

# СОДЕРЖАНИЕ

Введение . . . . .	5
Рецензия . . . . .	9
Ключевые слова и список сокращений . . . . .	11
Вместо предисловия: пациент с осложнениями лекарственной терапии на амбулаторном приеме у терапевта . . . . .	13
<b>Глава 1.</b> Определение, классификация, нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты. . . . .	16
Определение и классификация нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты . . . . .	16
<b>Глава 2.</b> Система фармаконадзора, выявление, регистрация нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты. . . . .	38
Порядок предоставления информации. . . . .	44
Сроки сообщения о нежелательных побочных реакциях . . . . .	47
Выявление нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты. . . . .	48
<i>Классификация нежелательных побочных         реакций на лекарственные препараты ВОЗ. . . . .</i>	50
<i>Шкала Наранжо. . . . .</i>	52

<b>Глава 3.</b> Факторы риска развития нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты . . .	59
Пожилрой и старческий возраст . . . . .	59
<i>Возрастные особенности фармакокинетики и фармакодинамики лекарственных препаратов.</i> . .	62
Полипрагмазия . . . . .	67
<i>Взаимодействие лекарственных препаратов.</i> . . . .	67
<i>Взаимодействия лекарств с пищей и травами.</i> . . . .	76
Беременность и лактация . . . . .	88
<b>Глава 4.</b> Лекарственные препараты, наиболее часто вызывающие нежелательные побочные реакции . . . . .	103
Нестероидные противовоспалительные препараты и ненаркотические анальгетики . . . . .	112
Кардиоваскулярная токсичность нестероидных противовоспалительных препаратов . . . . .	117
Нежелательные побочные реакции антиаритмических лекарственных препаратов . . . . .	128
Диуретические препараты . . . . .	132
Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II . . . . .	136
<b>Глава 5.</b> Лекарственные поражения печени. . . . .	144
Тактика врача при подозрении лекарственного поражения печени . . . . .	161
Профилактика лекарственных поражений печени . . . . .	162
Заключение . . . . .	166
Список литературы. . . . .	169

## **ВВЕДЕНИЕ**

Некоторые лекарства опаснее самих болезней.

*Сенека, римский философ, поэт  
и государственный деятель (4 век до н.э.)*

Еще в древности люди использовали различные лекарства, чаще всего растительного происхождения, но применялись и препараты, полученные из мяса животных и минералов. Так, в знаменитом папирусе Эберса, памятнике древнеегипетской письменности, содержится 877 рецептов лекарств.

В Нюрнбергском справочнике (XVII в.) приведено 1300 наименований лекарственных препаратов (ЛП).

В настоящее время их число превышает 200 тыс. наименований. Ежегодно в мире потребляется около 3 млрд тонн медикаментов (таблеток, порошков, настоек, гелей и др.). Однако

постепенно наряду с лечебными свойствами лекарств стали отмечать и побочные нежелательные реакции на них.

В 1806 г. аптекарь Ф. Сертюрнер выделил из алкалоидов опиума белые кристаллы и назвал их «морфий» в честь бога сновидений Морфея. Трудно переоценить лечебное значение морфина для пациентов, страдавших от сильной боли. Однако вскоре выяснилось, что у него есть и отрицательные эффекты, в частности к нему быстро развивается пристрастие. Русский врач Е.А. Аркин в 1901 г. впервые в мировой литературе описал признаки лекарственной болезни и предложил этот термин для обозначения самостоятельной нозологической формы.

Уже в XX веке в 1937–1938 гг. в США был зафиксирован ряд смертей пациентов, которые принимали при простуде сироп сульфамида на диэтиленгликоле, что приводило к поражению центральной нервной системы и развитию острой почечной недостаточности. В 1938 г. в США был издан первый закон по контролю за применением лекарственных средств, а также принято решение о расширении доклинических исследований на животных по оценке безопасности лекарств, развитию токсикологии. Контроль за безопасностью и эффективностью ле-

карственных препаратов (ЛП) был передан FDA (Управлению по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов).

Нежелательные реакции на медикаменты — проблема международная. По данным Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency), в странах Евросоюза от побочных эффектов лекарств ежегодно умирают 197 тыс. человек. В США ежегодно от осложнений лекарственной терапии погибают около 160 тыс. пациентов. Смертность от нежелательных побочных реакций (НПР) на ЛП занимает в развитых странах 4–6-е места в общем рейтинге смертности населения. Так, в Великобритании 4% от общего количества койко-мест приходилось на госпитализации, связанные с нежелательными лекарственными реакциями (НЛР), при этом ежегодные затраты Национальной организации здравоохранения составили 466 млн фунтов стерлингов. 2% данных госпитализаций закончились летальными исходами. При этом, по мнению специалистов здравоохранения, регистрируется только около 10% НЛР. По некоторым данным, в России нежелательные побочные реакции (НПР) на ЛП развиваются у 8–27% больных, находящихся на стационарном лечении.

Сотрудники Национального медицинского исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России провели анализ историй болезней 1531 амбулаторного больного, проходившего лечение в этом центре, и выявили, что у 15% из них (то есть у 223 человек) наблюдались НПР, связанные с приемом медикаментов. Согласно рекомендациям ВОЗ нормой считается 600 сообщений на 1 млн жителей, то есть на нашу страну с ее почти 147 млн населения должно приходиться за год порядка 88 тыс. сообщений о побочных реакциях.

Однако в 2014 г. в Росздравнадзор поступило более 21,5 тыс. спонтанных сообщений о НПР на ЛП, в 2015 г. их было уже 23,5 тыс. Таким образом, в РФ собирается не более четверти от ожидаемого количества спонтанных сообщений. Одной из причин этого является недостаточное знание врачей о рисках развития, особенностях диагностики, регламенте регистрации НПР. Авторы надеются, что данное пособие позволит повысить информированность врачей по этой проблеме, а значит, будет способствовать повышению эффективности и безопасности фармакотерапии.

## РЕЦЕНЗИЯ

Потребление лекарств возрастает во всем мире. В нашу жизнь даже вошли такие понятия, как «медикализация общества» и «фармагедон». Зеркальным отражением сложившейся парадигмы является рост осложнений медикаментозной терапии, в том числе тяжелых, иногда заканчивающихся смертью пациента. Частично это связано и с недостаточной компетенцией врачей в отношении рисков фармакотерапии, а также применением всевозможных лекарств у пациентов разных возрастных групп с палитрой хронических заболеваний и коморбидной патологией.

Известно, что нежелательные побочные реакции наносят ущерб не только пациентам и врачам, но и ложатся бременем на систему здравоохранения в целом, поскольку увеличивают частоту госпитализаций или их продление, требуют дополнительного лечения, иногда приводят к снижению трудоспособности и инвалидизации пациентов, а значит, существенно увеличивают расходы на отрасль.

Как правило, специалист первичного звена является первым, кто сталкивается с такими пациентами, в связи с чем он должен быть хорошо осведомлен в отношении побочных эффектов

применяемой фармакотерапии; уметь выявить пациентов групп риска и снизить этот риск; диагностировать нежелательную побочную реакцию, оценить ее тяжесть и прогноз пациента, принять меры для ее купирования и регистрации.

Авторы данного пособия — опытные клиницисты, которые использовали свой многолетний практический опыт при его написании. Поэтому им удалось в ограниченном по объему небольшом издании систематизировать данные о различных типах нежелательных побочных реакций, лекарственных поражениях внутренних органов, выделить группы медикаментов, наиболее часто вызывающих побочные реакции. В книге изложены правила, представлены алгоритмы, которым должен следовать врач при выявлении побочной реакции и ее регистрации.

Не сомневаюсь, что книга займет свое место в серии «Амбулаторный прием» и будет полезна не только специалистам первичного звена, но и врачам стационаров, а также будет способствовать повышению профессиональных компетенций всех без исключения докторов в области безопасной и эффективной фармакотерапии.

Президент Российского научного медицинского общества терапевтов, академик РАН  
*А.И. Мартынов*

## **КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА И СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

АД	— артериальное давление
АЛТ	— аланинаминотрансаминаза
АМП	— антимикробный препарат
АСК	— ацетилсалициловая кислота
АСТ	— аспарагиновая трансаминаза
БАД	— биологически активная пищевая до- бавка
БРА	— блокаторы рецепторов ангиотензина II
ВОЗ	— Всемирная организация здравоохра- нения
ГГТ	— гаммаглутамилтрансфераза
ДАД	— диастолическое АД
ДИ	— доверительный интервал
ЖКТ	— желудочно-кишечный тракт
ИАПФ	— ингибитор ангиотензинпревращающе- го фермента
ИМ	— инфаркт миокарда
КТ	— компьютерная томография

- ЛП — лекарственный препарат
- ЛПП — лекарственное поражение печени
- МКБ — международная классификация болезней
- МНО — международное нормализованное отношение
- НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты
- НПР — нежелательная побочная реакция
- НР — нежелательная реакция
- ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии
- САД — систолическое АД
- СД — сахарный диабет
- ТЭ — тромбоэмболия
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- ФНО — фактор некроза опухоли
- ФР — фактор риска
- ХПН — хроническая почечная недостаточность
- ЦОГ — циклооксигеназа
- ЧД — частота дыхания
- ЧСС — частота сердечных сокращений
- FDA — Food and Drug Administration (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов)

## **ВМЕСТО ПРЕДИСЛОВИЯ: пациент с осложнениями лекарственной терапии на амбулаторном приеме у терапевта**

Больная А. 43 лет обратилась к терапевту с жалобами на приступы сердцебиения, перебои в сердце, ощущение затрудненного дыхания.

Эти симптомы беспокоили больную в течение последних пяти дней. Из анамнеза известно, что за две недели до визита к врачу она перенесла ОРВИ, лечилась амбулаторно, принимала ингавирин, парацетамол. После разрешения симптомов ОРВИ у больной оставался редкий сухой кашель, при котором она отмечала затрудненный выдох. Врач амбулаторного коммерческого центра, в который обратилась пациентка, расценил это как проявление бронхообструктивного синдрома, «дебют бронхиальной астмы», и назначил ей ингаляционно сальбутамол + флутиказон 50 мкг + 250 мкг (серетид мультидиск) 2 раза в сутки

и эуфиллин 2,4% р-р 10,0 мл в/в на физрастворе 20,0 мл 1 раз в сутки. На третий день лечения у больной появились вышеуказанные жалобы, которые она четко связывает с введением эуфиллина. Она обратилась к врачу, назначившему эту терапию, он рекомендовал уменьшить дозу ингаляционного препарата до 1 ингаляции на ночь, что больная и сделала. Однако самочувствие не улучшилось, и больная обратилась в поликлинику по месту жительства. В анамнезе больной — редкие эпизоды повышения АД до 140/90 мм рт. ст. Какую-либо лекарственную терапию не получает. Аллергоанамнез не отягощен. При осмотре состояние удовлетворительное, избыточный вес (ИМТ — 28,6). АД — 120/80 мм рт. ст., пульс — 88 уд/мин. Одышки нет. При аускультации дыхание везикулярное, симптомов бронхообструкции нет. На снятой ЭКГ — ритм правильный синусовый, ЧСС — 90 в минуту, отклонение электрической оси сердца влево.

Врач расценил состояние больной как НЛР на эуфиллин. Препарат был отменен. Через 3 дня при повторном визите больная жалоб не предъявляла, самочувствие было хорошим, АД 120/80 мм рт. ст., пульс 72 уд. в мин. При дальнейшем обследовании предположение о бронхиальной астме не подтвердилось.

Обсуждая данный случай, следует обратить внимание на следующее: после ОРВИ кашель

(иногда используется термин «остаточный») может оставаться на протяжении 2–3 недель и, как правило, проходит без лечения. Его причиной могут быть сохраняющиеся воспалительные изменения слизистой верхних дыхательных путей. Больные нуждаются в консультации ЛОР-врача, исключении других, иногда не связанных с заболеванием респираторной системы, причин. Врач, заподозривший у пациентки бронхиальную астму, должен был провести ряд тестов, среди которых простое и информативное — исследование функции внешнего дыхания. Назначая комбинацию бронхолитических препаратов, в том числе эуфиллин, который является лекарственным средством, используемым по определенным показаниям при тяжелом обострении, врач не учел, что он вызывает частые побочные эффекты: учащение сердечного ритма, пароксизмальные тахикардии, экстрасистолию, артериальную гипотонию. При комбинации эуфиллина с агонистом бета<sub>2</sub>-адренорецепторов салметеролом, который также может вызывать тахикардию, их побочные эффекты могут суммироваться. Таким образом, данный пример прекрасно иллюстрирует мысль академика Б.Е. Вотчала, который писал, что любое непоказанное лекарство противопоказано.

# Глава 1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ, КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЙ НА ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ

Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще.

*Академик Б.Е. Вотчал*

## Определение и классификация нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты

Экспертами ВОЗ принят термин «**неблагоприятная (нежелательная) побочная реакция**» (**adverse drug reaction**) – любая

**непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании ЛП в рекомендованных дозах с целью профилактики, диагностики, лечения заболевания или для коррекции физиологических функций.** Данное определение подразумевает причинно-следственную связь между применением ЛП и вредом для здоровья человека. Следует подчеркнуть, что НПР возникают как при применении ЛП в соответствии с одобренной инструкцией по медицинскому применению, так и при ее нарушении. Случаи применения не в соответствии с инструкцией по медицинскому применению включают передозировку, злоупотребление, неправильное употребление и медицинские ошибки.

**Передозировка** — применение ЛП за один прием или в течение дня в количестве, которое превышает рекомендуемую максимальную суточную дозу в соответствии с инструкцией по медицинскому применению. Например, прием большой дозы ЛП с суицидальной целью. Выделяют также относительную передозировку, когда ЛП применяется в дозах, предусмотренных в инструкции, но врач не учитывает риск развития кумулятивного эффекта, который может быть обусловлен как генетическими из-