type="checkbox"/> невідомо	

IV. ІНФОРМАЦІЯ ПРО СУПУТНІ ЛЗ (за виключенням препаратів, які застосовувалися для корекції наслідків ПР)

24. Супутні ЛЗ (торгова назва, лікарська форма)	25. Разова доза	26. Кратність приймання	27. Спосіб уведення	28. Дата призначення (від/до)

V. ЗАСОБИ КОРЕКЦІЇ ПР

<input type="checkbox"/> Відміна ПЛЗ Чи супроводжувалась відміна ПЛЗ зникненням ПР?	<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні
<input type="checkbox"/> Повторне призначення ПЛЗ Чи відмічено поновлення ПР після повторного призначення ПЛЗ?	<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні
<input type="checkbox"/> Зниження дози ПЛЗ (зазначити, на скільки): Чи відмічено поновлення ПР після зниження дози ПЛЗ?	<input type="checkbox"/> так <input type="checkbox"/> ні
<input type="checkbox"/> Корекцію ПР не проводили	
<input type="checkbox"/> Відміна супутніх ЛЗ (зазначити, які)	
<input type="checkbox"/> Медикаментозна терапія ПР (зазначити ЛЗ, дозовий режим, тривалість призначення):	

VI. ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВИЙ ЗВ'ЯЗОК МІЖ КЛІНІЧНИМИ ПРОЯВАМИ ПР ТА ПЛЗ

<input type="checkbox"/> визначений	<input type="checkbox"/> імовірний	<input type="checkbox"/> можливий	<input type="checkbox"/> сумнівний	<input type="checkbox"/> не підлягає класифікації
-------------------------------------	------------------------------------	-----------------------------------	------------------------------------	---

VII. ІНФОРМАЦІЯ ПРО ПОВІДОМНИКА

29. П.І.Б. повідомника, тел/факс	30. Назва та місцезнаходження лікувального закладу	Дата заповнення

Практична частина

Завдання 6. Заповніть таблицю 6.

Таблиця 6. Клінічні види побічної дії лікарських засобів.

Види побічної дії ліків	Залежність від дози	Залежність від тривалості застосування	Легко перед- бачувані	Важко перед- бачувані
1. Фармакодинамічні 2. Токсичні 3. Алергічні 4. Синдром “відміни” 5. Мутагенні, тератогенні, ембріотоксичні 6. Ідіосинкразія 7. Медикаментозна залежність 8. Вторинні побічні ефекти: <ul style="list-style-type: none"> • дисбактеріоз • кандидамікоз 9. Синдром “обкрадування”				

Завдання 7. Заповніть таблицю 7.

Таблиця 7. Механізми і приклади можливої взаємодії ліків.

Вид взаємодії	Механізм розвитку	Приклади
1. Фармацевтична		
2. Фармакокінетична на рівні: <ul style="list-style-type: none"> • абсорбції 		

<ul style="list-style-type: none"> • розподілу • зв'язування з білками крові і тканинами • біотрансформації • виведення із сечею і жовчю 		
<p>3. Фармакодинамічна на рівні:</p> <ul style="list-style-type: none"> • конкуренції за рецептори • впливу на медіатори • зміни чутливості рецепторів. 		

III. Навчальні задачі

Завдання 1. Хвора 39 років відмічає погіршення самопочуття, головний біль, біль у м'язах і суглобах, болючу висипку на шкірі, яка розвинулась через 8 годин після ін'єкцій пеніциліну та анальгіну з приводу гострого отиту. Об'єктивно: Загальний стан хворої важкий, температура тіла - 39,2°C. Шкірні покриви різко гіперемовані, на тулубі і кінцівках – множинні міхурі великих розмірів, ерозивні ділянки з обривками епідермісу. Симптом Нікольського різко позитивний. Ваш діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 2. Хвора А., 27 років, поступила в ургентному порядку в лікарню зі скаргами на нудоту, блювоту, утруднене дихання, свербіж шкіри. Захворіла раптово, 1 годину тому після ін'єкції пеніциліну. Об'єктивно: загальний стан важкий, на шкірі уртикарний висип. Дихання стридорозне, тони серця ослаблені, систолічний шум на верхівці, АТ – 40/0 мм рт.ст. пульс –

130 за хвилину, нитковидний, живіт болючий. На ЕКГ: зміщення інтервалу ST, негативний T в грудних відведеннях. Чим можна пояснити утруднене дихання при даному стані? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 3. У жінки, 35 років, через 30 хв. після внутрішньом'язової ін'єкції ампіциліну з'явилися різка загальна слабкість, свербіж обличчя та рук, нудота, кашель, задишка, біль у грудній клітці. Об'єктивно: ціаноз, набряк повік, обличчя, шиї, шкіра волога з червоною висипкою. пульс - 120 за хвилину, АТ – 70/20 мм рт.ст., тони серця глухі, дихання часте, поверхневе з великою кількістю різнокаліберних вологих хрипів. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 4. Чоловіку, 40 років, з гіпертонічною хворобою був призначений лікарський засіб, який за 3 дні поліпшив стан хворого та нормалізував рівень АТ. Через деякий час пацієнт звернувся до лікаря зі скаргами на непродуктивний кашель, який не змінювався після вживання протикашльових засобів і спричинив порушення сну хворого. В анамнезі обструктивних захворювань легень немає. Який препарат найбільш імовірно приймав хворий?

Завдання 5. Мати дитини 3 років помітила в неї напади частого серцебиття, задишку, які виникають раптово і тривають близько 3 год. Об'єктивно: шкіра бліда, періоральний ціаноз, пульсація шийних вен. Над легенями – везикулярне дихання. Межі серця в нормі, тони приглушені, пульс – 180 за хвилину, АТ – 80/55 мм рт.ст. На ЕКГ: зареєстровано пароксизмальну тахікардію з аберованими комплексами QRS. Уведення якого препарату протипоказано для лікування нападу в даного хворого?

Завдання 6. У 10-річного хлопчика на фоні вживання ампіциліну гостро розвинулася медикаментозна алергія у вигляді генералізованої кропивниці,

масивного набряку Квінке. Стан дитини тяжкий. З яких препаратів слід розпочати інтенсивну терапію?

Завдання 7. Хворий Н., 23 років скаржиться на підвищення температури тіла до 39,5 °С, наростаючу головну біль з нудотою та блюванням. Захворювання розвилось гостро на протязі 2 днів. Об'єктивно: виявляються оболонкові симптоми (ригідність шийних м'язів, симптом Керніга), підвищені сухожилкові рефлекси, черевні знижені. Цереброспінальна рідина каламутна, гнійна, витікає під підвищеним тиском, виявляється нейтрофільний плеоцитоз, підвищений вміст білка, знижений рівень цукру та хлоридів. Спостерігається гіперлейкоцитоз крові та збільшення ШОЕ. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 8. У новонародженого на 5 день розвинувся септичний стан, що супроводжувався підвищенням температури до 40°C, з явищами вираженої інтоксикації: блідість, блювання, задишка, занепокоєння, судоми. Виник дисемінований висип (пухирці з геморагічним вмістом) на шкірі, слизових оболонках ротової порожнини, глотки, кон'юнктиви. Мати дитини страждає на генітальний герпес. В легенях жорстке дихання та дрібнопухирцеві хрипи. Відмічається збільшення печінки. Який найбільш вірогідний діагноз? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 9. Дитина 7 місяців захворіла гостро взимку з підвищення температури до 39 °С, неспокою, блювання, рідких випорожнень. При огляді: незначні катаральні явища з боку верхніх дихальних шляхів, живіт урчить, випорожнення водяністі, кожної години, шкіра суха, тургор тканин знижений. Бактеріологічне дослідження калу негативне. Який метод лікування є першочерговим? Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 10. Хвора 43 р., звернулась за допомогою на 10-й день від початку захворювання зі скаргами на гарячку, головний біль, кволість, сухий кашель. Загальний стан середньої тяжкості, температура тіла - 38,8 °С, квола. Шкіра бліда, на передній стінці живота поодинокі розеолезні висипання. Язик сухий, з відбитками зубів, обкладений білим нальотом. В легенях жорстке дихання, ослаблене справа в нижній долі, ЧД 30 за хвилину: Тони серця ослаблені, ритмічні, ЧСС 68 за хвилину, АТ 100/60 мм рт.ст. Живіт здутий, гепато-лієнальний синдром. Лікар-інфекціоніст виставив діагноз трихінельоз. Визначте план фармакотерапії. Вкажіть протипоказання, побічні дії та взаємодії запропонованих ліків.

Завдання 11. Хворому, що страждає тромбофлебітом, із приводу якого він проходив курс лікування неодикумарином, був призначений доксицикліна гідрохлорид. Через тиждень у нього виник геморагічний синдром (петехії, кровоточивість ясен, гематурія). Визначте причину цього ускладнення.

Завдання 12. Хворий із залишковими явищами інсульту, що приймав щодня прозерин, відчув раптово біль у правому підребер'ї, нудоту. Був введений атропін, але поліпшення не настало. З анамнезу відомо, що протягом 3 років хворий страждає хронічним холециститом. Чому не було ефекту від введення атропіну? Визначте вид взаємодії ліків.

Завдання 13. У хворого в ході операції з приводу апендициту, що проводилася під місцевою анестезією, раптово втратилася свідомість, виникли клоніко-тонічні судоми, потім настала релаксація м'язів, зупинка дихання, колапс. Встановіть причину ускладнення і сплануйте заходи допомоги.

Завдання 14. Хворий приймає адельфан-езидрекс, целанід, гіпотіазид, які призначені терапевтом. Які можливі ускладнення при спільному застосуванні цих препаратів? Запропонуйте рекомендації для попередження цих ускладнень.

IV. Тести для контролю засвоєння матеріалу

Тести вихідного рівня

Тест 1. У хворой на системний червоний вовчак, яка лікується в терапевтичному стаціонарі, при переливанні свіжозамороженої плазми розвинулась гіперемія шкірного покриву, набряк Квінке. Хвора занепокоєна, дихання утруднене, ціаноз слизових оболонок, холодний піт, гучне свистяче дихання. Пульс 126 в 1хв., ниткоподібний, АТ 90/60 мм рт.ст. Які першочергові заходи необхідно взяти?

- A. Ввести допамін та розчин лактосулу в/в
- B. Ввести еуфілін та гідрокарбонат натрію
- C. Припинити переливання плазми, ввести 0,3мл 0,1% розчину адреналіну підшкірно
- D. Припинити переливання плазми, ввести лазикс та реополіглюкін в/в
- E. Припинити переливання плазми, ввести серцеві глікозиди та еуфілін в/в

Тест 2. Відомо, що хворий отримує лікування нейролептиками, зокрема аміназином. Має місце артеріальна гіпотензія з явищами ортостатичного колапсу. Хворому протипоказане введення:

- A. Адреналіну
- B. Атропіну
- C. Кордіаміну
- D. Кофеїну
- E. Сульфокамфокаїну

Тест 3. В ранньому післяопераційному періоді у хворого наступила зупинка дихання, обумовлена відновленням дії недеполяризуючих міорелаксантів. Який специфічний антидот необхідно використати?

- A. Активоване вугілля
- B. Атропін
- C. Налоксон
- D. Прозерін
- E. Унітіол

Тест 4. В реанімаційне відділення доставлена хвора 45 років без свідомості. Шкіра холодна, бліда, суха, акроціаноз. Щільний набряк обличчя, тіла, го-мілок, температура тіла – 33°C. Сухожильні рефлекси в'ялі. пульс - 50/хв., малий, ритмічний. АТ- 90/60 мм рт.ст. Тони серця різко послаблені. Ди-хання рідке, глибоке. Лабораторно: гіпохромна анемія, гіперхолестеріне-мія, високий рівень ТТГ крові. Який препарат необхідно призначити в пе-ршу чергу?

- A. Анаприлін
- B. Глюкоза
- C. Мерказоліл
- D. Преднізолон
- E. Трийодтиронін

Тест 5. Які трансфузійні препарати краще усувають порушення мікроциркуляції?

- A. Альбумін
- B. Желатиноль
- C. Реополіглюкін, альбумін
- D. Суцільна кров, плазма

Еталони відповідей

№ тесту	1	2	3	4	5
Відповідь	C	A	D	E	C

Тести кінцевого рівня знань

Тест №1.

При тривалому застосуванні діуретиків можуть виникати такі порушення окрім:

- А. Гіпокаліємія.
- Б. Порушення статевої функції у чоловіків.
- В. Зниження толерантності до глюкози.
- Г. Подагра.
- Д. Синдром Рейно.

Тест №2.

Який з перерахованих факторів буде найменш сприяти розвитку ототоксичної дії аміноглікозидів?

- А. Порушення функції нирок.
- Б. Похилий вік хворого.
- В. Порушення функції печінки.
- Г. Комбінований прийом з фуросемидом.
- Д. Гостра респираторна інфекція з порушенням функції дихальних шляхів.

Тест №3.

Розвиток недостатності якого вітаміну можна очікувати у жінок при тривалому застосуванні оральних контрацептивів?

- А. Фолієвої кислоти.
- Б. Ретінола.
- В. Тіаміну.
- Г. Піридоксину.
- Д. Рибофлавіну.

Тест №4.

Призначення якого з перерахованих вітамінів протягом вагітності може сприяти

розвитку вад у дитини (тератогенна дія)?

- А. Тіамін.
- Б. Піридоксин.
- В. Ретінол.
- Г. Аскорбинова кислота.
- Д. Рибофлавін.

Тест №5.

При раптовому припиненні прийому клофеліну у хворого розвинулась гіпертонічна

криза. Який тип побічної реакції спостерігається у хворого?

- А. Токсична дія.
- Б. Алергічна реакція.
- В. Місцева реакція.
- Г. Реакція на відміну ЛЗ.
- Д. Канцерогенна реакція.

Тест №6.

Що відносять до тератогенної дії лікарських засобів?

- А. Вплив на генетичний апарат клітин.
- Б. Розвиток аномалій розвитку у дитини.
- В. Підвищення швидкості пологів.
- Г. Формування викидня.
- Д. Стимуляція росту злоякісних пухлин.

Тест №7.

При прийомі цефазоліну у хворого розвинулись ядуха, запоморочення та лихоманка.

Який тип алергічної реакції спостерігається у хворого?

- А. Перший.
- Б. Другий.

В. Третій.

Г. Четвертий.

Тест №8.

Мутагенна дія лікарського засобу це:

А. Стимуляція росту злоякісних пухлин.

Б. Розвиток аномалій розвитку плоду.

В. Ураження генетичного апарату клітин.

Г. Розвиток дегенеративних змін слухового нерву.

Д. Формування викидня.

Тест №9.

Коли може розвинутися ембріотоксична дія лікарських препаратів?

А. В перші три неділі вагітності.

Б. Від початку четвертої до кінця восьмої неділі вагітності.

В. У другому триместрі вагітності.

Г. У третьому триместрі вагітності.

Тест №10.

На прийом пеніциліну у хворого встановлено алергічну реакцію. Лікар
призначив

хворому цефалоспорин, однак знову з'явилися макуло-папульозний висип,
лихоманка.

До якого типу відносять цю алергічну реакцію?

А. Негайний.

Б. Повільний.

В. Перехресний.

Г. Імунокомплексний.

Д. Цитолітичний.

Тест №11.

У хворого прийом клофеліну супроводжується вираженою сухістю
ротової
порожнини.

До якої побічної дії/реакції слід віднести цю прояву?

А. Алергічна.

Б. Токсична.

В. Обумовлена особливостями організму хворого.

Г. Обумовлена фармакологічними властивостями препарату.

Тест №12.

У хворого похилого віку наприкінці п'ятої доби прийому гентаміцину 16 мг/добу

з'явилися запаморочення, труднощі при вставанні та сиданні без візуального контролю,

ністагм.

До якої побічної дії/реакції слід віднести цю прояву?

А. Алергічна.

Б. Токсична.

В. Обумовлена особливостями організму хворого.

Г. Обумовлена фармакологічними властивостями препарату.

Тест №13.

У хворого 39 р., на калькульозний холецистит, який раніше отримувал комплексну

терапію (одночасно отримувал цефазолін та димедрол), додатково був призначений

гентаміцин. Через 6 годин після першого введення препарату в місці введення з'явилися

свербіння, гіперемія та біль. Алергологічний анамнез не обтяжений.

При заповненні карти-повідомлення про побічну дію/реакцію лікарських засобів до

якої категорії лікар повинен віднести цей випадок?

А. Вірогідна побічна реакція.

Б. Місцева реакція.

В. Непередбачена побічна реакція.

Г. Передбачена побічна реакція.

Д. Сумнівна побічна реакція.

Тест №14.

У хворого 72 р., на пластичний ірит правого ока на призначення папаверину

гідрохлориду по 2 мл в/м після першого введення розвинувся набряк

Квінке. Алергологічний

анамнез не обтяжений. Будь-які незвичайні реакції на ліки або хімічні речовини не

спостерігались.

При заповненні карти-повідомлення про побічну дію/реакцію лікарських засобів до

якої категорії лікар повинен віднести цей випадок?

А. Непередбачувана побічна дія.

Б. Небезпечні властивості лікарського засобу (побічна реакція/дія).

В. Реакція взаємодії.

Г. Сумнівна побічна реакція.

Д. Побічна реакція.

Тест №15.

У хворого 52 р., на ІХС: післяінфарктний кардіосклероз, гіпертонічна хвороба II ст.,

призначення в комплексній терапії (одночасно пацієнт отримував метопролол та верапаміл-

ретард) через 2 години після першого прийому розвилась брадикардія (з 72 до 50 уд/хв).

Алергологічний анамнез не обтяжений.

До якої побічної дії/реакції слід віднести цю прояву?

А. Реакція при взаємодії лікарських засобів.

Б. Токсична реакція.

В. Алергічна реакція.

Г. Канцерогенный эффект.

Д. Тератогенный эффект.

Эталоны відповідей:

Тест №1 Д

Тест №2 В

Тест №3 А

Тест №4 В

Тест №5 Г

Тест №6 Б

Тест №7 А

Тест №8 В

Тест №9 А

Тест №10 В

Тест №11 Г.

Тест №12 Б.

Тест №13 Б.

Тест №14 А.

Тест №15 А.

Література

1. Астахова А.В. Определение степени достоверности (причинно-следственной связи: лекарство/побочная реакция). Материалы семинара “Контроль безопасности лекарств” VI Всемирного национального конгресса “Человек и лекарство”, 1998 г., Москва, - с.45-55.

2. Белоусов Ю.Б., Мальцев В.И., Ефимцева Т.К. Клинический этап разработки лекарственных средств. В кн.: Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств/Под ред. Членкорр АМН Украины А.В.Стефанова и др..-К.:Издательский дом “Авиценна”, 2001.-426 с.

3. Викторов А.П., Туманов В.А., Сулима Е.Г. Клиническая фармакология новорожденных// К, 2001.- 434 с.

4. Викторов А.П. и соавт. Контроль за безопасностью лекарственных препаратов в мире и проблемы развития фармакологического надзора в Украине//Провизор.-2002,№1.-С.9-13
5. Викторов А.П., Коваленко В.Н., Ковтун Л.И. Фармакологический надзор. В кн.: Руководство по клиническим испытаниям лекарственных средств/Под ред. Членкорр АМН Украины А.В.Стефанова и др..- К.:Издательский дом “Авиценна”, 2001.-с.288-314.
6. Вікторів О., Ковтун Л. Проблеми розвитку фармакологічного нагляду в Україні//Вісник фармакології і фармації.-2002, №1
7. Вікторів О.П. Сучасні підходи до вивчення та контролю побічної дії ліків// Фарм. журн.- 1995.- №.6.- с. 6-12.
8. Вікторів О.П., Єфімцева Т.К., Коваленко В.М. та співавт. Фармакологічний нагляд – сучасні підходи до створення в Україні. . II Нац. з’їзд фармакологів України. Тези доп., Дніпропетровськ, 2001.-с.41-42.
9. Вікторів О.П. Фармакологічний нагляд: сучасні проблеми //Ліки і життя.-2005.
10. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Оксфордский справочник по клинической фармакологии.М.:Медицина, 2000.-744 с.
11. Зупанец И.А., Черных В.П., Попов С.Б. и соав. Фармацевтическая опека. Избранные лекции.
12. Исследования по использованию лекарственных средств. Методы и применение/Под ред. М.Н.Г.Дюкса/Региональные публикации ВОЗ, Европейская серия, 45.ВОЗ, Европейское региональное бюро, Копенгаген, Кыргызстан, Бишкек, 1995. - 219 с.
13. Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров’я “Про подання інформації про побічні реакції/побічні дії лікарських засобів // К., 2001.
14. Коваленко В.Н., Викторов А.П. Этические проблемы фармаконадзора: производитель, врач, исследователь, организаторы здравоохранения. I Нац. Конгрес з фарм опек. Тез. доп., Київ, 2001.-с.51

15. Комиссаров И.В. Профилактика осложнений лекарственной терапии //Новости медицины и фармации.- 2004. - №9.- С. 8.
16. Кукес В.Г. Побочное действие лекарственных средств: Тез. докл. II Российского нац. конгресса “Человек и лекарство”, 10-15 апреля 1995 г., Москва, - РЦ “Фарминфо”, 1995.-с.53.
17. Лепяхин В.К., Астахова А.Л. Современное состояние проблемы безопасности лекарств. Международное сотрудничество. Материалы семинара “Контроль безопасности лекарств” VI Всемирного национального конгресса “Человек и лекарство”, 1998 г., Москва, - с.2-15.
18. Лицензирование в Европейском Союзе: фармацевтический сектор/Редакторы-составители В.А.Усенко, А.Л.Спасокукоцкий.-К.-Морион Лтд,1998.-384 с.
19. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология: М.:Медицина, 2002.-680 с.
20. Налетов С.В., Зупанец И.А., Бахтеева Т.Д. и соав. Клиническая фармакология в практике врача. Пособие для врачей-интернов. Севастополь: «Вебер», 2003.- 672 с.
21. Паттерсон Р. и соавт. Аллергические болезни: диагностика и лечение: Пер. с англ./Под ред. акад. РАМН А.Г.Чучалина и соавт.-М.: ГЭОТАР, Медицина, 2000.-768 с.
22. Чельцов В.В. Механизмы развития неблагоприятных побочных реакций лекарственных средств. Материалы семинара “Контроль безопасности лекарств” VI Всемирного национального конгресса “Человек и лекарство”, 1998 г., Москва, - с.21-24.
23. International drug monitoring: the role of national centres: report of a HO meeting/WHO Technical Report Series, 1972.- P.498.