



Saratov State Medical University
named after V. I. Razumovsky

Нежелательные эффекты ЛС



Нежелательные эффекты ЛС

- Нежелательные лекарственные реакции - это эффекты, вызванные ЛС в нормальных терапевтических дозах.
- Неблагоприятные лекарственные реакции выражаются разнообразными клиническими признаками и симптомами.
- Они делятся на тип А и тип В.

ТИП А РЕАКЦИИ

Обычно они являются следствием основного фармакологического эффекта препарата (например, кровотечение от варфарина) или НИЗКОГО терапевтического индекса (например, тошнота от дигоксина), и поэтому они предсказуемы.

ТИП А РЕАКЦИИ

- Они **зависят от дозы** и обычно бывают легкими, хотя могут быть серьезными или даже смертельными (**например, внутричерепное кровоотечение от варфарина**).
- Такие реакции обычно **вызваны неправильной дозировкой**, особенно при нарушении выведения препарата из организма.
- Термин "**побочные эффекты**" часто применяется к незначительным реакциям типа А.

Тип В реакции (идиосинкразия)

- Реакции типа В возникают **нечасто** (обычно 1:1000 или 1:10000 пролеченных пациентов).
- Они **не предсказуемы** с точки зрения основного фармакологического действия препарата. Они **не зависят от дозы** и являются тяжелыми, со значительной смертностью.
- Часто имеют генетическую или иммунологическую основу.

3 незначительные категории нежелательных лекарственных реакций:

- тип С - постоянные реакции, обусловленные длительным применением лекарств (например, анальгетическая нефропатия);
- тип D - отсроченные реакции (например, алкилирующие агенты, приводящие к канцерогенезу);
- реакции конца использования (тип E), такие как синдромы отмены после прекращения лечения бензодиазепинами или антагонистами β -адренорецепторов.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИНОВНИКА»

Факторы, влияющие на развитие нежелательных лекарственных реакций

Факторы пациента

Возраст - неонатальный,
младенческий и пожилой

Пол - гормональная среда

Генетические факторы
(например, полиморфизмы
ферментов или рецепторов)

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИНОВНИКА»

Факторы, влияющие на развитие нежелательных лекарственных реакций

Факторы пациента

Предшествующие побочные
реакции на лекарства, аллергия,
атопия

Наличие дисфункции органов,
заболеваний

Личность и привычки - алкоголик,
наркоман, никотинозависимость

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИНОВНИКА»

Факторы, влияющие на развитие нежелательных лекарственных реакций

Факторы, связанные с врачом, фармацевтом

НЕ ВЕРНЫЕ

препарат или комбинация
препаратов
способ применения
дозировка

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИНОВНИКА» Факторы, влияющие на развитие нежелательных лекарственных реакций

Факторы, связанные с лекарством

ЛЕКАРСТВЕННОЕ
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ

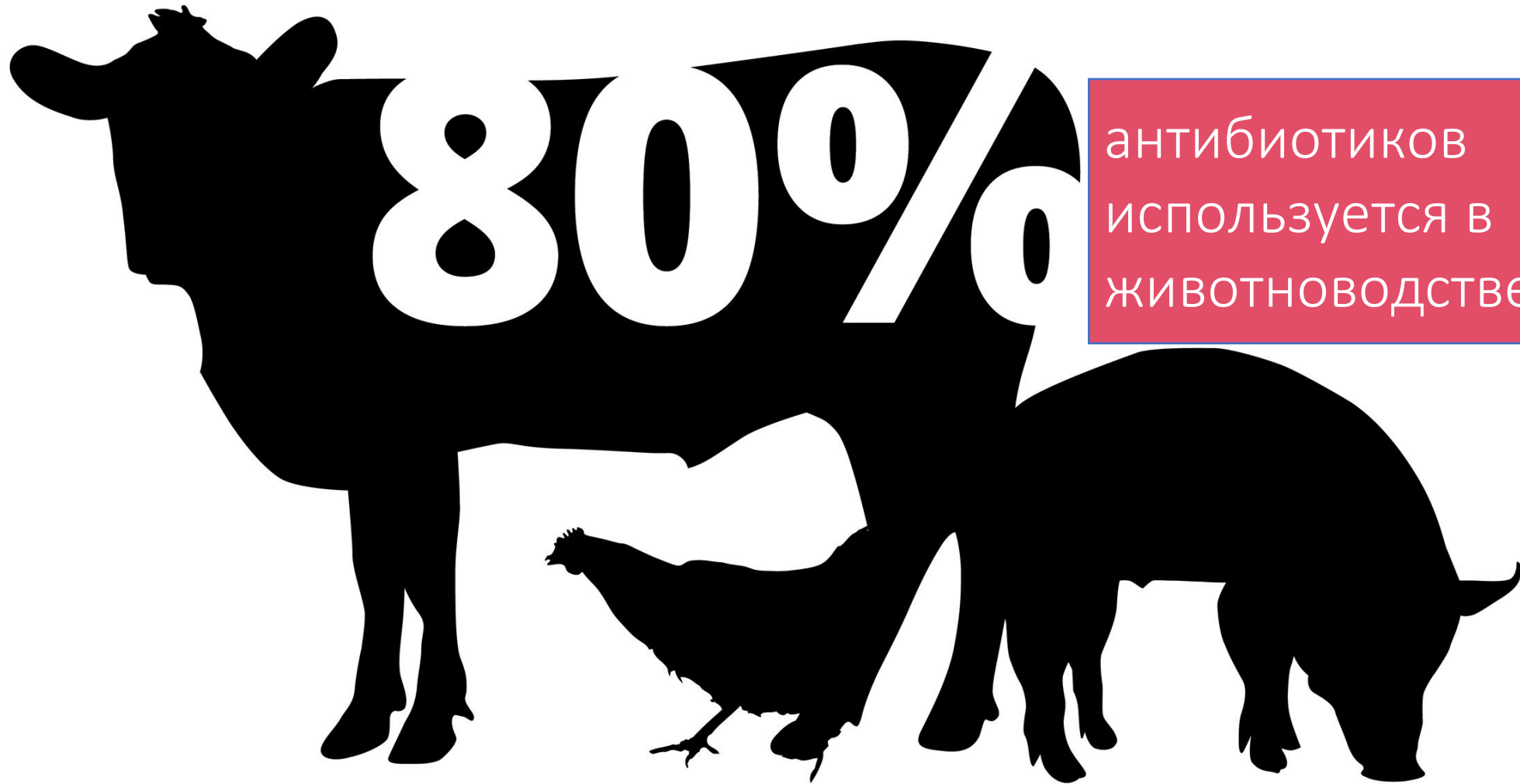
ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИНОВНИКА»

- История болезни;
- Провокационное тестирование;
- Серологическое тестирование и тестирование лимфоцитов.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИНОВНИКА»

- Соответствовали ли клиническое событие и время его развития продолжительности лечения предполагаемым препаратом и известным неблагоприятным эффектам данного препарата?
- Исчез ли неблагоприятный эффект после отмены препарата и появился ли он вновь после повторного приема препарата?
- Были ли исключены другие возможные причины?

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИНОВНИКА»

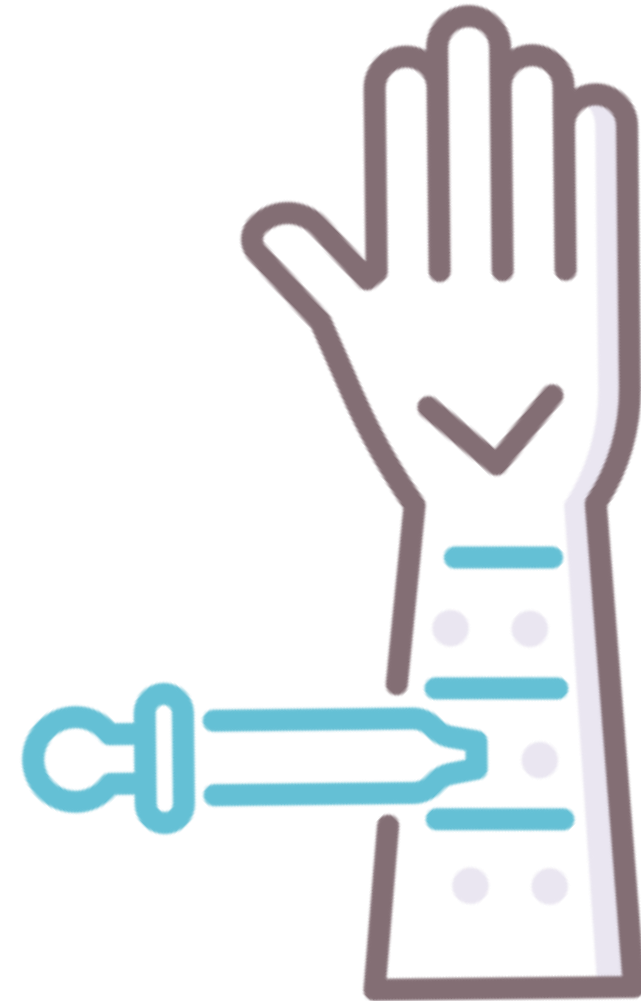


антибиотиков
используется в
животноводстве

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИНОВНИКА»

ПРОВОКАЦИЯ

Кожный тест, при котором лекарство наносится в виде пластыря, уколom (царапиной) на коже или вводится внутрикожно



ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИНОВНИКА»

СЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ТЕСТИРОВАНИЕ И ИССЛЕДОВАНИЕ ЛИМФОЦИТОВ.

Серологическое тестирование редко бывает полезным, так как циркулирующие антитела к препарату часто не обязательно являются причиной симптомов.

ВЫЯВЛЕНИЕ ПРЕПАРАТА «ВИНОВНИКА»



МОНИТОРИНГ И
НАБЛЮДЕНИЕ
НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ
РЕАКЦИЙ



ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



МОНИТОРИНГ И НАБЛЮДЕНИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ РЕАКЦИЙ



Yellow Card
Making medicines safer

**Side effect to a
medicine
or vaccine?**

**Report it to the
Yellow Card
Scheme**



 **MHRA**



КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ РАБОТЫ МЕДИЦИНСКОЙ ОРГАНИЗАЦИЙ ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ

- 1. Знание сотрудниками мед. организаций законодательства** в сфере мониторинга безопасности ЛС: №61-ФЗ от 12.04.2010; приказ МЗСР №757п от 26.08.2010, Приказ РЗН № 1071 от 15.02.2017.
- 2. Наличие внутренних документов** (приказы, инструкции), регламентирующих порядок регистрации и сбора информации о нежелательных реакциях в мед. организациях и передачу сведений о них в Росздравнадзор.
- 3. Наличие специалистов**, ответственных за сбор и направление информации о нежелательных реакциях и проблемах безопасности ЛС в Росздравнадзор.
- 4. Организация взаимодействия с территориальным органом Росздравнадзора**: организация срочного информирования центрального аппарата или территориальных органов Росздравнадзора о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты.
- 5. Наличие персонализированного доступа** в порталы АИС Росздравнадзора «Фармаконадзор»
- 6. Среднее число выявляемых нежелательных реакций**, количество **сообщений** направленных в Росздравнадзор.
- 7. Наличие навыков заполнения извещений** о нежелательной реакции на лекарственные средства и медицинские изделия (в электронной форме или на бумажном носителе).
- 8. Направление врачебными комиссиями извещений о случаях индивидуальной непереносимости**, явившихся основанием для выписки ЛС по торговым наименованиям
- 9. Обсуждение вопросов фармаконадзора на совещаниях**, проводимых руководством медицинского учреждения (утренние конференции, планерки).
- 10. Консультирование медицинского персонала**, проведение совещаний, учебных семинаров, направленных на повышение сообщаемости и качества сообщений о нежелательных реакциях при применении ЛС.

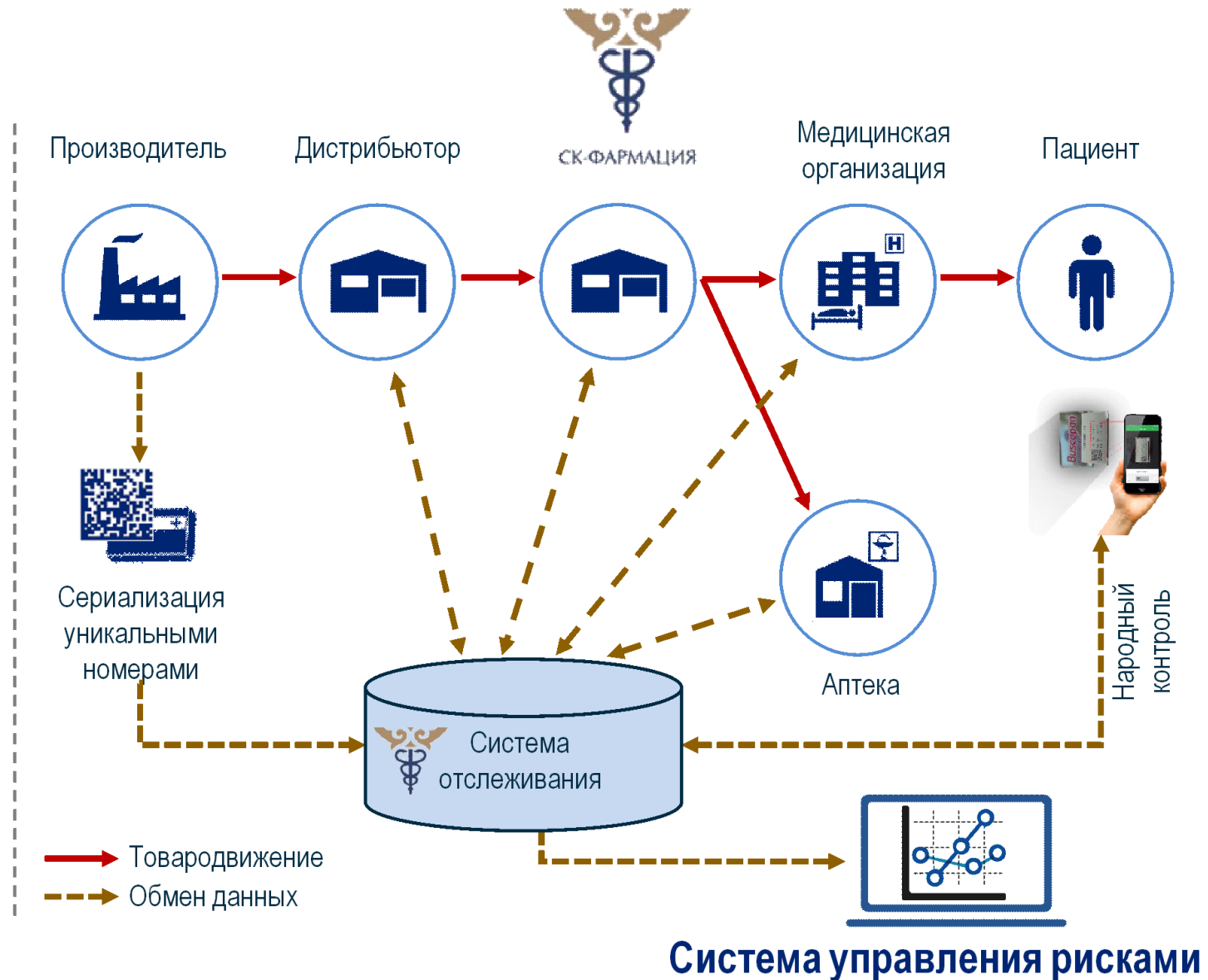
Система информирования о побочных действиях лекарственных средств



Система отслеживания медицинской продукции

Компоненты системы:

1. Отслеживание товародвижения
2. Народный контроль (мобильное приложение)
3. Система управления рисками (тематические проверки)



Аллергические реакции



Реакции I типа

Реакции типа I обусловлены выработкой антител IgE к антигену

(пенициллины, цефалоспорины, стрептомицин, местные анестетики)

Реакции II типа

Они обусловлены антителами класса IgG и IgM, которые при контакте с антителами на поверхности клеток связывают комплемент, вызывая лизис клеток.

(например, пенициллин, цефалоспорины, метилдопа или хинин, вызывающие, гемолитическую анемию).

Реакции III типа. Реакции иммунного комплекса.

Циркулирующие иммунные комплексы могут вызывать несколько клинических аллергических состояний, включая сывороточную болезнь и иммунокомплексный гломерулонефрит, а также синдром, напоминающий системную красную волчанку.

(пенициллин, сульфаметоксазол, стрептомицин, амиодарон и гидралазин)

Реакции гиперчувствительности замедленного типа (IV)

Механизм заключается в том, что препарат, нанесенный на кожу, образует антигенный конъюгат с кожными белками, стимулируя образование сенсibilизированных Т-лимфоцитов в региональных лимфатических узлах, что приводит к появлению сыпи при повторном нанесении препарата.

(например, амиодарон, хлорпромазин,
ципрофлоксацин, тетрациклины)

Профилактика аллергических лекарственных реакций

Очень важно собрать подробный анамнез приема лекарств. Это рецептурные и безрецептурные препараты, наркотические средства, пищевые и витаминные добавки).

Препараты, принимаемые перорально, реже вызывают тяжелые аллергические реакции, чем те, которые вводятся инъекционно.

Профилактика аллергических лекарственных реакций

Десенсибилизация или гипосенсибилизация должна применяться только в тех случаях, когда необходимо продолжать использование препарата.

Она включает в себя введение очень маленькой дозы препарата и увеличение дозы через регулярные промежутки времени, иногда под прикрытием глюкокортикостероидов и агонистов β 2-адренорецепторов.

При возникновении лекарственной реакции может быть добавлен антигистаминное средство.

Профилактика аллергических лекарственных реакций

Профилактическое кожное тестирование обычно нецелесообразно, а отрицательный тест не исключает возможности аллергической реакции.

Примеры аллергических и других неблагоприятных лекарственных реакций

Неблагоприятные лекарственные реакции могут проявляться в любой одной или нескольких системах организма и в чрезвычайно разнообразных формах.

СЫПЬ

К часто вовлеченным препаратам или классам препаратов относятся:

- Бета-лактамы, сульфаниламиды и другие противомикробные препараты;
- противосудорожные препараты (например, фенитоин, карбамазепин).



ЛИМФАДЕНОПАТИЯ

Увеличение лимфатических узлов может быть результатом приема лекарств (например, фенитоина).

Такую реакцию можно спутать с лимфомой, поэтому у пациентов с лимфаденопатией неизвестной причины важен анамнез приема лекарств.



НАРУШЕНИЯ КРОВИ

Тромбоцитопения, анемия (апластическая, железодефицитная, макроцитарная, гемолитическая) и агранулоцитоз могут быть вызваны ЛС.

ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ

К частым виновникам относятся следующие препараты или классы препаратов :

- гепарин;
- соли золота;
- цитотоксические агенты (например, АЗА, 6-МП);
- сульфаниламиды;
- тиазиды.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

Иммунные механизмы включают следующие:

1. Сочетание препарата с мембраной эритроцитов, при этом конъюгант действует как антиген. Это может произойти при гемолизе, вызванном **пенициллином**, а также при применении **хлорпромазина** и **сульфаниламидов**.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

2. Изменение мембраны эритроцитов под действием препарата, в результате чего они становятся аутоиммуногенными.

Это может произойти с метилдопой. Аналогичные изменения могут происходить с леводопой и бета-лактамами антибиотиками.

ГЕМОЛИТИЧЕСКАЯ АНЕМИЯ

3. Неспецифическое связывание плазменного белка с эритроцитами приводит к гемолизу.

Считается, что это происходит с **цефалоспори́нами**.

Апластическая анемия

Апластическая анемия встречается нечасто, но может возникать как изолированно, так и в рамках общего угнетения активности костного мозга.

Примерами являются **хлорамфеникол** и **цитотоксические препараты**.

Агранулоцитоз

К наиболее частым препаратам относятся следующие:

- цитотоксичные препараты;
- сульфаниламиды;
- антидепрессанты и антипсихотики (например, **клозапин**);
- противоэпилептические препараты (например, **карбамазепин**).

СКВ

- прокаинамид;
- изониазид;
- гидралазин;
- хлорпромазин;
- противосудорожные препараты.



Васкулиты

Как острый, так и хронический васкулит может быть следствием приема лекарств и может иметь аллергическую основу. Острый васкулит с пурпурой и поражением почек возникает при приеме пенициллинов, сульфаниламидов и пенициллина. Более хроническая форма может возникнуть при приеме фенитоина.

Нарушение почек

Все клинические проявления заболевания почек могут быть вызваны лекарствами, а распространенными виновниками являются нестероидные противовоспалительные препараты и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента.

Нарушение почек

Нефротический синдром возникает в результате приема нескольких лекарств (например, **пенициллина**, высоких доз **каптоприла**, **солей золота**), которые вызывают различные иммуноопосредованные повреждения гломерул.

Интерстициальный нефрит может быть вызван несколькими препаратами, включая **нестероидные противовоспалительные препараты** и **пенициллины**. **Аминогликозиды**, **амфотерицин** и **ванкомицин** вызывают прямую тубулярную токсичность.

Нарушение почек

- гипокалиемия и гипомагниемия, вызванные петлевыми диуретиками;
- гиперкалиемия от калийсберегающих диуретиков, ингибиторов конвертирующего фермента и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

Другие реакции

Поражение печени (гепатит с признаками обструкции или без них)

Оно может быть коварным, медленно приводящим к конечной стадии цирроза (например, при хроническом лечении **метотрексатом**), или острым (как в некоторых случаях при приеме **изониазида** или **фенитоина**).

Другие реакции

- Желчные камни (и механическая обструкция) могут быть вызваны препаратами, снижающими уровень липидов, а также **октреотидом**, аналогом соматостатина, используемым для лечения различных энтеропанкреатических опухолей, включая карциноидный синдром и VIPomas (вазоактивный кишечный полипептид).

Другие реакции

- Хлорпромазин или эритромицин могут вызвать поражение печени, характеризующееся повышением билирубина ("обструктивная" картина).
- Иммунные механизмы вовлечены в некоторые формы повреждения печени лекарствами.

Клинический случай

У 73-летнего мужчины возникла сильная боль в плече, в связи с чем семейный врач назначил ему физиотерапию и **напроксен** по 250 мг три раза в день.



Клинический случай

При поступлении:

- усталость;
- снижение частоты мочеиспускания;
- болезненные, но не распухшие суставы;
- макулопапулезная сыпь на теле и конечностях.

Клинический случай

Лабораторные исследования:

- нормальный полный анализ крови;
- повышенное абсолютное количество эозинофилов 490/мм³;
- креатинин сыворотки 110 мкмоль/л при исходном уровне и в настоящее время 350 мкмоль/л;
- мочевины 22,5 ммоль/л;
- электролиты и функциональные тесты печени в норме.
- анализ мочи показывает ++ белок;
- микроскопия мочи содержит 100 лейкоцитов/впз с 24% эозинофилов.

Клинический случай

Вопрос 1

Если это неблагоприятная лекарственная реакция, то какой это тип реакции и каков диагноз?

Клинический случай

Ответ 1

У пациента развился острый интерстициальный нефрит, вероятно, вторичный после недавнего начала лечения напроксеном.

Он может быть связан со многими НПВП (как неселективными НПВП, так и ингибиторами ЦОГ-2), особенно у пожилых людей.

Это неблагоприятная лекарственная реакция типа В, патофизиология которой, вероятно, представляет собой сочетание реакций гиперчувствительности III и IV типов.

Клинический случай

Вопрос 2

Каков наилучший план лечения и должен ли этот пациент когда-либо снова принимать напроксен?

Клинический случай

Ответ 2

Прекращение приема данного препарата;

Короткий курс (пять-семь дней) пероральных кортикостероидов в высоких дозах, при этом необходимо следить за функцией почек;

Препарат-виновник не следует использовать повторно у этого пациента.