

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

***КАФЕДРА КЛІНІЧНОЇ ФАРМАЦІЇ, ФАРМАКОТЕРАПІЇ І
УПРАВЛІННЯ ТА ЕКОНОМІКИ ФАРМАЦІЇ ФПО***

Білай І.М.

**ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ. ПРОФІЛАКТИКА ТА
ЛІКУВАННЯ ЛІКАРСЬКИХ УСКЛАДНЕНЬ**

Навчальний посібник

для заочного циклу навчання на базах стажування провізорів-інтернів
зі спеціальності «Загальна фармація»

Запоріжжя – 2016

Автор: д.мед.н., проф. Білай І.М.

Під редакцією завідувача кафедри клінічної фармації, фармакотерапії і УЕФ ФПО Запорізького державного медичного університету, професора І. М. Білая.

Рецензенти: Завідувач кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії та косметології, доктор медичних наук., професор Крайдашенко О.В.

Доктор фармацевтичних наук., професор, завідувач кафедри фармакогнозії, технології ліків та фармацевтичної хімії Мазулін Олександр Владіленович

Навчально-методичний посібник присвячено формуванню у провізорів-інтернів принципів клінічної фармації, раціональному вибору лікарських засобів при різних клінічних ситуаціях. Наведено анотацію, питання для самопідготовки і контролю вихідного рівня знань, практичну частину (ситуаційні задачі, аналіз листів призначення, завдання), контроль кінцевого рівня знань, тести, інформаційний матеріал та літературу. Призначений для використання під час заочного циклу навчання на базах стажування провізорів-інтернів.

Посібник розглянутий і затверджений на методичному засіданні кафедри клінічної фармації, фармакотерапії та управління і економіки фармації (протокол № ___ від "___" _____ 2015 р.); на засіданні циклової методичної комісії з фармацевтичних дисциплін Запорізького Державного медичного університету (протокол № 4 від 17.12.2015 р.);

на засіданні центральної методичної ради Запорізького державного медичного університету (протокол № 3 від "10" березня 2016 р.).

ВСТУП

На сьогоднішній день ще не вистачає навчально-методичних матеріалів для підготовки провізорів-інтернів зі спеціальності «Загальна фармація» під час проходження заочного циклу навчання на базі стажування. Цей навчально-методичний посібник буде сприяти більш раціональній та оптимальній підготовці провізорів-інтернів.

Роль провізора докорінно змінюється в системі сучасної охорони здоров'я. Основною метою його професійної діяльності стає не стільки збільшення асортименту і якості лікарських препаратів на ринку, скільки підвищення ефективності і безпеки лікарської терапії конкретного хворого. Для цього провізор повинен надати хворому повну інформацію про ліки, їх лікарську форму і особливості застосування, вплив на дію препарату віку, статі, стану внутрішніх органів, часу доби, оптимального для прийому даних ліків, поєднання з їжею та іншими лікарськими препаратами, можливий несприятливий вплив ліків на функції органів і систем людини та ін.

Клінічна фармація – інтегративна прикладна наука, що поєднує фармацевтичні і клінічні аспекти лікознавства, головною задачею якої є створення надійних теоретичних основ і методологічних підходів раціонального застосування лікарських препаратів.

Клінічна фармація як предмет має своєю метою підготовку спеціалістів-провізорів, володіючих достатнім обсягом теоретичних знань та практичних навичок для проведення сумісно з лікарем роботи по забезпеченню максимально раціональної лікарської терапії у конкретного хворого, а також для здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів в аптеці.

В процесі навчання клінічної фармації провізори-інтерни повинні:

- засвоїти основні принципи та закономірності підвищення ефективності та зниження побічної дії лікарських препаратів при призначенні їх конкретним хворим;

- навчитися методології порівняльної оцінки окремих лікарських препаратів;
- придбати навички проведення інформаційної роботи серед медичних працівників про лікарські препарати;
- навчитися консультувати лікаря з питань фармакологічних властивостей різноманітних лікарських препаратів, показанням та протипоказанням до їх застосування;
- вивчити загальні принципи діагностики захворювань внутрішніх органів;
- засвоїти методологію диференціальної діагностики захворювань внутрішніх органів;
- засвоїти загальні принципи інтерпретації результатів обстеження хворого;
- засвоїти основні принципи симптоматичної лікарської терапії захворювань і патологічних станів, при яких можливе самолікування;
- засвоїти основні принципи та придбати основні навички здійснення фармацевтичної опіки пацієнтів при лікуванні безрецептурними та рецептурними ліками;
- сформувати системні знання з клінічної фармакології, питань взаємозаміни препаратів; поєднання та взаємодії лікарських засобів при проведенні комплексної лікарської терапії захворювань внутрішніх органів ;
- придбати основні навички проведення клінічних випробувань нових лікарських препаратів;
- придбати навички проведення консультаційної роботи серед різних верств населення з широкого кола питань, що стосуються лікарських препаратів.
- засвоїти ознаки основних захворювань внутрішніх органів людини;

- засвоїти ознаки основних синдромів, що можуть лікуватися за допомогою безрецептурних препаратів в межах концепції самолікування (нежить, головний біль, діарея тощо);

- засвоїти ознаки основних синдромів, що потребують обов'язкового втручання лікаря;

ПОБІЧНІ ДІЇ ЛІКАРСЬКИХ ПРЕПАРАТІВ, ЇХ ПРОФІЛАКТИКА І ЛІКУВАННЯ. ВЗАЇМОДІЯ ЛІКІВ. ПРИНЦИПИ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ.

1. Анотація

Основними вимогами, які висуваються до сучасних лікарських засобів, поряд з ефективністю, є якість і безпека їх застосування.

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, що зростає сенсibilізацією людей, взаємодією препаратів один з одним (часто лікарі, призначаючи ті чи інші засоби, не замислюються, а іноді й не знають про їх несумісність). Летальність від побічної дії ЛЗ зайняла 4 місце в світі (після серцево-судинних захворювань, захворювань легенів, онкологічних захворювань).

В даний час в Україні розроблена правова і адміністративна база для роботи по здійсненню контролю за безпечністю ЛЗ – система фармакологічного нагляду.

Фармакологічний нагляд - державна система збору, наукової оцінки та контролю інформації про побічну реакцію/побічну дію ЛЗ з метою прийняття відповідних рішень на етапі клінічних випробувань та його медичного застосування згідно з чинним законодавством.

2. Питання для самопідготовки і контролю вихідного рівня знань.

1. Класифікація побічних дій (ПД) лікарських засобів (ЛЗ):

- тип А: часті, передбачені реакції, пов'язані з фармакологічною активністю ЛЗ (фармакодинамічні, токсичні, вторинні);

- тип В: нечасті, непередбачені реакції (лікарська непереносимість, ідіосинкразія, алергічні реакції);

- тип С: реакції, пов'язані з тривалою терапією (лікарська залежність);

- тип D: канцерогенні, мутагенні і тератогенні ефекти ЛЗ.

2. Інші види побічних дій ЛЗ (синдром «відміни», синдром «обкрадання», парамедикаментозна, лікарська стійкість).

3. Клінічні прояви негативного впливу ЛЗ.

4. Прогнозування побічної дії ЛЗ.

5. Система фармакологічного нагляду в світі і на Україні. Роль провізора.

6. Корекція негативного впливу ЛЗ.

7. Взаємодія ліків. Фармацевтична, фармакодинамічна та фармакокінетична взаємодія.

8. Принципи комбінованої терапії.

3. Самостійна робота:

1. Заповніть таблицю «Види побічних дій лікарських засобів».

№	Види ПД ЛЗ	Залежність від дози	Залежність від тривалості прийому	Передбачені	Непередбачені
1.	Фармакодинамічні				
2.	Токсичні				
3.	Алергічні				
4.	Синдром «відміни»				
5.	Мутагенні, онкогенні, ембріотоксичні				
6.	Парамедикаментозні				
7.	Лікарська стійкість				
8.	Синдром «обкрадання»				
9.	Лікарська залежність				

2. Заповніть таблицю «Побічна дія антиангінальних препаратів».

№	Побічні дії	Нітрати	β-блокатори	Антагоністи кальцію
1.	Синусна брадикардія або атріовентрикулярна блокада			
2.	Синусна тахікардія			
3.	Синдром «міжкоронарного обкрадання»			
4.	Розвиток толерантності			
5.	Запаморочення			
6.	Приливи, гіперемія			
7.	Інсулінорезистентність			
8.	Похолодання кінцівок			
9.	Периферичні набряки			
10.	Імпотенція			
11.	Дісліпідемія			
12.	Бронхоспазм			
13.	Ортостатичні реакції			
14.	Головний біль			

4. Практична частина.

1. Ситуаційні задачі.

Завдання № 1.

Хворий А., 74 років, з хронічною серцевою недостатністю приймав дігосин щодня по 0,25 мг 3 рази на день. На шосту добу з'явилась нудота, блювота, втрата апетиту, головні болі. Що стало причиною даних ускладнень? Ваші рекомендації.

Завдання № 2.

Хвора С., 42 років страждає на ревматоїдний артрит. Приймає по 100 мг індометацину на добу. Відмічає зменшення клінічних проявів захворювання. Проте в останні дні відзначає зниження ефективності лікування. Під час опиту хворої вдалося з'ясувати, що протягом 2-х місяців щодня випиває 0,5 л мінеральної води «Єсентуки–17». Що стало причиною зниження ефективності індометацину? Ваші рекомендації.

Завдання № 3.

У хворої А., 38 років, під час лікування загострення бронхіальної астми преднізолоном з'явилися диспептичні розлади, болі в епігастральній ділянці живота. Що стало причиною даних ускладнень? Ваші рекомендації.

Завдання № 4.

Хворому, що страждає артеріальною гіпертензією та хронічним обструктивним бронхітом, призначили атенолол як антигіпертензивний засіб. Артеріальний тиск знизився, але одночасно з'явилася задуха. Що стало причиною даних ускладнень? Ваші рекомендації.

Завдання № 5.

Хвора Н., 52 років, пройшла стаціонарний курс лікування (еналапріл + гіпотіазид) з приводу гіпертонічної хвороби. Виписалась у задовільному стані, АТ – 130/85 мм рт. ст. Проте в амбулаторних умовах хвора самостійно припинила прийом антигіпертензивних ЛЗ. Який вид ПД ліків може виникнути у хворої? Ваші рекомендації.

Завдання № 6.

Хворий Д., 39 років, з приводу стабільної стенокардії напруги постійно приймав ізосорбіда дінитрат 40 мг по 1 табл. 2 рази на добу. Протягом останніх 2-х тижнів, не дивлячись на неодноразове підвищення добової дози (до 4 табл./добу), відмічає збільшення кількості та тривалості нападів за грудинного болю. Що стало причиною зниження ефективності ізосорбіда дінитрат? Ваші рекомендації.

2. Аналіз листів призначення.

Проаналізуйте листи лікарських призначень у хворих, що знаходяться на стаціонарному лікуванні, вибравши найбільш раціональну терапію. Якщо необхідно, проведіть корекцію терапії. Визначте вид комбінованої дії при сумісному застосуванні ЛЗ. Обґрунтуйте необхідність застосування у даного хворого тих препаратів, які Ви вирішили залишити в листі призначень. Чим можна, у разі потреби, замінити залишені Вами в листі призначень препарати? Проаналізуйте доцільність тієї або іншої комбінації ЛЗ. Визначте спосіб профілактики побічної дії лікарських препаратів.

- Діагноз: ІХС: стенокардія напруги II ФК. Гіпертонічна хвороба I стадії. Хронічна серцева недостатність II-A стадії (II ФК).

1. Tab. Atenololi 0,05
По 1 табл. 1 раз на добу всередину.
2. Sol. Coffeini-natrii benzoatis 10%-1 ml
По 1 мл 1 раз на добу в/м.
3. Sol. Euphyllini 2,4% - 10 ml
По 5 мл 2 рази на добу в/в.
4. Tab. Digoxini 0,00025
По 1 табл. 1 раз на добу всередину.
5. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml
По 2 мл 1 раз на добу в/м.
6. Tab. Isorbidi dinitrati 0,02

По 1 табл. 3 рази на добу всередину.

7. Tab. Kardiomagnili 0,075

По 1 табл. 1 раз на добу всередину ввечері.

8. Tab. "Liprasidi 10" 0,01

По 1 табл. 1 раз на добу всередину.

9. Sol. Glucosi 5%-200 ml

Sol. Kalii chloridi 7,8%-10 ml

Insulini 5ed

В/в крапельно 1 раз на добу.

10. Tab. Simvastatini 0,2

По 1 табл. 1 раз на день всередину.

• Діагноз: ІХС. Стенокардія напруги ІІІ ФК. Хронічна серцева недостатність ІІ-Б стадії (ІІІ ФК). Хронічний обструктивний бронхіт, 2-а стадія.

1. Tab. Isorbidi dinitrati 0,02

По 1 табл. 3 рази на добу всередину.

2. Tab. Atenololi 0,05

По 1 табл. 2 рази на добу всередину.

3. Tab. Amlodipini 0,005

По 1 табл. 1 раз на добу всередину.

4. Sol. Mannitoli 15%-400 ml

В/в крапельно.

5. Tab. Raunatini 0,002

По 1 табл. 3 рази на добу всередину.

6. Sol. Papaverini hydrochloridi 2%-2 ml

По 2 мл в/м 1 раз на добу.

7. Tab. "Asparcam"

По 1 табл. 3 рази на добу всередину.

8. Amoxicilini 0,5

По 1 табл. 3 рази на добу.

9. Sol. Dibazoli 1%-2 ml
По 2 мл в/м 1 раз на добу.
 10. Aerosoli "Simbicort" 120 доз
По 2 вдоха 6 разів на добу.
- Діагноз: Негоспітальна пневмонія нижньої частки лівої легені.
1. Ampicillini-natrii 0,5
По 0,5 г в/м 3 рази на добу,
розчинивши в 2 мл 0,25% р-ну новокаїна.
 2. Tab. Sulfadimetoxini 0,5
По 1,0 г 2 рази на добу всередину.
 3. Tab. Diclofenaci 0,025
По 1 таб. 3 рази на день.
 4. Sol. Kalii iodidi 3% - 200ml
По 1 ст. ложці 6 разів на добу всередину.
 5. Tab. Oxacillini-natrii 0,5
По 1 табл. 6 разів на день.
 6. Tab. Ambroxoli 0,02
По 1 табл. 3 рази на день всередину.
 7. Interferoni leucocytici 2 ml
По 5 крапель в носові ходи
кожні 2 години.
 8. Sol. Ringeri 200 ml
По 200 мл в/в крапельно 1 раз на день.
 9. Ac. ascorbinici 0,5
По 1 табл. 1 раз на добу.
 10. Tab. "Codterpinum" № 20
По 2 табл. 2 рази на добу всередину.

5. Інформаційний матеріал

Основними вимогами, які висуваються до сучасних лікарських засобів, поряд з ефективністю, є якість і безпека їх застосування. Проблема небажаної побічної дії лікарських засобів стала особливо актуальною в останні роки. Частота побічних реакцій при амбулаторному лікуванні сягає 10-20 %; 0,5-5 % хворих потребують госпіталізації для лікування ускладнень, викликаних лікарськими засобами. Згідно даних Міжнародного центру ВОЗ по контролю за побічною дією лікарських засобів, 30 % від загального числа зареєстрованих побічних реакцій обумовлено 16 препаратами, із яких 6 належать до психотропних засобів (діазепам, хлорпромазин, тощо). Ця обставина свідчить не стільки про токсичність, скільки про масовість споживання відповідних препаратів. Частіше всього побічна дія ЛЗ спостерігається зразу ж після початку лікування. Однак мутагенний і тератогенний ефекти можуть проявитися через місяці і навіть роки. Тератогенна дія притаманна протипухлинним засобам, глюкокортикоїдам, андрогенам, фенотіазинам, алкоголю, тощо, канцерогенна – циклофосфаміду, можливо, деяким гормональним препаратам.

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, що зросла сенсibiliзацією людей, взаємодією препаратів один з одним (часто лікарі, призначаючи ті чи інші засоби, не замислюються, а іноді й не знають про їх несумісність). Летальність від побічної дії ЛЗ зайняла 4 місце в світі (після серцево-судинних захворювань, захворювань легенів, онкологічних захворювань).

В даний час в Україні розроблена правова і адміністративна база для роботи по здійсненню контролю за безпечністю ЛЗ – система фармакологічного нагляду.

Фармакологічний нагляд - державна система збору, наукової оцінки та

контролю інформації про побічну реакцію/побічну дію ЛЗ з метою прийняття відповідних рішень на етапі клінічних випробувань та його медичного застосування згідно з чинним законодавством.

Відомо, що частота виникнення ПР у госпіталізованих пацієнтів складає від 2 до 20% залежно від профілю відділення, збільшується термін госпіталізації. У результаті - у багатьох пацієнтів виникають важкі, часом незворотні ускладнення.

В даний час в Україні розроблена правова і адміністративна база для роботи по здійсненню контролю за безпечністю ЛЗ – система фармакологічного нагляду.

Фармакологічний нагляд - державна система збору, наукової оцінки та контролю інформації про побічну реакцію/побічну дію ЛЗ з метою прийняття відповідних рішень на етапі клінічних випробувань та його медичного застосування згідно з чинним законодавством.

Чинником розвитку ПД може бути шлях і швидкість введення ЛП, зокрема, у випадках швидкого створення високої концентрації ЛЗ в крові — при в/в введенні, коли біодоступність становить 100%. Завдяки здатності вивільняти гістамін при швидкому в/в введенні глікопептидний антибіотик ванкоміцин викликає небезпечний синдром «червоної людини» — почервоніння обличчя та верхньої половини тіла зі зниженням АТ, тахікардією, болем за грудниною, тому його інфузію треба робити повільно крапельно — протягом щонайменше 60 хв. Побічні ефекти можуть виникати і посилюватися при невдалому поєднанні ліків у разі їх несумісності. В організмі вона реалізується завдяки фармакокінетичній або фармакодинамічній взаємодії. Наприклад, надмірна брадикардія, порушення провідності серця, зниження його скоротливості можливі при одночасному застосуванні блокатора кальцієвих каналів верапамілу та блокаторів β -адренорецепторів (усі вони пригнічують роботу серця та його провідну систему), особливо при парентеральному введенні. В цьому разі побічні ефекти взаємно

посилюються, потенціюються. У разі поєднання блокаторів β -адренорецепторів і дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів, таких як ніфедипін, амлодипін, лацидипін та ін., що більше впливають на судини й менше — на серце, ризик цих проявів ПД практично відсутній. Силденафіл (віагра) особливо легко викликає серцево-судинні ускладнення (колапс, серцева недостатність) при поєднанні з нітратами, оскільки обидва препарати підвищують рівень NO в організмі, тому їх сумісне застосування загрожує потенціюванням нітросидергічних ефектів. Комбінація протигрибкових препаратів з групи азолів (кетоконазол, ітраконазол та ін.) і протиалергічних препаратів з групи блокаторів H_1 -гістамінорецепторів II покоління (астемізол, кларитин та ін.) надзвичайно небезпечна у зв'язку з підвищеним ризиком порушень серцевого ритму. НПЗП сприяють зменшенню вираженості сечогінної дії та підвищенню нефротоксичності діуретиків. Левоміцетин вкрай небезпечно використовувати на фоні або після прийому цитостатиків чи променевої терапії через збільшення ризику пригнічення кісткового мозку і функціонального стану печінки. У будь-якому випадку доцільно утримуватися від поліпрагмазії, яка значно збільшує вірогідність ПД Варто уваги, що ще в 1853 р. професор Горянінов писав про «те правило фармакології, що слід знати багато, вживати якомога менше». Для зниження ризику ПД використовують комбіновані препарати, що містять коригуючий компонент (петльові або тіазидові діуретики з калійзберігаючими — фурезис, тріампур, модуретик; тетрациклін у поєднанні з ністатином), що особливо зручно з точки зору комплаєнсу, або призначають коректори окремо (мізопростол для зменшення подразнення шлунка НПЗП, циклодол для зниження ризику паркінсонізму при лікуванні типовими нейрорептиками — аміназином, галоперидолом та ін.; піридоксин разом з ізоніазидом для зменшення нейротоксичності). БАДи та фітопрепарати, про вживання яких пацієнт часто не повідомляє лікаря, також можуть викликати побічні ефекти, до того ж вони здатні вступати у взаємодію з ліками та сприяти розвитку ПД Напр., добавки,

що містять гінкго або часник, збільшують ризик кровотечі під час використання ацетилсаліцилової кислоти та інших препаратів, що зменшують здатність до тромбоутворення. ПД є одним з чинників, що впливає на комплаєнс: якщо ЛП викликає побічні ефекти, пацієнт може відмовитись від його вживання (див. *Комплаєнс*). ПД необхідно відрізнити від ефектів, що спостерігаються при передозуванні. У дозах, що перевищують терапевтичні, ліки викликають *токсичні ефекти*, прояви яких з урахуванням спільності механізмів розвитку нерідко нагадують ПД, але виражені більше, тобто відмінності мають кількісний характер. Напр., передозування блокаторів β -адренорецепторів у зв'язку з різким ослабленням симпатoadреналових і переважанням парасимпатичних впливів на провідну систему супроводжується значними порушеннями провідності серця аж до повної атріовентрикулярної блокади, тоді як в діапазоні терапевтичних доз ці препарати лише трохи уповільнюють передсердно-шлуночкову провідність. Інсулін у високих дозах викликає значно глибшу, ніж в терапевтичних, гіпоглікемію й нейроглікопенію з розвитком коматозного стану. Цей вияв токсичної дії використовується для лікування шизофренії у разі стійкості до дії нейролептиків. Іноді токсичні ефекти якісно відрізняються від ПД. У терапевтичних дозах саліцилати можуть викликати компенсований респіраторний алкалоз у зв'язку з прямим збудженням дихального центру і підвищенням утворення CO_2 у тканинах. Але при передозуванні саліцилатів можливий розвиток метаболічного ацидозу, а також нетипове для терапевтичних доз підвищення температури тіла.

Деякі держави відносять питання безпеки ліків і БАД, які тісно пов'язані з ПД, до проблем національної безпеки. В Україні з 1995 р. вивченням ПД займається Фармакологічний комітет (з 1999 р. — відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру (див. *Фармаконагляд*) МОЗ. Діє наказ МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898, що затверджує порядок здійснення нагляду за побічними реакціями на ЛП. Для виявлення побічних

ефектів у всіх країнах світу, зокрема, в Україні, основне значення має метод спонтанних повідомлень, що відповідає вимогам закону України від 04.04.1996 р. № 123/96-ВР «Про лікарські засоби». Медичні працівники всіх спеціальностей добровільно інформують відповідні контролюючі органи — регіональні та національні центри служби контролю безпеки ліків (фармакологічного нагляду). Фармакологічний нагляд — це державна система збирання, наукової оцінки та контролю інформації про ПД в умовах їх звичайного застосування з метою прийняття відповідних регуляторних рішень щодо зареєстрованих у державі ЛП. Подібні рішення можуть бути прийнятими на етапі клінічних випробувань ЛП. Метод спонтанних повідомлень особливо ефективний у виявленні ПД, обумовленої фармакологічними властивостями (механізмом дії) препаратів і імунно-алергічними механізмами. Існує спеціальна форма карти-повідомлення, що містить інформацію про пацієнта, опис ПД (час настання, ЛП, які застосовували, результати обстеження, заходи корекції, наслідки). Лікувальні заклади щорічно подають загальний звіт про ПД. Такі відстрочені вияви побічної дії, як гепатит, ретиніт та ін., репродуктивні дефекти, мутагенні, тератогенні, канцерогенні ефекти, що виникають іноді через місяці або роки після лікування, особливо складні для виявлення та вивчення. Проблема ПД є надзвичайно непростною. Через множинність механізмів і виявів ПД існують певні труднощі її класифікації, виявлення, попередження. Неоднозначними є навіть питання термінології. Напр., у науковій і довідковій літературі, нормативних документах нерідко пропонується розрізняти ПД та побічні реакції, хоча критерії кожного з цих явищ не є чіткими, а клінічні прояви та заходи корекції фактично збігаються. Іноколи побічні ефекти є незвичайними та несподіваними, тому важко підозрювати їх зв'язок із застосуванням ЛП. ПД може нагадувати спонтанне захворювання або виникати через тривалий час після застосування ліків, а клінічна картина хвороби може бути дуже складною та маскувати ПД

Подальший розвиток медицини і фармації, безумовно, сприятиме вдосконаленню знань про ПД

Для зменшення ПД необхідні постійне підвищення кваліфікації медичного та фармацевтичного персоналу, раціональне використання існуючих препаратів, уникнення поліпрагмазії, суворе урахування протипоказань, санітарна освіта та усвідомлення небезпеки самолікування широкими верствами населення, створення та впровадження більш безпечних нових ліків, особливо таких, що мають селективну дію. В попередженні ПД особливо великою є роль фармацевтичних працівників. Під час відпуску пацієнтові як безрецептурних, так і рецептурних препаратів фармацевт виступає в ролі консультанта, тому повинен добре орієнтуватися в питаннях ПД і сумісності ЛП. Будь-які заходи щодо своєчасної профілактики, виявлення та корекції ПД є необхідними та становлять основу підвищення безпеки фармакотерапії.

Лікарські препарати можуть взаємодіяти один з одним при всмоктуванні, транспорті, в процесі біотрансформації та виведенні. Результатом цієї взаємодії є зміна активної частини препарату, що впливає на специфічні рецептори в чутливих органах і тканинах. Лікарські речовини можуть взаємодіяти на рівні рецепторів, чи медіаторів. У цьому випадку біодоступність препаратів не змінюється.

В даний час пріоритет належить комбінованій терапії. Основні принципи комбінованої терапії були сформульовані ще в 1988 р. (М. Epstein і J. Oster) і полягали в наступному:

1. Простота призначення і зручність для лікаря і пацієнта.
2. Простота процесу титрування.
3. Підвищення у хворого прихильності до лікування.
4. Потенціювання антигіпертензивних ефектів (адитивна дія, кращий контроль за АТ при недостатній відповіді на один з компонентів).
5. Ослаблення побічних ефектів за рахунок зниження дози одного або

обох компонентів.

Ці принципи виявилися життєздатними і сприяли не тільки зміцненню позицій концепції комбінованої терапії, але також призвели до появи на фармацевтичному ринку самих різних сполучень лікарських препаратів.

Бажання людства позбавитися страждань і мрія про продовження життя примушує шукати ліки з лікувальними і мінімальними небажаними (побічними) ефектами. Фармакологічний ефект ЛЗ, бажаний з терапевтичної точки зору називають головним (терапевтичним) ефектом.

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 причино-наслідковий зв'язок між цією реакцією і застосуванням лікарського засобу.

Серйозна побічна реакція – 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 небажаних побічних реакцій ліків

- 1) Тип А (побічні реакції, що залежать від дози)
 - Надмірний терапевтичний ефект
 - Фармакологічна побічна реакція
 - Токсична побічна реакція

- Вторинний ефект
- 2) Тип В (побічні реакції, що не залежать від дози)
 - Імуноалергічні
 - Невідомого походження
- 3) Тип С (побічні реакції внаслідок тривалої терапії)
 - Толерантність
 - Залежність
 - Синдром відміни
 - Кумулятивний ефект
 - Ефект пригнічення синтезу ендogenous гормонів
- 4) Тип D (пізні побічні реакції)
 - Мутагенність
 - Канцерогенність
 - Тератогенність

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.

Види ПД ЛЗ:

ПД прямої дії (фармакодинамічні), супутні небажані дії. Їх легко передбачити. Приклади: дію антагоністів Са на «повільні» канали міоцитів серця і коронарних судин формує бажаний антиангінальний ефект, а аналогічний вплив на ШКТ може сприяти появі запорів.

Найбільш часто зустрічають побічні реакції, які неодмінно виникають при застосуванні препарату в терапевтичній дозі і обумовлені його фармакологічними властивостями. Наприклад, трициклічні антидепресанти або хлорпромазин не тільки мають вплив на ЦНС, але й викликають сухість в роті і двоїння в очах. В деяких випадках побічний ефект препарату може бути корисним. Так, ізопреналін, який застосовують в якості бронхорозширюючого засобу, стимулюючи впливає на серце і викликає розвиток тахікардії та аритмій. Цей ефект препарату може бути використаний для відновлення серцевого ритму при асистолії. При збільшенні дози ЛЗ ризик появи побічних реакцій збільшується.

При розробці нових ЛЗ застосовують спроби збільшити специфічність їх дії. Так сальбутамол стимулює переважно β_2 -адренорецептори легень і викликає незначний вплив на β_1 -адренорецептори серця. Преднізолон і кортизон мають однакову протизапальну активність, однак преднізолон в меншій мірі зітримує натрій в організмі. При використанні β -адреноблокаторів обов'язково відмічається уповільнення пульсу, що потребує індивідуального підходу при їх призначенні. Побічна дія ЛЗ залежить від характеру основного захворювання, так, стероїдна артеріальна гіпертензія частіше виникає при системному червоному вовчаку, який протікає з ураженням нирок. Прояви побічної дії ГКС при дифузних захворюваннях сполучної тканини можуть бути схожі з такими основного захворювання (наприклад психози, остеопороз, міокардіодистрофія, артеріальна гіпертонія), що затруднює диференційну діагностику.

Глюкокортикоїди стабілізують клітинні мембрани, підсилюють катаболізм запальних елементів і в той же час сприяють розвитку цукрового діабету, подагри, виразкової хвороби, синдрому Іценко-Кушинга та ін. До цієї ж групи ПД відносяться сухість у роті при прийомі атропіну, глаукома, запори. -блокатори: брадикардія, уповільнення атріовентрикулярної провідності.

Токсична дія ЛЗ.

У великих дозах багато препаратів викликають токсичні реакції. Так, парентеральне введення великих доз пеніциліну (більше 200 млн ОД на добу), особливо у хворих з нирковою недостатністю, може викликати летаргію, сплутаність свідомості, епілептиформні судоми. Це може бути пов'язане з введенням великої кількості калію, який міститься в препараті, або гіпонатріємією. Введення пеніцилінпрокаїну може ускладнюватись швидким розвитком головокружіння, головним болем, галюцинаціями, епілептиформними судомами внаслідок швидкого вивільнення токсичних концентрацій прокаїну. Для оцінки токсичності лікарських засобів визначають широту терапевтичної дії, або терапевтичний індекс (різниця між дозами препарату, в яких він викликає терапевтичну і токсичну дію). Лікарські засоби, які мають велику широту терапевтичної дії, рідко викликають токсичні ускладнення при використанні їх в терапевтичних дозах. При низькому терапевтичному індексі важко уникнути токсичних реакцій, як, наприклад, при застосуванні стрептоміцину, канаміцину, неоміцину, тощо. Аміноглікозиди при більш тривалому лікуванні у 26 % пацієнтів викликають порушення функції нирок, як правило, зворотнє. Воно пов'язане з вираженим накопиченням цих препаратів у проксимальних ниркових каналцях. Нефротоксичність аміноглікозидів залежить від дози препарату і зменшується при його однократному застосуванні на добу. Нефротоксичність аміноглікозидів потенціюється циклоспорином, цисплатином, фуросемідом і небезпечна тим,

що порушується виведення препарату, що сприяє посиленню характерної для нього ототоксичності. Ототоксичність розвивається при тривалому застосуванні (високий вміст препарату в крові), але інколи навіть і однократне введення тобраміцину призводить до погіршення слуху.

Для деяких препаратів взагалі неможливо уникнути токсичних ускладнень. Так, цитостатики не тільки пригнічують ріст пухлинних клітин, але і пошкоджують всі швидкоподільні клітини і пригнічують кістковий мозок.

Безпосередній токсичний вплив фенацетину пов'язаний з властивістю метгемоглобіноутворення, застосування більшості ПЕП веде до дефіциту фолієвої кислоти.

Побічні ефекти інколи обумовлені невірним вибором дозових програм. Наприклад, рівновага концентрації фенобарбіталу в крові внаслідок його повільного виділення, як правило, настає при звичайному дозуванні на 12-21-й день від початку застосування препарату. Тому клінічний ефект по відношенню до епілептичних випадків може в ряді випадків проявитися лише на 3-4 тижні. Незнання цього спонукає лікаря при частих судомах передчасно збільшувати дозу фенобарбіталу до його верхніх меж, а це, в свою чергу, призводить до розвитку фенорабіталової інтоксикації.

Перша причина – прийом неадекватної дози або порушення кінетики ЛЗ у даного хворого: зниження зв'язку з білком і підвищення вільної фракції, уповільнення біотрансформації, зниження ниркової екскреції і т.д.

Друга причина токсичної дії ЛЗ – підвищення тканинної чутливості (ідіосинкразія) до препарату, яка може бути вродженою (генетично детермінованою) або придбаною (наслідок перенесених чи наявних захворювань).

До прояву токсичного ефекту ЛЗ відноситься: нейро-, нефро-, гепато- і ототоксичність, пригнічення кровотворення, місцевоподразнюючу дію. У зв'язку з цим виділяють ЛЗ з переважним гепато-, гемато-, нефро-, нейротоксичністю і т.д. Приклад:

Нефрит може розвинутися при застосуванні новокаїнаміда, апрессина. Інтерстиціальний запальний процес у нирках виникає при тривалому використанні фенацетину, бутадіону, тiazидних діуретиків, фениліна. Левоміцетин – призводять до пригнічення кровотворення і т.д.

Токсичні реакції антибіотиків:

- 1). Нейротоксичні у вигляді судом (бензилпеніцилін), головного болю, периферичних нефритів (нітрофурані), атрофії слухового нерва (аміноглікозиди).
- 2). Гепатотоксичні (тетрациклін, еритроміцин, рифаміцин, новобиоцин).
- 3). Нефротоксичні (аміноглікозиди, цефалоспорины, тетрацикліни, поліміксини, гентаміцин).
- 4). Гематотоксичних - лейкопенія (левоміцетин, лінкоміцин, рифаміцин), агранулоцитоз (цепорин).
- 5). Подразнюючу дію на ШКТ з розвитком диспептичних розладів - напівсинтетичні пеніциліни, тетрациклін, левоміцетин, похідні 8-оксихіноліну.
- 6). Поразка розвиваються кісток і зубів (у дітей) - тетрацикліни.

Алергічні реакції.

Алергічні реакції є наслідком ПД більшості ЛЗ. Розвиток алергічного ПД можливо лише тоді, коли організм був попередньо сенсibilізований. Для лікарської алергії не існує залежності між дозою і виразністю реакції. Нерідко нікчемна кількість ЛЗ може викликати важке, загрозове життя алергічне ускладнення. Ступінь вираженості алергічної реакції визначається: властивостями ЛЗ, методом введення, індивідуальною реактивністю хворого, груповий або специфічною чутливістю до ЛЗ.

Анафілаксія є імунологічної реакцією, реалізующоюся за допомогою антитіл, які фіксуються рецепторами тучних клітин і базофілів, викликають їх дегрануляцію, що супроводжується вивільненням великої кількості медіаторів:

гістамін, брадикінін, серотонін, МРС анафілаксії та ін. Висока концентрація медіаторів запалення викликає зниження судинного тону, артеріального тиску, підвищення проникності судин, підвищення агрегації тромбоцитів. Порушення тканинного гемостазу у поєднанні з розвитком гіпоксії може бути причиною розвитку необоротних тканинних змін.

Алергічні реакції на вводиться препарат по швидкості розвитку клінічних проявів можуть бути розділені на три типи. До першого належать реакції, що виникають гостро, іноді миттєво або протягом години після введення ЛЗ. У їх число входять кропив'янка, бронхіальна астма, гемолітична анемія, анафілактичний шок.

Підгострі і уповільнені алергічні реакції, що розвиваються через кілька годин або кілька днів після застосування ліків, можуть проявлятися реакціями з боку слизових оболонок і шкірних покривів (кропив'янка, дерматит, ангіоневротичний набряк, кон'юнктивіт), колагеновими (періартеріт, ВКВ, артралгії), ураженнями крові (апластична анемія, тромбоцитопенія), лихоманкою, симптомами з боку дихальної системи (риніт, бронхіальна астма), порушеннями функції нирок, печінки. і серцевосудинної системи.

Сироваткова хвороба – від введення ЛЗ. Симптоми: лихоманка, лімфаденопатія, артралгії, іноді кропивниця.

Часта симптоматика при цьому виді ПД ЛЗ: головний біль, слабкість, диспепсія, коливання АТ, ЧСС і т.д.

Нефропатії – може мати місце відкладення ЛЗ та продуктів їх метаболізму в структурах нефрона, каналцях, в паренхімі, судинах. Ці ускладнення зустрічаються при використанні с / а, антибіотиків, анальгетиків. Клінічно нагадують захворювання нирок.

Фармакогенетичні.

Генетично опосередковані, що передаються у спадок.

Ускладнення, зумовлені генетичними ензімопатіями. При генетичних ензімопатіях ефективність медикаментів может суттєво змінюватись. Наприклад, значний мірою пролонгується курареподібна дія дітіліну при генетично обумовленій недостатності бутірілхолінестерази, что віклікає гідроліз молекули Релаксанти. Генетичні ензімопатії могут призводиті до ослаблених ефективності препарату, зокрема, при метілмалонатацідемії зменшується активність ціанокобаламіну.

Відмінності індивідуальних реакцій на лікарські Речовини пов'язані з різною інтенсивністю їх метаболізму внаслідок генетично зумовлених особливую ферментної системи. За високої активності ферментів метаболізм лікарських Речовини відбувається Швидкого, того вміст їх у крові, органах и тканинах может НЕ досягати терапевтичної концентрації. Навпаки, если Активність ферментів низька (б або не має Деяк Із них, наприклад глюкозо-6-фосфатдегідрогенази), концентрація лікарських Речовини в організмі может досягати цієї токсичної величин. Важлива значення мають також генетичні Чинник, что відповідають за всмоктування, Розподіл лікарських Речовини та чутливість до них рецепторів органів-мішеней.

При спадковому захворюванні (генетичних дефектах) дія лікарських Речовини может значний посилюватись або, навпаки, почти не віявлятіся (спадкового толерантність). Крім того, могут вінікати атіпові реакції як у виде різкого підвищення токсичності лікарських речовини так и обострення спадкового захворювання, что було в стадії ремісії (провокуюча дія).

Суттєве зростання фармакологічної дії и токсичності окреме лікарських речовини спостерігається при таких спадкового захворюваннях, як фенілкетонурія, сімейна вегетативна дисфункція, у осіб з генетичною ферментопатією (недостатність сироваткової бутірілхолінестерази, гідроксілаз,

гіпоксантин-фосфорібозилтранс-феразим та ін.). Наприклад, при спадковій недостатності гідроксилаз змішаного типу зніжується інтенсивність та змінюється характер метаболізму діфеніну, непрямих антикоагулянтів і фенацетину. У наслідок зниження інтенсивності парагідроксилювання діфеніну повторно прийом його виробляти до кумуляції з розвитку побічних реакцій і ускладнень (Запаморочення, збудження, гарячка, ністагм, тремор, атаксія, можливий поліневрит). Через гальмування гідроксилювання непрямих антикоагулянтів (неодикумарином) значний рідко Вплив на зсідання крові, спостерігаються крововиліви в головний мозок, травного каналу та ін.

Підвищення чутливості та спотворювання Реакції на харчові продукти, лікарські Речовини та Інші ксенобіотікі (грец. Xenos - чужий, bios - життя), зумовлене Спадкового (генетичними) ферментопатіями, називається ідіосінкразією (грец. Idios -своєрідній, synkrazis - поєднання) і є предметом Вивчення фармакогенетики.

Під терміном „ідіосінкразія” розуміють генетично обумовлену патологічну реакцію на певний лікарський засіб. В її основі лежить реакція, обумовлена спадковим дефектом ферментних систем. Вони зустрічаються рідше, ніж алергічні реакції.

Генетично детерміновані ускладнення можна розділити на наступні групи:

- Ускладнення, при яких різко зростає фармакологічна дія лікарського засобу;
- Порушення, при яких різко підвищується токсичність лікарських засобів;
- Порушення, при яких проявляються провокуючі дії лікарських засобів.

Серед станів, що відносяться до першої групи генетично детермінованих медикаментозних ускладнень – з різким посиленням фармакологічної дії лікарських засобів, належить спадкова недостатність гідроксилаз змішаного типу. При цьому порушується метаболізм дифеніну, непрямих антикоагулянтів і фенацетину. Наслідком являється: при прийомі дифеніну – виникнення

симптомів важкої дифенінової інтоксикації (збудження, ністагм, тремор, атаксія, тощо); при проведенні антикоагулянтної терапії – геморагічні ускладнення; при лікуванні фенацетином – розвиток вираженої метгемоглобінемії з проявами ознак інтоксикації.

При генетичній недостатності фенілаланінгідроксилази виникає фенілкетонурія (фенілпіровиноградна олігофернія), яка супроводжується різким підвищенням чутливості адренорецепторів судин до катехоламінів (норадреналіну і адреналіну), тому призначення вказаних препаратів слід уникати або в крайньому разі застосовувати їх в малих дозах.

Недостатність гіпоксантин-гуанін-фосфорибозил-трансферази, що бере участь в реутилізації пуринів, веде до порушення метаблізму аллопуринолу, що супроводжується гальмуванням окислення ксантину і випадінням ксантинових камінців. Протипоказане призначення аллопуринолу.

Спадкова недостатність сироваткової бутирилхолінестерази призводить до порушення гідролізу ефірів холіну, а також алифатичних і ароматичних кислот, що супроводжується різким посиленням їх ефекту. При цьому протипоказаний дитилін – міорелаксант короткої дії, який в цьому випадку може виключати дихання на протязі 10 хвилин і більше.

Другу групу генетичних порушень складає недостатність глюкозо-6-фосфат-дегідрогенази і глутатіонредуктази. При цьому різко посилюється токсичність ЛЗ з окислювальними властивостями. Серед них ацетилсаліцилова кислота, похідні пірозолону (амідопирин, бутадіон), параамінофенолу (фенацетин, парацетамол), а також хінгамін (делагіл). При недостатності вказаних ферментів не можна також призначати сульфаніламід, вікасол, хінідин, хлорамфенікол, ПАСК. Прийом перерахованих препаратів супроводжується масивним гемолізом, що може призвести до гемолітичного кризу: больовий синдром, температурна реакція, різка слабкість, багатократна блювота, колаптоїдний стан, анурія, уремія, кома. Шкірні покриви стають

темно-жовтими, розвивається метгемоглобінемія, сеча набуває кольору темного пива.

Практика застосування гідразидів ізонікотинової кислоти (ГІНК) виявила існування людей з „повільною” інактивацією ГІНК, що супроводжується різким зростанням токсичності ізоніазиду, тубазиду, а також апресину, сульфадимезину, дифеніну.

Важким наслідком застосування засобів для інгаляційного наркозу, таких як фторотан і циклопропан, а також дитиліну, є злаякісна гіпертермія, яка в більшості випадків призводить до смерті.

Третя група представлена генетично детермінованими хворобами, при яких певні ЛЗ провокують загострення. При періодичному гіпокаліємічному паралічі інсулін, адреналі, етанол, глюкоза, що введені внутрієнно, можуть викликати приступ.

При печінковій порфірії недопустиме призначення препаратів, які стимулюються активність омега-амінолевулінову кислоту і порфобіліногену – барбітуратів, сульфаніламідів, амідопіріну, естрогенів, наркотичних речовин, прийом алкоголю. Вказані препарати викликають загострення захворювання – біль в животі, гостру печінкову недостатність, гіпокаліємію, ацидоз, психічні розлади, кому.

У випадку генетично детермінованої схильності до порушення обміну пуринів застосування салуретиків, алкоголю, антибіотиків (пеніциліну, стрептоміцину), вітаміну В₁₂ може спровокувати приступ подагри, до цього може також призвести різка відміна глюкокортикоїдів. При деяких видах спадкової гіпербілірубінемії не можна призначати препарати, які інгібують уридинофосфат і глюкоронілтрансферазу: стрептоміцин, левоміцетин, прогестерон, а також речовини, перетворення яких в організмі відбувається шляхом кон'югації з глюкуроновою кислотою (дифенін, сульфаніламід, естрогени). Призначення цих препаратів, а також застосування барбітуратів,

алкоголю, аналогів вітаміну К може призвести до розвитку жовтяниці, нерідко із загрозою для життя (синдром Кріглера-Наджара).

У дітей раннього віку при лікуванні левоміцетином (хлорамфеніколом) на 2-9-й день може розвинутих ускладнення у вигляді синдрому Грея: метеоризм, діарея, блювота, ціаноз і в подальшому розлади кровообігу, що призводить до смерті. Це пов'язано з недостатністю в організмі глюкуронілтрансферази і в зв'язку з цим порушенням виділення левоміцетину, що й викликає інтоксикацію ним.

Від раптового припинення прийому ліків (синдром «відміни»).

Синдром відміни, який спостерігається при тривалому застосуванні та раптовій відміні кортикостероїдів, інсуліну, антикоагулянтів, тріциклічних антидепресантів, нейролептиків, барбітуратів, блокаторів різних рецепторів, клофеліну. Наприклад, бета-адреноблокатори (анапрілін, окспренолол, атенолол та ін.) Застосовують для лікування гіпертонічної хвороби. При раптовій відміні цих препаратів может бути значне підвищення артеріального тиску з розвитку ускладнень. Для упереджень синдрому відміни такі медикаменти відмінюють поступово або розробляють нові препарати, які позбавлені цього ускладнення. До цієї групи ускладнень відносяться також явіща лікарської залежності (опій та ін. Наркотичні анальгетики, кокаїн, фенамін, алкоголь, транквілізатори и т.п.).

Речовини, что викликають залежність з розвитку синдрому відміни, поділяють на такі групи:

1. Алкогольно-барбітуратний тип (спирт етиловий, фенобарбітал);
2. Канабісний тип (марихуана, гашиш);
3. Фенаміновий тип (група амфетамінів);
4. Кокаїновий тип;
5. Типу ефірних розчинників (толуол, ацетон, тетрахлорметан);

6. Галюциногенний тип (галюциногенній: ЛСД, мескалін, псилобіцин);
7. Опійний тип, який викликають морфін, кодеїн та їх синтетичні замінники (промедол, пентазоцин тощо).

Синдром відміни може проявлятися психічною та фізичною залежністю.

Кортикостероїди (преднізолон, триамцинолон и ін.) при тривалому застосуванні для лікування бронхіальної астми, ревматизму та других колагенозів викликають атрофію наднирників внаслідок пригнічення виділення природного стимулятора наднирників – адренкортикотропного гормону. Для упереджень атрофії наднирників при проведенні фармакотерапії глюкокортикоїдами, призначається кортикотропін або застосовують глюкокортикоїди з мінімальною резобтивною активністю.

Мутагенні, ембріотоксичні, тератогенні побічні дії.

ЛЗ можуть згубно впливати на формування чоловічих і жіночих статевих клітин, впливаючи на ембріон на стадії прогенезу, викликаючи хромосомні аберації або мутації генів. Імовірність ушкодження чоловічих статевих клітин значно менше, ніж жіночих, тому 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 та антимітотичних препаратів, антибіотиків, що гальмують синтез білка (левоміцетин, тетрацикліни, макроліди, аміноглікозиди). Доведено мутагенну дію фенобарбіталу, триметропріма, дифеніну, гексамидина, групи морфіну.

ЛЗ, застосовувані вагітною жінкою, можуть викликати 2 варіанти дії на майбутню дитину: ембріотоксичну і тератогенну.

Ембріотоксична дія 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). У результаті відбувається пошкодження і, як правило, загибель ембріона або він зберігається, що призводить до народження дитини з множинними вадами розвитку.

Тератогенну дію (від початку 4-го тижня) - проявляється у виникненні вад розвитку і каліцтв (від грец. Слова тератос - чудовисько). За ризиком розвитку ембріотоксичної та тератогенної дії ЛЗ підрозділяються на наступні групи.²² Артеріальна гіпертензія (АГ) – стан, при якому систолічний артеріальний тиск (АТ) складає 140 мм рт.ст. і вище і/або діастолічний АТ 90 мм рт.ст. і вище за тієї умови, що цього значення набуває в результаті як мінімум трьох вимірювань, проведених в різний час на тлі спокійної обстановки, а хворий цього дня не приймав ЛЗ, що змінюють АТ.

Парамедикаментозні побічні реакції.

Це прояви, не пов'язані з дією самої активної речовини. Вони можуть бути обумовлені властивостями наповнювача, психогенними впливами (після знайомства з анотацією, після заміни препарату відомих фірм, ціна препарату і т.д.).

Лікарська стійкість.

Феномен зворотної сенсибілізації. При дачі середніх доз відсутність ефекту. Шляхи подолання - підвищення дози.

Синдром обкрадання.

Виникає на фоні прийому деяких ЛЗ. 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 (папаверин, платифілін, ніфедипін) призводить 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.

Лікарська залежність.

Одним із проявів синдрому відміни є розвиток залежності від лікарських та других речовин (пристрасть). Згідно до висновків комітету експертів ВООЗ лікарська залежність – психічний стан, іноді також фізичний, що є результатом взаємодії між живим організмом та препаратом, що характеризується поведінковими та іншими реакціями, які завжди містять бажання приймати препарат. Постійно чи періодично, для того щоб недопустити дискомфорту, який виникає без приймання препарату. Людина може відчувати залежність більш ніж до одного препарату.

При лікарській залежності має місце пристрасть. Пристрасть це сильне, інколи непереборне прагнення до систематичного вживання деяк лікарських засобів та других речовини, що викликають ейфорію, для підвищення настрою, поліпшення самопочуття, а також усунення неприємних переживань та відчуттів, що виникають при відміні цих препаратів.

Згідно з визначенням Всесвітньої організації охорони здоров'я, психічна залежність – це "стан, при якому Лікарський засіб викликає почуття психічного піднесення, стан ейфорії, який потребує періодично відновлюваного або постійного введення лікарського засобу, щоб відчути задоволення або уникнути дискомфорту ", а фізична залежність -" адаптивний стан, что виявляє інтенсивними фізичними розладами після припинення прийому певного лікарського засобу.

Для попередження ПД ЛЗ необхідно дотримуватися наступних правил.

1. ЛЗ слід рекомендувати тільки за показниками, в оптимальних дозах, краще всередину.

2. Обов'язково з'ясувати у кожного хворого лікарський анамнез, а при необхідності проводити спеціальні дослідження для з'ясування можливої підвищеної чутливості до призначеного препарату або його непереносимості.
3. Не слід застосовувати одночасно кілька ліків з однаковим механізмом дії, бо поліпрагмазія підвищує ризик виникнення побічних ефектів комбінованої медикаментозної терапії.
4. Скласти схему-план лікування для кожного хворого.
5. Враховувати стан тканинних «мішеней», з якими буде взаємодіяти ліки, а також зміни функції життєво важливих органів і систем (печінки, нирок, травного апарату, системи крові, м'язів), що грають основну роль у біотрансформації фармакологічних препаратів. Враховувати особливості дії ліків в дитячому і літньому віці.
6. При наявності у хворого неадекватної реакції на ЛЗ слід замінити його іншим препаратом.
7. Антибіотики і сульфаніламід, широко використовуються в даний час в клінічній практиці і часто викликають побічні ефекти, призначати з урахуванням етіології хвороби, виду і властивостей мікроорганізмів, а також їх чутливості до антибактеріальних препаратів.
8. Широко застосовувати метод «прикриття» ПД ЛЗ іншими препаратами. Наприклад, використовувати леворин і ністатин для профілактики кандидозу, унітіол - для зменшення токсичної дії серцевих глікозидів.
9. Проводити широку роз'яснювальну роботу, спрямовану на боротьбу з безконтрольним застосуванням медикаментів, самолікуванням, пояснювати необхідність суворого дотримання термінів зберігання ліків.

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

Фармакоепідеміологія лікарських ураженням печінки

У зв'язку з тим, що більшість лікарських засобів піддається трансформації в печінці, цей орган є мішенню для багатьох лікарських речовин та їх метаболітів.

Ось чому при розробці, експериментальних та клінічних випробуваннях нових фармакологічних засобів особлива увага приділяється вивченню їх впливу на функ. цію печінки. Вже на стадії доклінічних досліджень подальша розробка багатьох кандидатів у лікарські засоби припиняється внаслідок виявлення у них гепатотоксичної дії.

На жаль, токсикологічні дослідження на тваринах не завжди дозволяють прогнозувати шкідливу дію нового препарату у людини. Прикладом може служити фіалурідін. У доклінічних дослідженнях на щурах, собаках і мавпах (прешрат вводили тваринам протягом місяця) не було виявлено гепатотоксичних властивостей цього препарату. Однак при клінічних випробуваннях у 7 хворих з 15 розвинулися серйозні ураження печінки, з них у 5 ускладнення закінчилось летальним наслідком, і ще двом хворим необхідна була трансплантація печінки.

Ураження печінки є основною причиною припинення клінічних випробувань нових фармакологічних засобів. За даними Spriet-Pourra, 1/3 від числа всіх клінічних досліджень припиняється у зв'язку з знаходженням у випробовуваних препаратів більш-менш виражених гепатотоксичних властивостей.

Навіть ретельно проведені клінічні випробування не завжди дозволяють виявляти гепатотоксичні властивості нових препаратів. Нерідко серйозні несприятливі побічні реакції з боку печінки виявляються тільки після впровадження лікарських засобів в широку медичну практику. Так, у Франції, Німеччині, Великобританії і США ураження печінки були відповідальні за вилучення препаратів з медичної практики в 18% випадків за період з 1961 по

1992 рік. І в даний час вони лідирують серед основних причин заборони застосування ліків в медичній практиці.

За даними Friis і Andreassen, на частку медикаментозних уражень печінки вже після надходження лікарських засобів в лікувальну практику доводилося 3,5-9,5% від числа всіх реєстрованих непередбачуваних побічних реакцій і майже в 15% вони закінчувалися летальними наслідками.

Ураження печінки, що викликаються лікарськими препаратами, нерідко є причиною госпіталізації хворих. Наприклад, відповідно до одного з досліджень в Данії 1 хворий з 666, а в США 1 з 3000 хворих госпіталізуються у зв'язку з порушеннями функції печінки лікарського походження.

Ліки відповідальні за виникнення жовтяниці в 2-6% і гострих гепатитів в 10% від загального числа даних видів патології. В індустріально розвинених країнах, таких як США, Франція і Данія, на частку гострих гепатитів, що викликаються лікарськими засобами, припадає близько 20% випадків.

Вплив ліків на печінку здійснюється різними шляхами: частіше за рахунок прямої токсичної дії самого препарату або його метаболіту (ефект залежить від дози препарату, відтворюється в експерименті на тварин), рідше - в результаті підвищеної чутливості до лікарського засобу (від дози не залежить, в експерименті не відтворюються) після періоду сенсibiliзації.

Іноді ускладнення з боку печінки носять життєнебезпечний характер або призводять до летальних наслідків, що є підставою для обмеження або навіть заборони застосування таких препаратів у клінічній практиці. Так, наприклад, у Франції фірма прийняла рішення про вилучення з ринку урикозуричного препарату бензпромарона після появи повідомлень про серйозні ураження печінки, пов'язаних із застосуванням цього препарату. У Франції цей препарат застосовувався з 1976 року, і за наступні роки його використання були зареєстровані випадки важких гепатитів з летальними наслідками і зажадали трансплантації печінки.

Толкапон (протипаркінсонічний засіб) - це ще один препарат, застосування якого було заборонено в деяких країнах через ускладнення з боку печінки. Таке рішення було прийнято в листопаді 1998 року Європейським агентством з оцінкою медичних продуктів після реєстрації випадків тяжких і непередбачуваних печінкових реакцій, включаючи гепатити блискавичного перебігу з летальними наслідками. Препарат був вилучений в 1998-1999 роки з ринків Великобританії, Австралії, Ісландії, Болгарії.

Тіенілова кислота - діуретичний засіб з урикозуричною і гіпотензивною дією, була впроваджена в практику в 1976 році. До 1979 року з'явилися повідомлення про гепатотоксичні ускладнення у хворих, які лікувалися цим препаратом. У деяких хворих ураження печінки закінчилися летальним результатом. У зв'язку з цим в США, ФРН, Франції, Бразилії та Греції застосування тіенілової кислоти в клінічній практиці було заборонено.

У США і Великобританії лікарські засоби займають одне з провідних місць в якості причини розвитку гострої печінкової недостатності (ГПН). На їх частку припадає від третини до половини всіх зареєстрованих випадків ГПН.

Нерідко виникає необхідність у внесенні відповідних застережень і рекомендацій в інструкції по застосуванню препаратів. Так, випадки тяжких уражень печінки, які спричинили трансплантацію печінки і смертельні наслідки в результаті застосування протигрибкових препаратів споранокс (24 випадки, з яких 11 з летальними наслідками) і ламизила (тербінафіну; 16 випадків, з яких 11 летальних), з'явилися підставою рекомендувати застосування цих препаратів тільки при наявності лабораторно підтвердженої грибкової інфекції (перед призначенням препаратів для лікування оніхомікозу нігтів). Попередження про ризик розвитку уражень печінки внесені в інструкцію із застосування зафірлукаста (акколат) - препарату для профілактики і лікування бронхіальної астми у дорослих і дітей старше 7 років.

Фірма «Астра Зенека» після проведеного аналізу постмаркетингових повідомлень про НПР запропонувала внести наступні додаткові попередження

в інструкцію про ризик розвитку порушень функції печінки в результаті лікування цим препаратом: «При появі клінічних ознак або симптомів порушень функції печінки (наприклад, болі в області правого підребер'я, нудоти, втоми, свербіжу, жовтяниці та грипоподібних симптомів) необхідні визначення функції печінки і проведення специфічних заходів корекції виявлених порушень ».

У подальшому було запропоновано посилити акцент на можливість виникнення такого ускладнення і рекомендувати:

- При підозрі на порушення функції печінки переривати застосування акколата, негайно проводити визначення функції печінки (особливо тест на АЛТ) і відповідні заходи щодо усунення виниклих порушень;
- Лікування акколатом не відновлювати у разі стійких порушень функціональних проб печінки;
- Хворим, яким довелося перервати лікування акколатом у зв'язку з порушеннями печінки, не призначати препарат повторно.

На жаль, аналіз клінічних спостережень і повідомлень про несприятливі побічні реакції свідчить про те, що практичні лікарі досить часто не враховують дані про гепатотоксичні властивості лікарських засобів, відомості про яких наводяться в інструкціях із застосування препаратів, наслідком чого є розвиток ускладнень там, де можна було б їх уникнути.

У США співробітниками Центру по захворюваннях печінки був проведений аналіз даних літератури, присвячених захворювань печінки лікарського походження, за період з 1994 по 2001 рік. У результаті автори прийшли до висновку про те, що порушення функції печінки, що викликаються ліками, зустрічаються часто, можуть носити життєнебезпечний характер і протікати у формі різних захворювань печінки.

Гострі гепатити лікарського походження відносяться до числа серйозних несприятливих реакцій, які приблизно в 10% випадків призводять до летальних наслідків. Вони проявляються системними реакціями, жовтяницею, значним

підвищенням рівня трансаміназ, а в більш важких випадках порушеннями системи згортання крові і енцефалопатією (блискавичні форми уражень печінки).

Холестатичні порушення в поєднанні з жовтяницею, підвищенням вмісту лужної фосфатази, свербінням хоча і менш небезпечні для життя, ніж гепатити, але все ж вважаються серйозними. Реакції цього типу прогресують дуже повільно (іноді місяцями) і в окремих випадках призводять до цирозу. Для деяких препаратів характерні однотипні ураження печінки, інші ж здатні викликати різні види уражень або їх поєднання. Наприклад, нестероїдний протизапальний препарат німесулід в одних випадках провокує розвиток холестатичних реакцій гіперчутливості, у інших - відстрочені, подібні з гепатитом.

Крім перерахованих різновидів несприятливого впливу ліків на печінку, можливий розвиток доброякісних і злоякісних пухлин. Так, із застосуванням оральних контрацептивних препаратів, андрогенних, анаболічних засобів, естрогенів пов'язують виникнення аденом, вогнищевих вузликів гіперплазій, злоякісних пухлин печінки. Виділяють два фактори, що сприяють розвитку пухлини: тривалість контрацепції і гормональний склад лікарських препаратів (наприклад, наявність местранола). Патологія, як правило, тривалий час протікає приховано і виявляється абдомінальними болями, гемоперітонітом, ознаками об'ємного процесу. На частку пухлин лікарського походження припадає близько 1% від числа всіх пухлин печінки. Різний і патогенез несприятливих побічних реакцій з боку печінки, які поділяють на передбачувані (виникають часто) і непередбачувані (рідко). Велика частина непередбачуваних НПР розглядається як реакції гіперчутливості або ідіосинкразії. У визначенні патогенезу їх розвитку можуть допомогти відомості про латентному періоді між початком терапії і появою ознак порушення функції печінки. Так, їх поява протягом декількох днів (особливо за відсутності контакту з ліками в минулому) може свідчити на

користь прямого токсичної дії препарату або його метаболіту, тобто мова може йти про передбачуваність реакції. Прикладом може служити ураження печінки парацетамолом.

Непередбачувані реакції (реакції гіперчутливості) виникають в середньому на термінах від 1 до 8 тижнів від початку терапії. Порушення функції печінки, що протікають по типу реакцій гіперчутливості, супроводжуються, як правило, висипом, свербінням, еозинофілією, і для них є характерна швидка позитивна відповідь на повторне призначення препарату. Типовими прикладами таких реакцій є реакції на суліндак, фенітоїн, амоксицилін-клавуленову кислоту. Слід зазначити, що подібні порушення можуть виникати навіть через 3-4 тижні після 1-2-тижневого курсу терапії (амоксицилін-клавуленова кислота).

До відстрочених відносять реакції з тривалим латентним періодом (до 12 місяців). Реакції після тривалого латентного періоду не супроводжуються ознаками гіперчутливості, і їх відповідь на повторне призначення лікарського засобу варіює. Ці реакції можуть бути наслідком пізніх змін у метаболізмі ліків та впливу метаболітів на печінку. Ізоніазид і троглітазон – препарати, з якими пов'язують реакції з тривалим латентним періодом.

Останнім часом з'явилися дані про те, що у випадку застосування ізоніазиду спільно з рифампіцином цей латентний період коротшає. Дуже часто печінкові порушення протікають безсимптомно і носять транзиторний характер, і вони проявляються у вигляді порушень функціональних проб печінки, особливо аланінтрансферази.

Раннє виявлення змін функції печінки дозволяє уникнути розвитку серйозних наслідків, проте не завжди, оскільки буває і так, що після проведених тестів, які показали норму, незабаром може виникнути різке погіршення функції печінки з швидким наростанням симптомів ускладнення. Такий хід подій спостерігали при лікуванні троглітазоном. У США було зареєстровано зниження частоти виникнення печінкових розладів після того, як лікарі взяли

до відома рекомендації щомісяця проводити контроль функції печінки у хворих, які лікувалися цим препаратом. Однак, незважаючи на це, продовжували з'являтися рідкісні випадки тяжких, швидко розвинених ускладнень з боку печінки. У результаті в США, Японії та інших країнах обмежили застосування троглітазону, його призначають лише у випадках безуспішного лікування іншими препаратами. Не рекомендується застосування препарату в числі перших для лікування діабету 2-го типу. Крім того, показаний щомісячний контроль функції печінки в період лікування троглітазоном. У Великобританії через вираженої гепатотоксичності троглітазону (зареєстровані випадки некрозів і гострої печінкової недостатності) він був вилучений з фармацевтичного ринку в 1997 році.

Отже, практика свідчить про те, що багато лікарські засоби викликають ураження печінки, які можуть проявлятися у вигляді всіх існуючих захворювань печінки.

Доклінічні випробування кандидатів у лікарські препарати дають тільки деякі попередні уявлення про їх потенційні гепатотоксичні властивості. На цій стадії можливе виявлення токсичних метаболітів ліків, їх токсичних ефектів, але скрутна ідентифікація непередбачених реакцій сприяє гіперчутливості відстрочених реакцій.

У ході клінічних випробувань розширюється ймовірність виявлення «сигналів» про несприятливі побічні реакції з боку печінки, про частоту підвищення вмісту ферментів печінки. Виявлення ж всього спектру НПР, достовірності причинно-наслідкового зв'язку, частоти виникнення НПР відбувається тільки на стадії широкого застосування ліків на тисячах і сотнях тисяч хворих.

На практиці досить актуальним є своєчасне їх виявлення з метою прийняття відповідних адміністративних заходів.

Клінічні прояви побічної дії лікарських засобів

1. Ураження шкіри та її придатків.

Ураження шкіри може розвиватися як при прямому контакті, так і при системному застосуванні ЛЗ. Можливі різні механізми впливу, включаючи токсичні, алергічні реакції, зміни шкірної мікрофлори. Вузликові висипання переважно на ногах виникають внаслідок васкуліту шкіри як і вузликова еритема, частіше всього при призначенні бромідів, йодидів, сульфаніламідів, препаратів золота.

Висипання типу плоского лишая можуть з'явитися через місяці після початку лікування фенотіазинами, тіазидами, метилдопою, бета-симпатолітиками, сполуками золота, тощо.

Важка форма мультиформної ексудативної еритеми (синдром Стівенса-Джонсона) в 1/3 випадків призводить до летального закінчення. Токсичний бульозний некроліз епідермісу (синдром Лайєла) – летальність складає 50 %. Причиною розвитку цих синдромів являються сульфаніламід, барбітурати, солі золота.

Висипання типу псоріазу можуть бути пов'язані з алергічною реакцією на β -симпатолітики.

Гіперпігментація шкіри буває пов'язана з безпосереднім відкладанням в шкірі, наприклад срібла (аргіроз), каротину або збільшенням накопичення меланіну (меланоз) під впливом фенотіазинів, цитостатиків, АКТГ. Коричневе забарвлення шкіри обличчя меланіном спостерігається при багатолітньому прийомі гормональних контрацептивів.

Депігментація може спостерігатися при вітіліго, наприклад, при місцевому застосуванні кортикостероїдів і пов'язана з атрофією епідермісу.

Фотодерматози із змінами близькими до загару на відкритих ділянках шкіри спостерігаються при лікуванні фенотіазинами, тетрациклінами, сульфаніламидами, аміодароном. Вони можуть бути обумовлені фототоксичними і фотоалергічними ефектами. У першому випадку ЛЗ під впливом ультрафіолетового проміння перетворюється в токсичну сполуку, в другому випадку трансформується в гаптен з наступним утворенням певного

антигену. Фототоксичні реакції являються дозозаленими і при певному дозуванні виникають майже у всіх хворих через 8-18 годин після початку лікування. Фотоалергічні реакції носять індивідуальний характер, не залежать від дози. Повторно виникаючі фотодерматози можуть у ряді випадків призводити до незворотніх змін шкіри. Амідарон може викликати дозозалежну фототоксичність з забарвлюванням шкіри в блакитний колір. Фотоалергічний ефект спостерігається при лікуванні гормональними контрацептивами, барбітуратами, хлорохіном, хлортіазидом, хлорпропамідом, сульфаніламидами, тощо.

Геморагічні некрози шкіри виникають при лікуванні цитостатиками і речовинами, які впливають на кровотік в шкірі – бета-симпатолітики.

Підшкірні ліпоатрофії можуть бути при багатоктних ін'єкціях інсуліну.

Паннікуліт характеризується вогнищевими запальними змінами підшкірної жирової клітковини і може спостерігатися при швидкій відміні ГКС.

Себорея з акнеподібними пустульозними висипаннями спостерігається під впливом андрогенів, кортикостероїдів, протисудомних, туберкулостатиків. Інколи ці явища пов'язані з одночасним ураженням печінки (медикаментозним чи алкогольним).

Під безпосереднім впливом цитостатиків через 1-2 тижні після початку лікування спостерігається зменшення росту волосся або їх втрата (алопеція). Ці пошкодження незворотні.

Зворотнє випадіння волосся спостерігається під впливом андрогенів, тіреостатиків, гіполіпідемічних засобів, ретиноїдів.

Гіпертріхоз на обличчі, кінцівках виникає під впливом ГКС, міноксиділа, пеніциламіна. Гірсутизм характеризується надлишковим ростом волосся за чоловічим типом у жінок і дітей під впливом надлишку андрогенів. Зворотні зміни кольору волосся можуть виникати внаслідок порушення утворення пігменту при лікуванні хлорохіном.

Зміни нігтів можуть виникати насамперед у вигляді зовнішньої пігментації різного кольору: чорного (нітрат срібла), темно-коричневого (дітранол), коричневого (перманганат калію), жовтого (кліюкінол). Прийом ЛЗ може призводити до зміни кольору нігтів на жовтий (тетрациклін), червоний (фенолфталеїн), темно-коричневий (золото).

Порушення росту нігтів буває обумовлене прямим токсичним впливом цитостатиків або ретиноїдів, а інколи ґрунтуються на фотоактивуванні такими препаратами, як тетрациклін, псорален, беноксапрофен, тощо.

2. Ураження сполучної та м'язової тканин

Атрофічні зміни сполучної тканини відбуваються під впливом глюкокортикостероїдів внаслідок пригнічення активності фібробластів, зменшення утворення сполучнотканинних волокон, еластики і основної речовини сполучної тканини. При цьому утворюються стрії, частіше на тулубі, погіршується загоювання ран. Аналогічний ефект на рани мають цитостатики і в меншій мірі НПЗП.

Фіброз в результаті проліферації сполучної тканини може розвиватися в різних органах і частинах тіла, наприклад в заочеревинному просторі (ретроперитонеальний фіброз), середостінні, легенях, ендо- і перикарді, з порушенням їх функцій. Найчастіше фіброз розвивається під впливом метисергіду, рідше – гангліоблокаторів, бета-адреноблокаторів.

Медикаментозний системний червоний вовчак викликається особливим типом алергічної реакції з появою в крові антиядерних антитіл. Він може бути спровокований гідралазином, ізоніазидом, новокаїнамідом, протисудомними засобами, хлопромазином. По відношенню до вказаних засобів відома дозозалежність виникнення СЧВ, але в окремих випадках вовчак був спровокований Д-пеніциламіном, метилтіоурацилом, метилдопою та іншими. При відміні препаратів можливий зворотній розвиток, принаймні частини проявів.

Артралгії та артрити являються побічною дією багатьох ЛЗ, скоріше усього в результаті алергічних реакцій. Можливий подагричний артрит у схильних людей, внаслідок затримки сечової кислоти під впливом салуретиків, етамбутола або посиленого її утворення при лікуванні цитостатиками з масивним руйнуванням клітин та їх ядер.

Альгодистрофія – болючі трофічні зміни кісток, м'язів, суглобів, шкіри як наслідок фіброзування тканин капсул суглобів при лікуванні ізоніазидом, фенобарбіталом.

Остеомаляція і рахіт виникають під впливом протисудомних засобів (фенітоїн, фенобарбітал), ГКС. Інколи при хронічній інтоксикації алюмінієм, в результаті прийому антацидів, розвивається гіпофосфатемія. Остеопороз розвивається при тривалому застосуванні ГКС, при лікуванні гепарином.

Асептичний некроз головки стегнової кістки розвивається при тривалому проведенні кортикостероїдної терапії.

Остеосклероз спостерігається при передозуванні фторидів, при передозуванні вітаміну D, антацидів.

Міалгії, інколи в поєднанні з м'язовими судомами і полінейропатією, ретроперитонеальний фіброз виникають при лікуванні метисергідом. Міалгії можуть бути пов'язані із затримкою рідини після прийому гормональних контрацептивів з втратою калію і магнію.

Міастенія може бути викликана не тільки периферичними міорелаксантами, але також антибіотиками (аміноглікозиди, тетрацикліни, макроліди, пеніциламін, хлорохін, хінідин, літій, β-адреноблокатори). Аміноглікозиди можуть викликати курареподібну дію. Посилення проявів міастенії можливе під впливом мембраностабілізуючих речовин, які гальмують трансмембранний тік кальцію, наприклад місцевих анестетиків, β-адреноблокаторів.

Міотонія спостерігається при лікуванні хлорохіном, амінокапроновою кислотою

Атаксія спостерігається при передозуванні нейролептиків.

Рабдоміоліз – рідке ураження (інколи смертельне) м'язевих клітин, що характеризується болючим набуханням великих проксимальних м'язів з переходом на в'ялий параліч, розвиток фіброзу, ущільнень з контрактурами. Це ушкодження може бути викликане цитостатиками, амфотерицином, карбеноксолоном, тривалим застосуванням опіатів і амфетамінів.

Некротичну міопатію можуть спровокувати клофібрат, вінкристин, літій, β -адреноблокатори, симпатоміметичні засоби.

Дерматополіміозит викликається Д-пеніциламіном, леводопою, гідралазином, новокаїнамідом, фенітоїном.

Вакуолізуюча або гіпокалемічна форма міопатії виникає внаслідок лікування сечогінними і послаблюючими засобами.

Відомі підгострі та хронічні міопатії, які протікають без болю. Найбільш типова і широко відома кортикостероїдна міопатія.

Хлорохінова міопатія інколи спостерігається при багатомісячному лікуванні цим препаратом і практично не відрізняється від стероїдної міопатії. При відміні препарату проходить дуже повільно.

Злоякісна гіперпірексія може бути наслідком міопатій, викликаних наркотиками і міорелаксантами, рідше антидепресантами. Летальність при цьому сягає 60-70 %.

3. Гематологічні порушення

Зміни зі сторони крові відносять до числа найбільш розповсюджених побічних реакцій ЛЗ.

- Гемолітична анемія. ЛЗ можуть викликати утворення антитіл, які реагують з антигенами еритроцитів. Гемолітична анемія зустрічається при використанні пеніциліну, цефалоспоринів, інсуліну, хлорпропаміду. Можливий розвиток гемолізу при дефіциті Г-6-ФДГ, внаслідок чого еритроцити не захищені від

оксидантів і швидко руйнуються при застосуванні ацетилсаліцилової кислоти, хлорохіну.

- Мегалобластна анемія розвивається при лікуванні метотрексатом, фенітоїном.
- Сидеробластна анемія – при використанні препаратів, що впливають на синтез гема – ізоніазид, циклосерин, левоміцетин.
- Апластична анемія – викликають бутадіон, левоміцетин, цитостатики, важкі метали, сполуки бензолу, хлорпропамід, колхіцин, стрептоміцин, сульфаніламід, толбутамід, деякі НПЗП, амідопірин.
- Агранулоцитоз – НПЗП (амідопірин), каптоприл, цепорин, левоміцетин, хлортіазид, хлорпропамід, фуросемід, толбутамід, тощо. Причинами агранулоцитозу може бути утворення антитіл або порушення поділу клітин в результаті зміни синтезу ДНК.
- Тромбоцитопенія частіше всього викликається цитостатиками, а також ацетазоламідом, амідопірином, ампіциліном, цефалоспорином, левоміцетином, хлопромазином, фуросемідом, метилодопою, естрогенами, пеніциліном, хінідином, стрептоміцином.
- Тромбоз розвивається при прийомі протизаплідних засобів, які містять естрогени і гестагени.

4. Шлунково-кишкові розлади

Дуже багато препаратів викликають нудоту, блювоту, діарею і закріп. Нерідко їх полегшує прийом препарату з їжею. Серйозні пошкодження слизової оболонки тонкої кишки можливі під впливом антагоністів фолієвої кислоти, зокрема метотрексату. Багато протизапальних засобів викликають гастрит, загострення виразки шлунку, ерозії слизової тонкої кишки і шлунково-кишкові кровотечі, хлорид калію – перфорацію тонкої кишки, діуретики, ГКС, рифампіцин, протизаплідні засоби – загострення панкреатиту.

5. Медикаментозне ураження печінки

Приблизно 10 % випадків гепатиту в молодих дорослих і 50 % випадків у пацієнтів віком понад 50 років спричинені прийомом медикаментів. Механізм несприятливої дії ЛЗ поділяється на 2 групи уражень:

- Токсичні
- Ідіосинкразичні: а) імуноалергічні; б) метаболічні.

Табл. Клініко-морфологічні типи медикаментозного ураження печінки

Тип ураження	Лікарські засоби
1. Порушення функції печінки	
1.1. Індукція мікросомальних ферментів	Фенітоїн, варфарин
1.2. Гіпербілірубінемія	Новобіоцин, рифампіцин
2. Гострий некроз печінки	
2.1. Фокальний некроз	Ізоніазид, клоксацилін, галотан
2.2. Мостовидний некроз	Ізоніазид, метилдопа, фосфор
2.3. Зональний некроз	Парацетамол, галотан, фосфор
2.4. Масивний некроз	Галотан, вальпроєва кислота, НПЗП
3. Жирова печінка (неалкогольний стеатогепатит)	
3.1. Гострі жирові зміни	Тетрацикліни, вальпроєва кислота, НПЗП, ГКС, аспарагіназа.
3.2. Стеатогепатит	Пергексилін малеат, аміодарон
4. Гранулематозні зміни	Гідралазин, ділтіазем, хінідин, фенітоїн, прокаїнамід,

	алопуринол, карбамазепін
5. Гострий холестатичний тип	
5.1. Без гепатиту	Пероральні контрацептиви, анаболічні стероїди
5.2. З гепатитом	Хлорпромазин, еритроміцин
5.3. З ураженням жовчевивідних протоків	Флуклоксацилін, хлорпромазин
6. Холестатичний тип	
6.1. Синдром зникаючого жовчевого протока	Хлорпромазин, флуклоксацилін
6.2. Склерозуючий холангіт	Інтраартеріальний 5-фтородезоксидин
7. Хронічні паренхіматозні ураження	
7.1. Хронічний активний гепатит	Метилдопа, нітрофурантоїн, ізоніазид, тразодон
7.2. Фіброз і некроз	Метотрексат, гіпервітаміноз А
8. Судинні зміни	
8.1. Розширення синусоїдних капілярів	Пероральні контрацептиви
8.2. Пурпурний гепатит	Анаболічні стероїди
8.3. Нециротична портальна гіпертензія	Вінілхлорид, гіпервітаміноз А
8.4. Обструкція венозного відтоку з печінки	б-тогуанін, пероральні контрацептиви, піррилідин
8.5. Вузликоса регенеративна гіперплазія	Азатіоприн, актиноміцин Д
8.6. Інші судинні ураження	Пероральні контрацептиви
9. Пухлини печінки	
9.1. Гемангіома	Пероральні контрацептиви
9.2. Фокальна вузликоса гіперплазія	Пероральні контрацептиви
9.3. Аденома печінки	Пероральні контрацептиви,

	андрогени
9.4. гепатоцелюлярна карцинома	Пероральні контрацептиви, андрогени
9.5. Рідкі карциноми (гепатобластома, холангіокарцинома, карциносаркома)	Пероральні контрацептиви
9.6. Гемоангіосаркома	Мишьяк, вінілхлорид, торія діоксид
9.7. Епітеліоїд гемоангіоендотеліома	Пероральні контрацептиви

У розвитку гепатотоксичної дії НПЗП основне місце належить механізмам пошкодження мітохондрій, індукції холестази і утворення реактивних метаболітів.

Ще одним клітинним механізмом захисту у відповідь на дію ЛЗ є конституційний дефіцит. Цей механізм ще недостатньо вивчений, але він відіграє певну роль в підвищенні ризику гепатотоксичності галотана, фенітоїна, карбамазепіна, фенобарбитала, сульфаніламідів, амінептина.

Більшість клінічно виражених гепатотоксичних реакцій являються непередбаченими й розвиваються після достатньо тривалого латентного періоду від 1-8 тижнів до 12 місяців.

Зазвичай імунні ураження печінки, викликані ЛЗ, саморозрішаються після їх відміни.

При тривалому лікуванні метилдопою, міноцикліном, нітрофурантоїном може розвинутися хронічний гепатит.

Однією із основних причин фульмінантної недостатності печінки є гостре передозування парацетамолу. Застосування препарату в разовій дозі 1,0-1,5 г або в добовій дозі більше 4 г на протязі кількох днів призводить до виснаження запасів глутатіону і накопичення токсичного метаболіта. Токсичність парацетамолу збільшується на фоні хронічного зловживання алкоголем, що з однієї сторони призводить до індукції цитохрому P₄₅₀ і посиленому утворенню токсичних продуктів метаболізму, а з іншої – до виснаження запасів глутатіону.

Це також спостерігається при недостатньому харчуванні, дефіциті білка в дієті, погано контрольованому цукровому діабеті. Клінічні ураження печінки, викликані парацетамолом проявляються при розвитку гострого гепатоцелюлярного некрозу, тобто через 2-5 днів після прийому препарату. Летальна доза складає при перевищенні разової дози в 25 р. Значно менші дози стають фатальними для людей, які зловживають алкоголем. Відмічені випадки розвитку гепатотоксичних реакцій і при прийомі разової дози парацетамолу 120-150 мг/кг.

Ідіосинкразичне медикаментозне ураження печінки проявляється розвитком гострого гепатоцелюлярного некрозу, клінічно, біохімічно і гістологічно який не відрізняється від вірусного гепатиту. Таке ураження можуть викликати ізоніазид, метилдопа, ІМАО, індометацин, диклофенак, пропілтіоурацил, фенітоїн, галотан. Ізоніазид викликає справжній гепатит в 1-2 % пацієнтів і може призвести до летального завершення. Це ускладнення характерно для людей старше 35 років, які одночасно отримували рифампіцин. При лікуванні ізоніазидом поява гепатиту може бути відстрочена до 1 року, хронічний гепатит прогресує і може призвести до цирозу печінки. Галотан-індукований гепатит зустрічається рідко. Попереджувальним сигналом повторного застосування анестетика може бути немотивована післяопераційна лихоманка. Аналогічне ураження печінки можуть викликати інші анестетики – метоксифлуран і енфлуран.

Медикаментозні засоби – головна причина розвитку гострого холестазу. Медикаментозно індукований холестаз може виникати внаслідок порушення гепатоцелюлярної секреції жовчі (ізолюваний холестаз або холестатичний гепатит), обструкція дрібних (холангіоліт) або міждольових (холангіт) протоків і позапечінковою обструкцією (склерозуючий холангіт). Механізми розвитку гепатоцелюлярного холестазу включають пригнічення різних транспортних систем, отруєння цитоскелету, порушення гомеостазу внутрішньоклітинного

кальцію і підвищену проникність мембран з регургітацією компонентів жовчі в плазму.

Аміодарон і пергексилін є єдиною причиною виникнення стеатогепатиту на фоні тривалої (більше 6 місяців) терапії і пов'язаний з кумуляцією препарату. Особливістю стеатогепатиту є його прогресування після відміни препарату.

Хронічні гепатитоподібні захворювання спостерігаються у людей, які тривалий час приймали парацетамол в дозах до 3 г на добу. Аміодарон викликає хронічний гепатит, пов'язаний з мембранним фосфоліпідозом, який не відрізняється від алкогольної хвороби печінки. Хронічний холестаза з біліарним фіброзом викликає хлорпромазин. Повільно прогресуючий фіброз печінки з рубцюванням викликає метотрексат. При застосуванні миш'яку розвивається нециротичний фіброз печінки з портальною гіпертензією. Хронічне рубцювання спостерігається у осіб, що приймали великі кількості вітаміну А або ніацину.

Гострі і хронічні медикаметозні ураження печінки викликають ЛЗ рослинного походження: чапараль ((*Larrea tridentate*); дубровник (*Teucrium chamaedrys*); китайські трави (джинь бу гуань, ма гуанч), кореневище валер'яни (*Valeriana officinalis*); *Scutellaria galericulata*; омела (види *Viscum*); трав'яні чаї (піролізидинові алкалоїди), сена (*Cassia angustifolia*); живокіст (*Symphytum officinale*).

6. Медикаментозний панкреатит

Медикаментозний панкреатит складає біля 5 % випадків гострого панкреатиту. Для встановлення діагнозу необхідний доказ трьох принципових позицій:

- Чіткі критерії, що підтверджують панкреатит взагалі;
- Виключення більш частих причин панкреатиту (алкоголь, мікролітіаз);
- Наявність зв'язку панкреатиту з прийомом препарату.

Препарати, які викликають медикаментозний панкреатит по варіанту патогенеза захворювання розподіляють власне на панкреатоксичні заноси; препарати, які провокують панкреатит по механізмі ідіосинкразії; внаслідок алергічних реакцій; через формування при звичайному метаболізмі препарату проміжних продуктів, які сприяють розвитку панкреатиту.

Власне панкреатоксичні препарати мають дозозалежний вплив. Захворювання розвивається після короткого або близького до нього по тривалості латентного періода. Чутливість конкретного пацієнта до препарату не має значення в патогенезі медикаментозного панкреатиту. Прикладом являються парацетамол, еритроміцин, при передозуванні яких розвивається панкреатит.

Ідіосинкразія, тобто спадково детерміновані зміни типової дії ЛЗ, обумовлені недостатністю певних ферментів (ензимопатія), які беруть участь в метаболізмі препарату. Ці порушення неспецифічні, тобто не являються алергічними. Розвиток такого варіанту непередбачуваний, не являється дозозалежним, тривалість латентного періоду може бути різним, експериментально не викликається. Панкреатит являється наслідком накопичення панкреатоксичних метаболітів препарату у випадку порушення їх інактивації, елімінації у конкретного хворого. До таких препаратів належать тіазидові діуретики, валер'янова кислота та її солі (ацедіпрол, тощо).

Якщо панкреатит пов'язаний з гіперчутливістю, тобто має специфічний (імунопатологічний) алергічний механізм розвитку, то при кожному наступному прийомі препарату латентний період стає коротшим, а вираженість панкреатичної атаки – важчою. Алергічний медикаментозний панкреатит супроводжується кропивницею, лімфаденопатією, болями в суглобах, еозинофілією. До препаратів, які викликають алергічний панкреатит, або панкреатит внаслідок інших типів реакцій гіперчутливості, належать азатіоприн, 6-меркаптопурин, сульфаніламід, 5-аміносаліцилати, тетрациклін, метронідазол, дідеоксинозин.

Четвертий варіант патогенезу медикаментозного панкреатиту – це розвиток внаслідок формування при нормальному метаболізмі ЛЗ проміжних продуктів, „небезпечних” для підшлункової залози. Наприклад при метаболізмі естрогенів і ізотретиноїну провокується гіпертригліцеридемія. Остання, в свою чергу, являється етіологічним фактором панкреатиту. При лікуванні цефтриаксоном формується біліарний сладж, який в свою чергу може спровокувати панкреатит.

Табл. Класифікація лікарських засобів, які здатні викликати гострий панкреатит

Клас I	Клас II	Клас III	Клас IV
α-метилдопа	5-аміносаліцилат	ампіцилін	Бетаметазон
5-аміносаліцилати	ацетамінофен	клозапін	Аміодарон
азатіоприн	(парацетамол)	циклоспорин	Колхіцин
циметидин та інші	α-метилдопа	препарати золота	Карбамазепін
блокатори H ₂ -	азатіоприн	ізотретиноїн	Цефтриаксон
гістамінових	циметидин та інші	лізіноприл та інші	Ципрогептидин
рецепторів	блокатори H ₂ -	іАПФ	Діазоксид
цитозин арабінозид	гістамінових	КС	Діфенілоксилат
дексаметазон та інші	рецепторів	тіазидові діуретики	Ерготамін
КС	дідеоксинозин		Етакринова кислота
естрогени	еритроміцин		АКТГ
фуросемід	естрогени		Бендофлюметезид
ізоніазид	пентамідин		Еналаприл
6-меркаптопурин	метронідазол		Індометацин
метронідазол	тіазидові діуретики		Кетопрофен
пентамідин	валер'янова кислота		Мефенамова кислота
прокаїнамід	і її солі		Метолазон
стибоглюканат	L-аспарагіназа		Нітрофурани
суліндак	стибоглюконат		Октреотид
сульфаніламід			Оксифенбутазон
тетрациклін			Фенолфталеїн
			Пропоксифен

валер'янова кислота та її солі (ацедіпрол)			Ранітидин Рифампіцин Ітерлейкін-2 Доксорубіцин Циклофосфамід Цисплатін 5-фторурацил вінкристін
---	--	--	---

I клас препаратів (група високого ризику) – доведений рецидив панкреатиту після повторного прийому засобів хоча б в одному випадку;

II клас препаратів (група можливого ризику) – доведена наявність зв'язку з препаратом хоча б у трьох випадках панкреатиту і має місце латентний період характерної для препарату тривалості більше, ніж у 75 % випадків.

III клас препаратів (група потенційного ризику) – доведена наявність зв'язку з препаратом хоча б у двох випадках панкреатиту, але немає характерного для препарату латентного періоду і залежності між прийомом препарату і рецидивом панкреатиту.

IV клас препаратів (група сумнівного ризику) – ті ж характеристики, що і для препаратів III класу, але доведений зв'язок панкреатиту з прийомом препарату не більше, ніж в одному випадку, але інформація не опублікована.

7. Медикаментозні нефропатії

Медикаментозні нефропатії складають 10-20 % від усіх захворювань нирок внаслідок застосування ліків, які виводяться нирками і мають тривалий контакт з їх тканинами. Факторами ризику розвитку медикаментозних нефропатій є перенесені алергійні захворювання, одночасне застосування ліків, які взаємодіють між собою, порушення функції нирок, нефротоксичність медикаментів. Розвиток нефропатій обумовлений також специфікою ниркового кровотоку (25 % від серцевого викиду), метаболічною та транспортною

функцією каналцевих клітин із численними ферментними системами, великою поверхнею ендотелію. Гострі ниркові ураження, які проявляються у зниженні функції нирок внаслідок порушень гемодинаміки спостерігаються при застосуванні діуретиків, гіпотензивних препаратів, аж до розвитку гострої ниркової недостатності, яка є розвитком гострого каналцевого некрозу при застосуванні антибіотиків (аміноглікозидів, ампіциліну, цефалоспоринів, тетрациклінів, амфотерицину В, пеніцилінів, рифампіцину).

Гострий інтестинальний нефрит найчастіше розвивається на тлі лікування антибіотиками (тетрациклінами, пеніциліном, напівсинтетичними пеніцилінами, рифампіцином, цефалоспоринами, фторхінолонами), сульфаніламидами, індометацином, ібупрофеном, вольтареном, піроксикамом – НПЗП, рідше – анальгетиками (анальгін, парацетамол, фенацетин). Гострі медикаментозні нефропатії з гострою нирковою недостатністю виникають у разі застосування циклоспорину А (сандимун), іАПФ на фоні двобічного стенозу ниркових артерій, серцевої недостатності, первинного нефросклерозу.

Здатність спричиняти гостру ниркову недостатність і гострий інтерстиціальний нефрит мають тіазидові і петльові діуретики, алопуринол, ацикловір, ранітидин, рентгенконтрастні речовини, сульфаніламід.

Нефропатія, пов'язана з вживанням анальгетиків (аналгетична нефропатія), найчастіше виникає у жінок, старших 40 років, складає від 2 до 25 % від усіх захворювань нирок, які закінчуються ХНН. У 80 % хворих має місце некротизивний папіліт, який може привести до обструктивної гострої ниркової недостатності, але у більшості випадків нефропатія має безсимптомний перебіг, або розвивається хронічний інтерстиційний нефрит.

Сандимунова нефропатія – хронічний інтерстиційний нефрит (ХІН), який розвивається в пересаженій нирці або внирках осіб, яким трансплантовано серце, печінку. Ця нефропатія виникає у осіб, які отримують високі дози препарату (10-15 мг/кг). Нефротоксичність цитостатика полягає в прямій пошкоджувальній його дії на ендотелій судин нирок і тромбоцити, звуженні

артеріол клубочка, розвиток апоптозу клітин канальцевого епітелію та інтерстиціального фіброзу. Схожу нефропатію викликає цитостатик такролімус.

ХІН може виникнути в разі застосування препаратів літію у хворих на психічні захворювання та дифузний токсичний зоб. Часто літієва, а також медикаментозна нефропатія на тлі застосування амфотерицину В або дифенілгидантоїну проявляються розвитком нецукрового ниркового діабету за рахунок накопичення препаратів у клітинах збірних трубочок, взаємодії із цАМФ, що призводить до дисрегуляції транспорту води антидіуретичним гормоном.

Медикаментозні нефропатії іноді виникають під час застосування вакцин і сироваток у осіб із захворюванням нирок або схильних до алергійних реакцій, у разі використання полівалентних препаратів.

8. Медикаментозне ушкодження легень

Бронхоспазм є найбільш розповсюдженою алергічною реакцією на антибіотики, сульфаніламідів. Бронхіальна астма може бути обумовлена непереносимістю НПЗП, які порушують метаболізм арахідонової кислоти і підвищують утворення лейкотрієнів. Бронхоспастичну дію мають β-адреноблокатори, холіноміметики, симпатолітики.

Причиною альвеоліту може бути як підвищена чутливість до лікарських засобів (інсулін, АКТГ, хімотрипсин, тощо), так і токсична дія на легеневу тканину (цитостатики, похідні нітрофурану, хлорпропамід, гангліоблокатори).

Фіброзуючий альвеоліт викликають препарати, які мають цитотоксичну дію (блеоміцин, метотрексат, азатіоприн, мелфалан).

Фосфоліпідоз легень спостерігається при лікуванні аміодароном.

Еозинофільні інфільтрати в легенях утворюються при прийомі антибіотиків, сульфаніламідів, ПАСК.

Респіраторний дистрес-синдром викликають морфін, нітрофуран, ацетилсаліцилова кислота.

Ураження середостіння включає лімфаденопатію (псевдолімфоматозна трансформація при використанні дифенілгідантоїну або метотрексату). Порушення інервації легень на центральному рівні (блокада дихального центру) при застосуванні наркотичних, седативних засобів, транвілізаторів і периферичному рівні (блокада нервово-м'язового синапсу), яку викликають аміноглікозиди, поліміксини, курареподібні засоби.

Фіброз плеври розвивається при лікуванні пропранололом. Алкалоїди споришу (метесергид, ерготамін) викликають склероз плеври, ретроперитонеальний фіброз і фіброзне потовщення клапанів серця.

Легеневий васкуліт зустрічається при лікуванні нітрофуранами, сульфаніламидами, пеніциліном, гідралазином і прокаїнамідом. Для нього характерна наявність системних проявів – ураження шкіри, суглобів, м'язів. При застосуванні Д-пеніциламіну описаний розвиток синдрому Гудпасчера.

9. Ушкодження нервової системи

Побічна дія лікарських засобів на нервову систему може бути пов'язана з безпосередньою токсичною дією препарату або виникати, наприклад, в результаті гіпоглікемії при лікуванні антидіабетичними засобами або крововиливом в мозок при використанні антикоагулянтів.

Сенсомоторні нейропатії викликають ізоніазид, аміодарон і пергіксилін (сегментрна демієлінізація, в результаті порушення обміну глікопротеїдів); колхіцин і вінкрисін гальмують розповсюдження збудження по аксонам.

Поліневрит типу Гійєна-Барре пов'язаний з алергічними реакціями типу сироваткової хвороби, виникає при застосуванні інсуліну, пеніциламіну, золота, стрептокінази, інтерферону.

Моторні периферичні нейропатії дистального типу характерні при тривалому лікуванні хлорохіном і сполуками золота.

Ретробульбарне ураження зорового нерва спостерігається при дії етамбутола; демієлінізуюче пошкодження зорового нерва пов'язане з йодованим дериватом гідроксихіноліну (кліокінол).

Аміноглікозиди уражають слуховий нерв, контрацептиви викликають пошкодження серединного нерва при появі тунельного карпального синдрому внаслідок набухання сполучної тканини.

Парестезії викликають стрептоміцин, циторабін, хлорпропамід. Сенсорні нейропатії спостерігаються при лікуванні хлорамфеніколом, етіонамідом, пропілтіурацилом.

Парасимпатоміметичний вплив мають фізостигмін, карбахол. Парасимпатолітичний ефект має атропін, мекаміламін, бутилскополамін.

Симпатолітичний ефект мають клонідин, мекаміламін, гуанітидин, резерпін, пропранолол, празозин. Симпатоміметичну дію мають аналептики, інгібітори холінестерази, адреналін.

Пригнічення ЦНС з синкопою і навіть розвитком коми спостерігається під впливом нейротропних, психотропних засобів, а також гіпотензивних, антидіабетичних (гіпоглікемія) засобів.

Екстрапірамідні розлади обумвлені метилксантинами, нейролептиками, антидепресантами, антагоністами кальцію. Гіперкінетичний синдром розвивається при лікуванні нейролептиками (злоякісний нейролептичний синдром).

Токсична енцефалопатія при лікуванні саліцилатами. Синдром Рея – важка енцефалопатія в поєднанні з жировою дистрофією печінки виникає у дітей в період вірусної інфекції і лікуванні саліцилатами.

Опіати викликають подразнення H_1 -гістамінових рецепторів в довгастому мозку, що супроводжується блювотою.

Емоційні порушення можуть бути пов'язані з лікуванням метилксантинами, нейролептиками, снодійними, бромідами, саліцилатами, індометацином, ГКС, ізоніазидом.

Медикаментозну залежність викликають опіати, кокаїн, деякі седативні та снодійні.

Різкі коливання церебрального кровотоку при застосуванні гіпотензивних препаратів можуть привести до інсульту, або крововиливу в головний мозок.

Лікарські засоби та вагітність

Лікарські засоби відіграють важливу роль у виникненні вродженої патології, уповільненні внутрішнього розвитку плоду і наступного фізичного і інтелектуального розвитку дитини. Теоретично, ідеальною ситуацією являється повний відказ від вживання лікарських засобів під час вагітності. Однак подібне неможливе, оскільки вагітніють жінки з хронічними захворюваннями, відміна препарату для яких небезпечна важкими наслідками для їх здоров'я. Крім того, під час вагітності виникають її ускладнення і нові захворювання, які ставлять під загрозу здоров'я а інколи і життя жінки і плода.

Для позначення потенційного ризику ЛЗ для плоду в більшості країн застосовують класифікацію категорій ризику при вагітності. Перша з них була введена в Швеції в 1978 р. (FASS); наступна введена в США в 1979 р. (FDA); на їх основі в 1989 р. розроблена в Австралії (ADEC).

A – відсутність ризику, B (“best” – краще) – немає доказів ризику, C (“caution” – обережність) – ризик не виключений, D (“dangerous” – небезпечні) – ризик доведений, X – протипоказаний при вагітності.

Табл. Розподілення лікарських засобів за категоріями ризику в класифікаціях FDA, ADEC, FASS

Лікарський засіб	Категорія ризику		
	FDA	ADEC	FASS
Ретінол	A	D	D
Нікотинова кислота	A	B ₁	B ₂
Кальцитріол	A	B ₁	B ₂

НПЗП	B	C	C
Метоклопрамід	B	A	C
Ефедрин	C	A	A
Метилдопа	C	A	A
Бромокриптин	C	A	A
Сальбутамол	C	A	A
Тобраміцин	C	D	D
Аміноглікозиди (гентаміцин, амікацин)	C	D	D
Дакарбазин	C	D	D
Хлорохін	C	D	B ₃
Гідроксихлорохін	C	D	B ₃
Ізоніазид	C	A	A
Гризеофульвін	C	B ₃	D
Фенілефрин	C	B ₂	A
Фенілпропаноламін	C	B ₂	A
Мепробамат	D	C	B ₃
Спіронолактон	D	B ₃	A

Табл. Лікарські засоби, віднесені FDA до категорії X.

Лікарський засіб	Категорії ризику			Докази ризику і безпечності під час вагітності
	FDA	ADEC	FASS	
Естрадіол	X	B ₁	B ₂	Даних про тератогенність у людей немає.
Оральні контрацептиви	X	B ₃	B ₃	При використанні оральних контрацептивів в I триместрі вагітності збільшення генітальних аномалій не

				спостерігається.
Кломіфен	X	B ₃	B ₃	Не відмічено зростання ризику вроджених аномалій при застосуванні під час вагітності
Тріазолам	X	C	C	В метааналізі не відмічено збільшення аномалій розвитку при застосуванні в I триметрі вагітності.
Мізопростол	X	X	C	Показаний підвищений ризик нейро-м'язевого синдрому Моевіу при застосуванні для переривання вагітності
Норетістерон	X	D	D	Спостерігається маскулінізація плоду жіночої статі.
Етретінат	X	X	D	Являється могутнім тератогеном у тварин. Застосування пов'язане з ризиком ураження ЦНС, черепно-лицевих, кардіоваскулярних та інших дефектів.
Даназол	X	D	D	Застосування поєднане з псевдогермафродитизмом у жінок.

Лікарські засоби наділені високим потенціалом тератогенної дії – фенітоїн, карбамазепін, вальпроєва кислота і натрію вальпроат, літій, варфарин, ретиноїди, даназол.

З точки зору потенційної небезпеки медикаментозного впливу на ембріон чи плід виділяють 5 критичних періодів:

- Передусє заплідненню – в цей період небезпечні кумулюючі препарати, які продовжують циркулювати в крові матері в період органогенезу. Описані тератогенні ефекти у дітей при застосуванні до запліднення курсу лікування ретиноїдами.
- З моменту запліднення до 11 дня – характеризується відповіддю зародку на несприятливі впливи по принципу „все або нічого” – він або гине, або виживає без будь-яких пошкоджень. В цей період ембріон високостійкий до вроджених дефектів.
- З 11 дня до 3 тижнів – розпочинається органогенез. Період максимально небезпечний для формування аномалій, тому ЛЗ небажані для прийому в I триместрі вагітності. Рахують, що тератогенний ефект можуть викликати ЛЗ в період з 31 по 81 день після останніх місячних. Найбільш вразливими органами по відношенню до тератогенного ефекту являються: ЦНС, серце, піднебіння і вухо. Для профілактики тератогенних ефектів пов'язаних з дефіцитом фолатів (застосування протисудомних засобів) вагітним жінкам рекомендують прийом фолієвої кислоти 1-4 мг/добу.
- Між 4 і 9 тижнями ЛЗ не викликають серйозних вроджених дефектів, але можуть порушувати ріст і функціонування нормально сформованих органів і тканин.
- Після 9 тижня структурні дефекти, як правило, не виникають. Можливі порушення метаболічних процесів і постнатальних функцій, включаючи поведінкові реакції.

Табл. Лікарські засоби, здатні впливати на ріст і розвиток плода

Лікарський засіб	Можливий ефект
іАПФ	Ниркова недостатність у плода або у новонародженого
Антитіреоїдні	Гіпотіреоз у дітей (при застосуванні у високих дозах)
Бензодіазепіни	Медикаментозна залежність у плода
β -адреноблокатори	При застосуванні впродовж всієї вагітності можливе уповільнення росту (особливо атенолол)
Барбітурати	Медикаментозна залежність у плода
НПЗП	Звуження ductus arteriosus (починаючи з II триместру і далі)
Тетрацикліни	Порушення пігментації зубів, можуть уповільнювати ріст кісток
Варфарин	Крововилив у мозок плода (навіть коли МНС знаходиться в терапевтичних межах)

Лікарські засоби з низькою молекулярною масою (<600 г/моль) проходять через плацентрний бар'єр. ЛЗ з молекулярною масою 1000 г/моль дуже рідко проникають через плаценту, тому інсулін і гепарин практично безпечні для плода.

Жиророзчинні ЛЗ значно краще проникають через плаценту, ніж водорозчинні. Тому гідрофільний лоратадин, до того ж позбавлений седативних властивостей, більш придатний для вагітних, ніж жиророзчинний дімедрол, який наділений вираженим седативним ефектом.

По класифікації FDA до категорії А віднесено 1 % препаратів, в тому числі фолієва кислота і левотироксин.

Основні тератогени (талідомід, антиметаболіти, алкілюючі засоби і варфарин) протипоказані під час вагітності.

Засоби, наділені певним тератогенним потенціалом (антибіотики-аміноглікозиди) застосування можливе через виникнення певних ситуацій.

Побічна дія у новонароджених і дітей грудного віку

Новонародженим протипоказані ліки, які мають велику здатність зв'язування з протеїнами, тому що концентрація протеїнів у новонароджених значно нижча, ніж у дорослих і складає 1-10 г/л, що веде до збільшення вільного білірубину і може призвести до ядерної жовтяниці (сульфаніламід, похідні сульфонілсечовини).

ГКС уповільнюють ріст і сприяють карликовості (при адреногенітальному синдромі).

Тетрацикліни утворюють кальцієві комплекси, що призводить до уповільненого росту плоду, зміни кольору дентину з ураженням карієсом зубів, що закладалися під час лікування тетрацикліном.

Передозування ретинолу ацетату небезпечно, коли проводиться профілактика рахіту мультівітамінними препаратами (несприятливі співвідношення між вітамінами D і A). Поряд з симптомами гіпервітамінозу А зростає тиск цереброспінальної рідини, з'являється випирання тім'ячка.

Надлишок вітаміну D призводить до гіперкальціємії і в результаті до пригнічення функції паращитовидної залози плоду і гіпаратіреозу у немовлят. При наявності генетично детермінованої гіперчутливості плоду до вітаміну D може розвиватися синдром, що характеризується порушенням розвитку лицьової частини черепа, аномаліями зубів.

Індометацин знижує і без того низьку гломерулярну фільтрацію у немовлят.

Окремі ліки спричиняють порушення функцій мозку дитини, які іноді стають незворотними (ототоксичні і нефротоксичні антибіотики аміноглікозидового ряду, амфотерицин В та ін.).

Фенотіазин викликає розвиток паркінсоноподібних синдромів. Метоклопрамід викликає дискінезії, гримаси, кривошию.

Левоміцетин (хлорамфенікол) застосовується у немовлят для лікування менінгітів, викликаних *Haemophilus influenzae*. Внаслідок недостатності глюкокоронілтрансферази відсутня здатність виділяти некон'югований препарат із організму немовляти, в результаті чого розвивається „сірий синдром”. У віці до 1 місяця слід призначати не >25 мг/кг у день за 4 роздільних прийоми, у дітей старшого віку та після місяця життя доза левоміцетину складає 50 мг/кг за 4 прийоми.

За механізмом токсичної дії на організм немовляти лікарські засоби поділяють на 4 групи:

1. токсичний ефект яких пов'язаний із незрілістю ферментних систем, що забезпечують детоксикацію – левоміцетин (дефіцит глюкокоронілтрансферази в гепатоцитах), вікасол (дефіцит глюкозо-6-ФДГ в еритроцитах).
2. токсичний вплив, пов'язаний із особливостями розподілу ліків в організмі (сульфаніламід, нітрофуран), залежить, насамперед, від високого ступеня зв'язування їх альбумінами плазми крові, витіснення з цього комплексу білірубину з подальшим виникненням ядерної жовтяниці. У немовлят також понижена ацетилююча здатність організму (порушення детоксикуючої здатності сульфаніламідних препаратів).
3. токсична дія, обумовлена пригніченням активності глюкокоронілтрансферази (рифампіцин).
4. токсичний ефект, пов'язаний з недосконалістю функції нирок, у першу чергу гломерулярної фільтрації (аміноглікозиди, тетрациклін).

При ензимопатії – дефіцит глюкозо-6-ФДГ при призначенні новонародженим, вагітним чи матерям, що годують, сульфаніламідів, антибіотиків, НПЗП тощо, у дітей спостерігається гемолітична анемія.

Внаслідок антибіотикотерапії збільшується токсичність білірубіну. Клінічне значення це має для сульфаніламідів, цефтриаксону і ампіциліну. Новобіоцин може викликати на першому тижні життя гіпербілірубінемію. Цефалоспорини, кліндаміцин, рифампіцин, амкосицилін, тикарцилін, піперацилін, як і сульфаніламідів і нітрофуранів, не слід призначати немовлятам із жовтяницею.

„Біологічні” ускладнення антибіотикотерапії: дисбактеріоз, вторинні інфекції, гіповітамінози і пригнічення імунітету.

Табл. Перелік лікарських засобів, використання яких у період лактації варто уникати.

Лікарський засіб	Побічні ефекти
<i>Категорично протипоказані</i>	
Антибактеріальні:	
Хлорамфенікол (левоміцетин), тетрациклін	Зниження кровотворної функції кісткового мозку, нудота, зригування, блювота, жовтяниця, гіпотермія, судоми, затруднення дихання, накопичується в кістках і тканинах зубів, утворюючи хелатні сполуки з солями кальцію, що призводить до порушення формування кісток і зубів.
Фторхінолони	Хондротоксичність, порушення процесу росту.
Сульфаніламідів	Гемолітична анемія у дітей з дефіцитом глюкозо-6-ФДГ, білірубінова енцефалопатія, висипання.

Кислота налідиксова	Гемолітична анемія у дітей з дефіцитом глюкозо-6-ФДГ.
Метронідазол	Мутагенна і кацерогенна дія, блювота, анорексія, діарея, пригнічення функції кісткового мозку.
Тинідазол	Мутагенна і канцерогенна дія.
Противірусні: Амантадин, ганцикловір, зидовудин, ремантадин	Затримка сечі, нудота,, блювання, висипка на шкірі
Засоби, що впливають переважно на ЦНС: Фенітоїн (дифенін)	Метгемоглобінемія, петехії на шкірі, сонливість, колапс
Вальпроат натрію	Сонливість, пригнічення рефлексів
Літій	Гіпотонія, гіпотермія, серцево-судинні порушення, дисфункція нирок
Барбітурати	Седативний ефект, метгемоглобінемія, зниження рефлексів, в тому числі смоктального, прискорення метаболізму стероїдних гормонів
Резерпін	Сонливість, набряк слизової облонки носа, гіперкінезія бронхів, діарея.
Препарати інших груп: Наркотики (регулярно)	Пригнічення дихання, розвиток наркотичної залежності, синдром відміни
Йодиди	Пригнічення функції щитовидної залози
Антитиреоїдні засоби	Зоб, пригнічення функції щитовидної залози, лейкопенія, агранулоцитоз
Фенілін	Геморагічні ускладнення

Алкалоїди споришу	Інгібування секреції пролактину, пригнічення лактації. Симптоми ерготизму (блювота, діарея, слабкий пульс, гіпотензія, судоми).
Хлорпропамід	Гіпоглікемія, жовтяниця, олігурія
Циклоспорин	Потенційна нефротоксичність
<i>Відносно протипоказані</i>	
Броміди	Висипання, сонливість, загальна слабкість
Мепробамат	Гіпотонія
Похідні бензодіазепіну (діазепам, хлосепід, оксазепам)	Седативний ефект, апное, гіпотензія
Аміназин	Сонливість, в'ялість, тремор
Етосуксимід	Пригнічення ЦНС
М-холіноблокатори	Антихолінергічні ефекти
ГКС >100 мг/добу	Пригнічення функції наднирників
Індометацин	Судоми
Саліцилати (у великих дозах)	Метаболічний ацидоз, геморагії
Похідні сульфонілсечовини	Гіпоглікемія
Теофілін	Роздратованість, порушення сну, тремор, тахікардія
Хлорохін	Гемоліз у дітей з дефіцитом глюкозо-6-ФДГ
Нітрофурантоїн	Гемоліз у дітей з дефіцитом глюкозо-6-ФДГ
Ізоніазид	Дефіцит вітаміну В ₆ , анти-ДНК активність, ушкодження печінки
Циметидин	Пригнічення метаболізму ліків, збудження, значне зниження кислотності шлункового соку

Алюмінійвмісні антациди	Затримка росту
Естрогени	Фемінізація, гінекомастія у хлопчиків
Препарати золота	Висипання, запальне ураження нирок та печінки
Ретиноїди	Можливі канцерогенні ефекти

Жінкам, що годують грудним молоком, можна призначати наступні препарати: антибіотики: (пеніцилін, цефалоспорини, аміноглікозиди, макроліди, лінкоміцин), сальбутамол, фенотерол, тербуталін, орципреналін, дикумарин, гепарин, серцеві глікозиди (дигоксин, строфантин), пропранолол, октадин, аміназин, імизин, амітриптилін, карбамазепін, димедрол, тавегіл, магіню сульфат (всередину), касторова олія, бісакодил, антациди, в'язучі обволікаючі та адсорбуючі засоби.

Ліки можуть потрапляти до дитини при використанні їх для обмивання сосків: борна кислота при повторному застосуванні акумулюється в тканинах і ушкоджує нирки, знижує артеріальний тиск, викликає метаболічний ацидоз; іноді може бути летальний результат; ацетат свинцю (свинцева примочка) може привести до виникнення у дитини енцефалопатії. У зв'язку з цим після обробки соска названими ліками слід обмити його теплою водою чи фізіологічним розчином.

Табл. Мінімально небезпечні ліки для використання під час лактації

Лікарський засіб	Коментарі
Ампіцилін	Незначні побічні ефекти, може бути діарея або алергійна сенситизація
Кислота ацетилсаліцилова	Випадковий прийом, ймовірно, безпечний; у високих дозах створює значну концентрацію в грудному молоці
Дигоксин	У грудне молоко надходять незначні кількості

Неодикумарин	Побічні ефекти не описані
Канаміцин	Побічні ефекти не описані
Кофеїн	Помірний прийом кофеїну безпечний, концентрація в грудному молоці складає 1 % від загальної дози, прийнятої матір'ю
Пеніцилін	Дуже низькі концентрації в грудному молоці
Пропранолол	У грудне молоко надходить у невеликій кількості
Спіронолактон	У грудне молоко надходить у невеликій кількості
Тироксин	У терапевтичних дозах побічних ефектів немає
Толбутамід	Низькі концентрації в грудному молоці
Хлоротіазид	Побічні ефекти не описані
Хлорпромазин	Побічні ефекти ймовірно незначні

6. Контроль кінцевого рівня знань.

1. Принципи роботи системи фармакологічного нагляду в Україні.
2. Шляхи покращення системи збору інформації про ПД/ПР ЛЗ та розповсюдженню цих даних. Якою може бути роль провізора?

7. Тести. Обґрунтуйте відповідь.

Тест 1. Назвіть побічні ефекти, що легко передбачені:

- A. Від раптового припинення прийому ліків.
- B. Ушкоджуючі (токсичні).
- C. Алергічні і аутоімунні.
- D. Фармакокінетичні.
- E. Мутагені, тератогені і ембріотоксичні.

Тест 2. Причиною побічних ефектів препаратів може бути:

- A. Зниження зв'язку з білками.

- В. Пришвидчення біотрансформації препаратів.
- С. Збільшення зв'язку з білками.
- Д. Пришвидчення елімінації препаратів.
- Е. Зниження дози препаратів.

Тест 3. Розвиток хворобливої пристрасті при тривалому застосуванні можуть викликати препарати (найбільш вірна відповідь):

- А. Снодійні, послаблюючі, ненаркотичні анальгетики.
- В. Наркотичні анальгетики, снодійні, нейролептики.
- С. Наркотичні анальгетики, снодійні, транквілізатори.
- Д. Серцеві глікозиди, антиагреганти.

Тест 4. Протипоказання до застосування нітрогліцерину:

- А. Шлуночкова екстрасистоля.
- В. Артеріальна гіпертензія.
- С. набряк легенів.
- Д. Артеріальна гіпотензія.

Тест 5. Найбільш небезпечна побічна дія глюкокортикостероїдів:

- А. Ульцерогенна.
- В. Діабетогенна.
- С. Гіпертензивна.
- Д. Підвищення маси тіла.

Тест 6. Побічний ефект у вигляді сухого кашлю викликає:

- А. Каптоприл.
- В. Амлодипін.
- С. Метопролол.
- Д. Клофелін.
- Е. Анаприлін.

Тест 7. Специфічним побічним ефектом при прийомі верапамілу є:

- А. Бронхоспазм.
- В. Закріп.

- C. Тахікардія.
- D. Підвищення артеріального тиску.
- E. Схильність до діареї.

Тест 8. Визначте препарат по побічних ефектах: пригнічення скоротливості міокарду, брадикардія, гіпотензія, спазм бронхів, “синдром скасування“:

- A. Нітрогліцерин.
- B. Дипіридамо́л.
- C. Верапамі́л.
- D. Анаприлі́н.

Тест 9. 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

Тест 10. 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

Література

1. Астахова А.В. Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности / А. В. Астахова, В.К. Лепехин. – 2-3 изд. испр. и доп. – М.: Эксмо, 2008. – 256 с.
2. Астахова А.В. Методы выявления неблагоприятных побочных реакций лекарств / А.В.Астахова, В.К. Лепехин, Е.В. Брайцева // Безопасность лекарств. — 2000. — № 2
3. Безопасность лекарств. Руководство по фармаконадзору / Под ред. А.П. Викторова, В.И. Мальцева, Ю.Б. Белоусова.–К.: МОРИОН, 2007.–240 с.
4. Безопасность препаратов – главная забота производителя. Практические рекомендации по становлению системы фармаконадзора на предприятиях // Аптека. - 2006.-№34(555) -С.8-9.
5. Белоусов Ю. Б. Клиническая фармакология и фармакотерапия. / Ю. Б. Белоусов, В. С. Моисеев, В. К. Лепехин. – М. : Универсум Пабблишинг, 2000. – 541 с.
6. Балткэйс Я.Я., Фатеев В.А. Взаимодействие лекарственных веществ / Я.Я. Балткэйс, В.А. Фатеев // М.: Медицина, 1992. – 304 с.
7. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. Деримедведь Л.В.и др., Издательство: Мегаполис, 2002 г. – 784 с.
8. Викторов А.П. Взаимодействие лекарств и пищи / А.П. Викторов, В.Г. Передерий, А.В. Щербак // К.: Здоров'я, 1991. – 240 с.
9. Дроговоз С.М. Побочное действие лекарств: учебник-справочник. – Х.: «СИМ», 2011. – 480 с.
10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 531 від 24.07.2009 р. «Про затвердження Порядку проведення моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я».
11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 654 від 01.09.2009 р. «Про затвердження Плану заходів щодо покращання

здійснення післяреєстраційного нагляду за безпекою та ефективністю лікарських засобів та моніторингу безпеки та ефективності лікарських засобів у стаціонарах закладів охорони здоров'я».

12. Наказ Міністерства охорони здоров'я України №898 від 27.12.2006 р. «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених до медичного застосування».

13. Станева-Стойчева Д. Лекарственные взаимодействия Д. Станева-Стойчева, У. Стойчев // Т.: Изд-во им. Ибн Сины, 1990. –303с.

14. 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.

15. Фармацевтична опіка : атлас / [І. А. Зупанец, В. П. Черних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. І. А. Зупанца, В. П. Черниха. – К. : «Фармацевт Практика», 2004. – 192 с.

16. Фармацевтична опіка : курс лекцій для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Черних, С. Б. Попов та ін.] ; під ред. В. П. Черниха, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Мегаполіс, 2003. – 608 с.

17. Фармацевтична опіка : практ. керівн. для провізорів та сімейних лікарів / [І. А. Зупанець, В. П. Черних, В. Ф. Москаленко та ін.] ; під ред. В. П. Черниха, І. А. Зупанца, В. А. Усенко. – Х. : Золоті сторінки, 2002. – 264 с.

Відповіді на тестові завдання

Питання	Відповідь
1.	D
2.	C
3.	B
4.	D
5.	B
6.	A
7.	A
8.	C
9.	A
10.	A