

**Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця**

**Лизогуб В.Г., Богдан Т.В., Шарасва М.Л.,
Крайдашенко О.В., Волошина О.О.**

Побічні дії лікарських засобів

Київ 2013

Зміст

1. Вступ.....	3
2. Медикаментозна алергія.....	4
3. Ускладнення внаслідок лікарських помилок.....	13
4. Побічна дія антибіотиків.....	20
5. Побічні дії антиаритмічних препаратів.....	42
6. Побічні дії бета-адреноблокаторів.....	48
7. Побічні дії сечогінних препаратів.....	51
8. Побічні дії нестероїдних протизапальних препаратів.....	60
9. Побічні дії вітамінних препаратів.....	64
10. Дієтичні добавки.....	72
11. Побічні дії серцево-судинних лікарських засобів: нітратів, ліпідознижуючих, серцевих глікозидів.....	74
12. Побічна дія серцево-судинних лікарських засобів: антагоністів кальцію, інгібіторів АПФ, блокаторів ангіотензинових рецепторів.....	82
13. Побічні дії психотропних лікарських засобів.....	90
14. Побічні дії глюкокортикоїдів.....	98
15. Побічні дії хіміотерапевтичних засобів.....	100
16. Побічні дії лікарських засобів для місцевої анестезії.....	102
17. Побічна дія лікарських засобів: класифікація, типи монітування, оцінка причинно-наслідкового зв'язку....	110
18. Проблема контролю за безпекою лікарських засобів (міжнародний і вітчизняний досвід).....	119
19. Спеціальні питання субстандартних та фальсифікованих лікарських засобів	126

ВСТУП

Проблема небажаних дій ліків стає надзвичайно актуальною при сучасному нестримному росту обігу лікарських засобів. Історія виникнення вимог щодо безпеки ліків пов'язана з трагедією 1961 р., коли внаслідок широкого застосування вагітними заспокоїливого препарату талідоміду у різних країнах світу почали народжуватися діти із серйозними вадами розвитку кінцівок.

Коли говорять про дію лікарського засобу, то мають на увазі його головний ефект. Головна (основна) дія – це фармакологічний спектр дії, що зумовлює лікувальний ефект. Розрізняють оборотну і необоротну дію. Важливою характеристикою фармакодинаміки є вибірковість (селективність) дії.

У клініці вибірковість дії визначають непрямим шляхом. Підсумовують усі випадки небажаної дії і підраховують у відсотках до всіх хворих, яких лікували даним препаратом. Інколи токсичні (побічні) явища розвиваються після тривалого застосування препарату, можуть зовсім не моделюватися в експерименті, що створює значні труднощі для їх прогнозування і запобігання.

Зниження фармакотерапевтичного ефекту може бути результатом коливань фармакологічних показників. Іноді досить легко встановити фармакокінетичні порушення. Наприклад, при патології нирок порушується екскреція, печінки – біотрансформація, внаслідок чого дія таких лікарських засобів підвищується.

Ускладнення лікарської терапії називають по-різному: побічною дією лікарських засобів, лікарською алергією, непереносністю лікарського препарату, медикаментозною патологією, тощо. Небажані реакції, які викликаються деякими лікарськими засобами, можна об'єднати поняттям «побічна дія», або «ускладнення фармакотерапії». У клініко-фармакологічному аспекті побічну дію лікарських засобів доцільно розділити на 7 груп.

1. Алергічні реакції негативного і сповільненого типу та їх прояви. Такі клінічні явища зумовлені алергізацією організму хворих, а також якістю препаратів (технологія виготовлення, тривалість та умови зберігання). Так, тетрацикліни рідко викликають алергічні реакції, та за неправильного зберігання і приймання препарату з просроченим терміном зберігання цей засіб може викликати активну алергічну реакцію.

2. Фармакотоксичні реакції зумовлені абсолютним або відносним передозуванням лікарських речовин, що виявляється симптомами, зумовленими фармакодинамічними властивостями речовин (атропін – сухість у порожнині рота; резерпін – невро-

лептичний ефект у хворих на гіпертензивну хворобу), неспецифічними властивостями лікарського засобу, зокрема вплив на плід під час вагітності (ембріотоксичність, тератогенний ефект, фетотоксичність), а також канцерогенна, мутагенна дія.

3. Зміна імунобіологічних властивостей організму (ослаблення імунних реакцій – імуносупресія, що виявляється суперінфекцією, частими рецидивами інфекційних захворювань, дисбактеріозом, кандидозом, стафілококовим ураженням шкіри та інших органів). Такі ускладнення викликають антибіотики, сульфаніламід, імунодепресанти, протипухлинні засоби.

Впровадження в медичну практику антибіотиків різного походження і різних механізмів дії сприяло підвищенню ефективності лікування при багатьох інфекційних захворюваннях. За останні роки значною мірою збільшився відсоток захворювань, що викликані патогенними грибами роду *Candida*, мікоплазмою, хламідіями, легіонелами, золотистим стафілококом, вірусами. Змінилась не тільки структура госпітальної інфекції, летальність, внаслідок якої становить 20-25 %, а й стан організму, особливо функціонування кишківника, печінки, нирок, імунної системи.

4. Ускладнення, зумовлені генетичними ензимопатіями. При генетичних ензимопатіях ефективність лікарських засобів може суттєво змінюватись.

5. Синдром відміни, який розвивається у випадках тривалого застосування і раптової відміни кортикостероїдів, інсуліну, антикоагулянтів, трициклічних антидепресантів, невролептиків, барбітуратів, блокаторів різних рецепторів, клофеліну.

6. Побічна дія хронофармакологічного генезу, а саме значне підвищення або зниження ефективності лікарського засобу протягом доби, місяця, сезону, року.

7. Ускладнення внаслідок фізико-хімічної та фармакологічної взаємодії лікарських засобів. Наприклад, препарати кальцію утворюють в кишках важкорозчинні комплекси з препаратами тетрацикліну, значно зменшуючи хіміотерапевтичний ефект антибіотиків.

МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ

Питання теоретичного ризику, який бере на себе лікар при будь-якому лікуванні, в тому числі і лікарськими засобами, набуває особливого значення у зв'язку з тими ускладненнями, які спостерігаються останніми роками. Лікарський засіб – це символ цілей, які переслідуються медициною і можливостей, якими вона

користується для досягнення цих цілей». У теперішній час ми маємо велику кількість лікарських препаратів. У нас найбільш сильні специфічні ліки, застосування яких виліковує і повертає до життя мільйони людей. Проте, широке застосування лікарських препаратів, призначення підтримуючих і безперервних терапій при деяких захворюваннях (колагенози, захворювання крові) обумовлює появу багатьох побічних ефектів лікарських засобів.

Алергічна реакція – це найбільш часта причина непереносимості лікарських препаратів. Термін «алергія» вперше був введений венським педіатром Піркетом у 1906 р. Під алергією розуміють чутливість організму на дію даної речовини, параспецифічним шляхом або внаслідок спадкової високої чутливості організму.

Серед факторів, які обумовлюють високий відсоток розвитку медикаментозної алергії можна виділити такі:

- зростання споживання лікарських засобів населенням;
- широке розповсюдження самолікування внаслідок доступності ліків (можливість придбати без рецептів);
- недостатність або запізнілість медичної інформації про побічні дії ЛЗ;
- поліпрагмазія, політерапія;
- забруднення оточуючого середовища промисловими відходами;
- захворювання інфекційного, паразитарного, вірусного або іншого характеру, які самі по собі не є алергічними, але із-за особливостей патогенезу створюють можливість формування сенсibilізації і вироблення алергічних антитіл у відповідь на різні алергени, у тому числі і ЛЗ. Наприклад, часто виникає алергія на пеніцилін у хворих з мікозами ступней;
- застосування для лікування і відгодовування тварин антибіотиків, вітамінів і інших препаратів, які створюють умови для сенсibilізації населення за рахунок домішок, які є в харчових продуктах (наприклад, молоко, м'ясо), отриманих від цих тварин.

Будь-який ЛЗ може викликати медикаментозну алергію. Найчастіше алергію викликають антибіотики, із них на часику пеніцилінів припадає 58,7%, біцилінів – 18, 59%, стрептоміцину – 15%. На другому місці – сироватки і вакцини – 22, 8%, на третьому – транквілізатори – 13, 6%, на четвертому – гормони – 10%, на п'ятому – анальгетики, сульфаніламідні препарати – 8%, на шостому – спазмолітики, анестезуючі, серцеві глікозиди, препарати золота, саліцилати, вітаміни і інші – 1-2,7%. Ступінь і темпи

сенсебілізації залежать від шляхів введення ліків: місцеві інгаляції і аплікації найбільш часто викликають сенсебілізацію; при в/в введенні ліків сенсебілізація менше ніж при в/м і в/ш введеннях.

Алергічні властивості ЛЗ залежать від їх хімічної будови. Зі зростанням молекулярної маси і складності молекули здатність індукувати імунну відповідь наростає. Високомолекулярні ЛЗ (гетерологічні сироватки, стрептокіназа, аспарагіназа, інсулін) відносяться до повноцінних алергенів. Більшість лікарських препаратів – прості хімічні сполуки. Вони є неповноцінними антигенами (гаптенами), здатними реагувати з наявними в організмі антитілами, але самі не можуть викликати їх утворення. ЛЗ стають повноцінними антигенами тільки після зв'язування з білками тканин організму. При цьому утворюються комплексні (кон'юговані) антигени, які і викликають сенсебілізацію організму. Інші ж ЛЗ уже без розщеплення відіграють роль гаптенів (левоміцетин, еритроміцин, діакарб). При повторному введенні в організм і гаптени часто можуть з'єднуватися з утвореними антитілами або сенсебілізованими лейкоцитами уже самостійно без попереднього зв'язування з білками. Ці ділянки можуть виявитися однаковими у різних ЛЗ. Вони отримали назву загальних або перехресно реагуючих детермінант. **Тому при сенсебілізації до одного препарату можуть виникати алергічні реакції і на всі інші ліки, які мають ту ж детермінанту:**

1. Пеніциліни (природні, полусентетичні – оксацилін, карбеніцилін, цефалоспорины), загальною детермінантою для них є бета-лактамане кільце. Якщо у хворого позитивна алергічна реакція на природні пеніциліни, то йому не можна призначати бета-лактами (цепорин і інші).

2. Новокаїн, парааміносаліцилова кислота, сульфаніламід, мають загальну детермінанту – анілін.

3. Пероральні гіпоглікемічні препарати (бутамід, букарбан, хлорпропамід), сечогінні тiazидні (гіпотіазід) та перлеві (фуросемід), інгібітори карбоангідрази (діакард) мають загальну детермінанту – бензол-сульфонамідну групу.

4. Нейролептики (аміназин), протигістамінні (дипразин, пірлдьфен), метиленовий синій, антидепресанти (фторацизін), коронаророзширюючі (хлорацизін, нанохлазін), антиаритмічні препарати (етмозин) мають загальну детермінанту – феногіазенову групу.

5. Йод натрію або калію, розчин Люголя, йодовмістні контрастні препарати – йод.

Для розвитку алергії необхідно 3 стадії:

1. Перетворення ЛЗ в таку форму, яка може реагувати з білками.
2. Зв'язування з білками організму і утворення антигену.
3. Імунна реакція організму на цей комплекс, який став чужорідним, шляхом утворення імуноглобулінів.

Таким чином, під впливом ЛЗ відбувається специфічна імунологічна перебудова організму. **Виділяють такі стадії розвитку алергії:**

1. Преімунологічна – утворення повних (повноцінних) алергенів (антигенів).
2. Імунологічна – на території шоківих органів відбувається реакція антиген-антитіло. Реакція ця суворо специфічна і викликається при введенні суворого специфічного алергену.
3. Патохімічна – в результаті утворення комплексу антиген-антитіло вивільняється до 20 біологічних активних речовин (гістамін, серотонін, кінін, гепарин). Реакція неспецифічна.
4. Патофізіологічна – проявляється патогенетичною дією БАР на різних органах і тканинах.

Розрізняють алергічні реакції сповільненого і негайного типу. Реакція сповільненого типу пов'язана з наявністю в крові циркулюючих антитіл. Ця реакція виникає через 30-60 хвилин після введення ЛЗ і характеризується гострими проявами: місцевим лейкоцитозом, еозінофілією. Реакція сповільненого типу обумовлена наявністю антитіл в тканинах і органах, супроводжується місцевим лімфоцитозом, виникає через 1-2 діб після застосування ЛЗ. В основу цієї класифікації покладено час появи реакції після введення ЛЗ. Проте вона не охоплює всі різноманітні прояви алергії. Існує класифікація алергічних реакцій а патогенетичним принципом (А до, 1978 р.). Всі алергічні реакції поділяються на істинні (власне алергічні реакції, імунологічні) і неістинні (псевдоалергічні реакції, неімунологічні). Істинні поділяються на В-залежні і Т-залежні, з'єднанням алергена з сенсibilізованими лімфоцитами залежно від характеру імунологічного механізму.

Особливості медикаментозної алергії.

1. Залежність її від виду лікарського препарату або від так званого індекса сенсibilізації. Наприклад, феніетілгідантоїн викликає алергію майже завжди (індекс сенсibilізації 80-90%, у пеніциліну – 0,3-3%.
2. Розвиток медикаментозної алергії залежить від індивідуальних особливостей організму, коли велике значення мають

генетичні фактори. Наприклад, діти рідше страждають медикаментозною алергією, ніж дорослі. Жінки частіше, ніж чоловіки. Частіше медикаментозна алергія розвивається у хворих (тобто на фоні основного захворювання), ніж у здорових. При чому важливий не тільки факт захворювання, але і та форма, якою воно набуває. Так, при гнійних ураженнях шкіри нерідко спостерігається реакція на йодиди, броміди, полові гормони, при рецидивуючому герпесі – на саліцилати, при захворюваннях системи крові – на барбітурати, препарати миш'яку, солі золота, саліцилати і сульфаніламідні препарати; при інфекційному мононуклеозі – до ампіциліну. Хворі СЧВ особливо схильні до лікарської алергії. Бронхіальна астма частіше розвивається у осіб, які мають дефіцит Ig E, простагландинів.

3. Для розвитку медикаментозної алергії велике значення має попередня сенсibilізація, особливо речовинами білкової природи.

4. Переважна локалізація алергічної реакції незалежно від способу введення: сульфаніламідні, золото – пошкоджують кістковий мозок, солі важких металів – токсикоалергічний гепатит.

5. Алергічні реакції появляються лише у деяких хворих, які отримують ЛЗ, і не можуть бути передбачені на основі результатів досліджень на тваринах.

6. Клінічні прояви реакцій не мають нічого спільного з відомими фармакологічними властивостями препарату.

7. При відсутності попереднього контакту з ЛЗ симптоми алергії проявляються не раніше другого тижня лікування. При повторному контакті з ЛЗ (навіть через декілька років після первинної сенсibilізації) реакція на препарати може проявитися дуже швидко. При цьому, якщо ЛЗ добре переноситься протягом декількох місяців і більше імовірність сенсibilізації до нього мала. Це необхідно враховувати при визначенні препарату, який викликав алергію, серед багатьох препаратів, які вживав хворий.

8. Алергічну реакцію можна відтворити шляхом введення малих доз підозрілого ЛЗ.

9. Еозинофілія виникає не завжди.

10. Інколи вдається виявити алергоспецифічні АТ або Т-лімфоцити, які специфічно реагують з ЛЗ або його метаболітами.

11. Алергічна реакція зникає протягом декількох днів після відміни препарату.

12. Перебіг алергічної реакції важко передбачити, він визначається як властивостями препарату, так і станом організму.

Класифікація медикаментозної алергії за гостротою розвитку:

I. Гострі форми

- анафілактичний шок
- бронхіальна астма
- гостра гемолітична анемія
- набряк Квінке
- вазомоторний реніт.

II. Затяжні форми

- сироваткова хвороба
- медикаментозні васкуліти
- синдром Лайела і ін.

За тяжкістю перебігу розрізняють 3 ступені

1. Легка (свербіж, набряк Квінке, кропив'янка), симптоми зникають через три дні після призначення антигістамінних препаратів.

2. Середня тяжкість (екзематозний дерматит, багатоформна еритема, лихоманка до 39 С, полі- або моноартрит, токсико-алергічний міокардит), симптоми зникають через 4-5 днів, але вимагають призначення глюкокортикоїдів у середніх дозах 20-40 мг.

3. Важка форма (анафілактичний шок, ексфолюативний дерматит, синдром Лайела, приєднуються ураження внутрішніх органів (міокардит із розладами серцевого ритму, нефротичний синдром). Всі симптоми зникають через 7-10 днів після поєднаного призначення не тільки глюкокортикоїдів, але імуномодуляторів, антигістамінних.

Анафілактичний шок. Поняття «анафілаксія» було сформульовано у 1902 р. Рріше і Портъє, як незвичайна реакція організму собак на повторне введення їм екстракту із щупалець аклебій. У 1905 році аналогічну реакцію на повторне введення кінської сироватки у морських свинок описав Сахаров. Анафілаксія – це стан, протилежний захисту організму від дії токсичних продуктів. Анафілактичний шок – це вид медикаментозної алергії негайного типу, яка виникає на повторне введення медикаментів в організм хворого. Найрозповсюдженою причиною анафілактичного шоку у людини є прийом антибіотиків (пеніциліни і його дюрантні препарати, стрептоміцин, синтоміцин, тетрациклін, ванкоміцин, ципрофлоксацин). Доза пеніциліну може бути вкрай малою. Наприклад, описано випадок шоку на сліди пеніциліну в шприці, який залишився після того, як використаний шприц промили, прокип'ятили, а потім ним зробили ін'єк-

цію іншому хворому, який був чутливий до пеніциліну. Анафілактичний шок можуть також викликати рентгенконтрастні речовини, міорелаксанти, наркозні засоби, вітаміни, інсулін, трипсин, гормони пара щитовидної залози. Анафілактичний шок характеризується різким падінням судинного тону, яке виникає у зв'язку з введенням ЛЗ, і спричиняє життєво небезпечні циркуляторні і некротичні зміни в тканинах життєво важливих органів: мозку, серця, нирок. і т.д. АШ виникає через 3-30 хв. після введення лікарського препарату. Клінічні ознаки різноманітні. **Залежно від важкості розрізняють 3 ступеня важкості АШ.** Важкість обумовлена ступенем порушення кровообігу та функції зовнішнього дихання. **При легкому перебігу АШ** спостерігається короткий продромальний період 5-10 хв, який характеризується появою свербіжу, гіперемією шкіри, уртикарними висипами на шкірі, набряком Квінке, набряком гортані з осиплістю голосу аж до афонії. Хворі встигають поскаржитися на біль в грудній клітині, головокружіння, нехватку повітря, погіршення зору, оніміння пальців рук, язика, губ, болей в животі, поперекової ділянці. Об'єктивно: блідість шкірних покривів, ціаноз, пульс нітеподібний, бронхоспазм з дистанційними свистячими хрипами, випорожнення рідкі. АТ 60/30 мм.рт.ст. – 50/0 мм.рт.ст. Тони серця ледве прослуховуються, екстрасистоли. **При АШ середнього ступеню** важкості спостерігаються симптоми-передвісники: слабкість, тривога, страх, головокружіння, болі в серці, блювота, печія, кропив'янка, набряк Квінке, судоми. Вслід за цим – втрата свідомості, холодний липкий піт, шкіра бліда, ціаноз, зіниці розширені, пульс нітеподібний, аритмічний, АТ не визначається, тонічні і клонічні судоми, носові. маточні, шлункові кровотечі, а рахунок активації фібринолізу і викиду гепарину тучними клітинами. **Важкий перебіг АШ** характеризується відсутністю продромального періоду, раптовою втратою свідомості, судомами і смертю. За ведучим синдромом в клінічній картині розрізняють 5 варіантів анафілактичного шоку: гемодинамічний, асфіктичний, церебральний, абдомінальний, тромбоемболічний.

Сироваткова хвороба. Досить часта форма медикаментозної алергії. Цей синдром досить подібний на істинну сироваткову хворобу, яка може бути викликана гетеролітичною або гомолітичною сироваткою. Виділяють легку, середнього ступеню важкості і анафілактичну форми сироваткової хвороби. Розвитку гострої реакції передують продромальний період протягом 7-10 днів від моменту введення ЛЗ. Цей період характеризується гіперемією, гіперестезією шкіри, збільшенням лімфатичних вузлів,

висипаннями у місцях введення ЛЗ. Гострий період характеризується підвищенням температури тіла до 39-40 С°, поліартралгією, вираженими висипаннями на шкірі, сильним свербіжем. Висипання можуть бути у вигляді ерітеми, папул, папуловезикул, геморагій. З'являється поліартрит, набряк Квінке, нерідко діагностується міокардит, поліневрит, дифузний гломерулонефрит, гепатит. Гострий період продовжується до 5-7 діб, а при важкому перебігу – до 2 тижнів. Ускладнення рідкі. Клінічна картина сироваткової хвороби при повторному введенні ЛЗ залежить від терміну, який минув від першого введення ЛЗ. Якщо цей період дорівнює 2-4 тижні, то сироваткова хвороба розвивається негайно після введення ЛЗ, перебігає важко, розвивається набряк, запалення типу феномена Артюса у місцях введення ін'єкції, розвивається лихоманка, артралгії і анафілактичний шок.

Кропив'янка характеризується мономорфними висипаннями, первинним елементом яких є міхур і являє собою гострий набряк сосочкового шару дерми. Захворювання починається раптово із сильного свербіжу шкіри. Потім у місцях висипань з'являються ділянки гіперемії, які виступають над поверхнею шкіри. Якщо кропив'янка триває 5-6 тижнів, то це свідчить про хронічну форму, яка може рецидувати, приєднуються папульозні висипання, гнійники та інші елементи.

Набряк Квінке характеризується набряком дерми і підшкірної клітковини і навіть може розповсюджуватися на м'язи. Локальні ураження спостерігаються у місцях з рихлою клітковиною, найчастіша локалізація – губи, повіки, слизові оболонки порожнини рота (язик, м'яке піднебіння, мигдалики). Небезпечним є набряк в ділянці гортані – охриплість голосу, «лаючий кашель», потім утруднене дихання, інспіраторно-експіраторна задишка, дихання шумне стридорозне, ціаноз обличчя, хворі стають збудженими, тривожними. Якщо набряк розповсюджується на трахею, бронхи, то розвивається бронхоспастичний синдром і смерть від асфіксії. При легкій і середній формі набряк гортані продовжується від 1 до 24 год.

Ураження шкіри – найбільш часта форма медикаментозної алергії. Необхідно зупинитися на **синдромі Лайела**. Це токсичний епідермальний некроліз – важке бульозне захворювання з тотальним ураженням шкіри і слизової оболонки. Захворювання починається гостро протягом кількох годин або днів після прийому ЛЗ (амідопирин, аспірин, букарбан, антибіотики, анальгетики). Інколи так несподівано як гостре інфекційне захворювання – з'являються міхури величиною грецького горіха, які лопаються,

утворюються ерозії, в подальшому зливаються, займають великі ділянки на шкірі тулуба, кінцівок. Некротизований епітелій відшаровується і утворюються великі ділянки без захисного покриву з розвитком токсемії і загибеллю хворих від сепсису.

Медикаментозні васкуліти відносяться до системних васкулітів. Це група захворювань, в основі яких лежить генералізоване ураження вен і артерій різного калібру з вторинним залученням у процес внутрішніх органів і тканин. Зв'язок прийому ліків із розвитком системних васкулітів доведено ще Таревим. Медикаментозні васкуліти розвиваються частіше у осіб з ускладненим алергологічним анамнезом. Відомо більше 100 медикаментозних васкулітів (капілярити, артеріїти, венуліти, флебіти, лімфаніти). Рідко/самостійними захворюваннями. Частіше є проявами іншого захворювання. Перебігають подібно геморагічного васкуліта (хвороба Шенлейн-Геноха), некротичного васкуліта, гранулематозу Вегенера, синдрому Машковіца, облітеруючого тромбангіту.

Діагностика медикаментозної алергії:

1. Ретельно зібраний алергологічний анамнез. Хворого необхідно ретельно розпитати які медикаменти він приймав напередодні розвитку алергічної реакції, про наявність медикаментозної сенсibiliзації до ЛЗ. При цьому необхідно пам'ятати, що існує скрита сенсibiliзація, обумовлена додаванням антибіотиків, гормонів у корми сільськогосподарських тварин, деяких речовин у тонізуючі напитки. Необхідно враховувати, що багато хворих не вважає за ліки ті препарати, які вони приймають щоденно (послаблюючі, седативні, очні краплі, краплі в ніс, анальгетики).

2. Елімінаційні проби полягають у відміні всіх препаратів. При цілеспрямованих елімінаціях необхідно пам'ятати про можливість перехресних реакцій і поступлення ЛЗ у складі комбінованих препаратів, в продуктах харчування і смакових добавках, а також пам'ятати, що після тривалого застосування препаратів пеніцилінового ряду симптоми медикаментозної алергії персистують протягом декількох тижнів або навіть місяців після їх відміни.

3. Шкірні алергічні проби (внутрішньошкірні, скарифікаційні, аплікаційні) дають різко позитивні реакції з певним ЛЗ.

4. Провокаційні проби: (назальні, інгаляційні, кон'юнктивальні).

5. Реакції гемаглютинації – полягають в аглютинації сироватки хворого еритроцитів, у яких є алерген.

УСКЛАДНЕННЯ ВНАСЛІДОК ЛІКАРСЬКИХ ПОМИЛОК

Проблема ускладнень медикаментозної терапії стає все більш і більш актуальною у всьому світі. Це пов'язано з впровадженням в медичну практику великої кількості лікарських препаратів, які володіють високою біологічною активністю, сенсibiliзацією населення до біологічних і хімічних речовин, нерациональним використанням ліків, медичними помилками і застосуванням неякісних і фальсифікованих препаратів. Результати проведених за останні роки фармакоепідеміологічних досліджень свідчать про те, що недооцінка і запізнiле вирішення цієї проблеми можуть привести до самих серйозних наслідків. Важкі, часто незворотні ускладнення в результаті медикаментозної терапії, розвиваються у мiльонна людей. Кількість летальних наслідків, пов'язаних із застосуванням ліків сягають сотні тисяч. Тільки у США щорічно госпіталізується від 3,5 до 8,8 млн хворих і гине 100-200 тис. пацієнтів внаслідок розвитку несприятливих побічних реакцій, які пов'язані із застосуванням ліків. Загально річні затрати тільки на лікування ускладнень фармакотерапії в США коливаються від 17 до 29 млрд. доларів. У Великобританії щорічно тратиться біля 4 млрд. доларів у зв'язку зі збільшенням тривалості перебування в стаціонарах хворих із-за несприятливих побічних ефектів ЛЗ. Медичні помилки можуть бути пов'язані з професійною лікарською практикою, фармацевтичними продуктами, процедурами призначення, відпуску і введення лікарських засобів (включаючи виписування рецептів, замовлення препаратів, їх упаковку і маркерровку, номенклатуру і дистрибуцію і т.д.

Причини більшості медичних помилок відносяться до однієї із 4-х категорій:

- помилки комунікації (усні чи письмові помилки в передачі інформації);
- помилки, викликані сплутанням патентованих або генеричних назв ЛЗ, схожих по звучанню і/або написанню;
- помилки, пов'язані з маркеровкою, упаковкою або дизайном (наприклад подібні або вводять в заблудження етикетки ЛЗ);
- помилки лікарського фактору (як правило, пов'язані з нестачею знань і навиків).

До медичних помилок відносять:

- невiрну постановку діагнозу, яка привела до неправильного вибору препарату для лікування

- невикористання призначеного діагностичного обстеження
- невірна інтерпритація результатів дослідження
- невживання відповідних заходів після отримання результатів, які відхиляються від норми
- використання несправного медичного обладнання
- ускладнення після переливання крові
- невиконання інших медичних призначень
- введення пацієнту неправильної дози ЛЗ, включаючи передозировку у випадках призначення одного і того ж препарату під різними назвами, або перевищення добової дози в умовах монотерапії (40% всіх помилок)
 - введення пацієнту не того препарату (15% всіх помилок)
 - неврахування анамнезу захворювання і непереносимості препарату в минулому
 - неоправданий вибір ЛЗ, в тому числі в результаті їх призначення при наявності протипоказів до примінення
 - одночасне застосування двох і більше препаратів однієї групи
 - одночасне застосування двох і більше препаратів без врахування їх взаємодії

Максимальна кількість помилок (73,6%) допускається лікарями при комбінованій терапії. Це підтверджується даними літератури, згідно яких ризик медикаментозних ускладнень зростає пропорційно збільшенню числа одночасно призначених препаратів. Наприклад, при одночасному застосуванні 2-4 ліків ризик розвитку побічних реакцій збільшується до 4%, 15-20 лікарських засобів – до 54%.

Друге місце займають медичні помилки, пов'язані з введенням пацієнту неправильної дози (біля 40% всіх помилок), причому у більшості виявлених випадків ця доза збільшена. Відомий випадок, коли призначили не 3 мг варфарину, а 9 мг і викликали кровотечу, що привела до летального наслідку. Пацієнтка похилого віку з діагнозом ревматоїдного артрити померла після передозування метотрексату в результаті нерозбірливо написаного рецепту (рецепт був прочитаний як 10 мг щоденно замість 10 мг і раз на тиждень).

Третім за розповсюдженістю типом медичних помилок є введення пацієнту не того препарату (біля 15% всіх помилок). Зареєстровано ряд випадків, коли ін'єкційний розчин калію хлориду помилково вводили замість фуросеміду, гепарину або натрію хлориду – у всіх випадках зі смертельним наслідком. Ізофан-інсулін вводили замість інсуліну, аміодарон – замість амиридину.

В умовах монотерапії частіше всього причиною виникнення несприятливих побічних ефектів в результаті помилок лікарів були протимікробні (в основному це антибіотики різних груп), нестероїдні протизапальні, серцевосудинні і місцевоанестезуючі лікарські засоби.

Найбільш частими нераціональними комбінаціями ЛЗ є:

– призначення двох і більше нестероїдних протизапальних засобів на фоні гастриту і виразкової хвороби, що приводить до загострення хронічної патології і/або розвитку шлунково-кишкових кровотеч

– комбінації антибіотиків групи аміноглікозидів і інших нефротоксичних засобів (наприклад, цефалоспоринів) з розвитком гострої печінкової недостатності

– призначення комбінації ЛЗ, які виявляють подразнюючу дію на слизову оболонку шлунково-кишкового тракту (наприклад, аспірин, агапурину і ескузану)

– застосування комбінації препаратів, здатних викликати агранулоцитоз (наприклад, левоміцетин і фенілбутазон)

До категорії серйозних несприятливих реакцій, згідно прийнятій ВООЗ термінології, відносяться реакції, які приводять до госпіталізації хворих або подовжують термін госпіталізації, тератогенні і канцерогенні ефекти ЛЗ.

Виявлені серйозні медикаментозні ускладнення внаслідок помилки лікарів, які клінічно проявилися:

– алергічними реакціями (22,4% числа лікарських помилок), включаючи анафілактичний шок, синдроми Стівена-Джонсона і Лайелла, набряк Квінке, бронхоспазми і різні види висипань

– серцево-судинними реакціями (12,0% від числа повідомлень з лікарськими помилками) у виді колапсу, минучої ішемії і інфаркта міокарда, аритмій, асистолій, змін артеріального тиску, тромбофлебітів і гострого набряку мозку

– порушеннями діяльності ЦНС (2,7%), судоми, галюцинації, гострий психоз, дискоординація рухів

– ураженнями шлунково-кишкового тракту (7,7%) у виді хронічного гастриту, шлунково-кишкових кровотеч, загострення виразкової хвороби, і профузної діареї

– порушеннями системи кровотворення і гемостазу (7,1%): геморагічний синдром, гіпохромна анемія і внутрішні кровотечі, панцитопенія і агранулоцитоз, гіпохромна анемія

– ураженнями нирок (2,2%) у виді гострої ниркової недостатності

- зниженням слуху і гостроти зору (1,1% і 0,6%)
- ураженнями печінки (4,4%), які проявляються гепатитами і гепатоксичними реакціями
- іншими ускладненнями: маточними кровотечами; некрозом слизової оболонки ротової порожнини, синдромом Рея, імунодепресивними реакціями, які стали причиною розвитку сепсису, рецидивуючого фурункульозу і абсцесу кореня язика.

Серед ліків, які викликали анафілактичний шок, були препарати різних груп, проте на долю місцевоанестезуючих засобів приходилося більше число випадків, потім були антибіотики, і, насамперед, аміноглікозидної групи (гентаміцин, канаміцин, амікацин), які застосовувалися у хворих з наявністю протипоказів, без урахування несприятливих наслідків взаємодії. В результаті у хворих розвивалася гостра ниркова недостатність і нефрити. Наведемо деякі клінічні приклади лікарських помилок.

Випадок 1. Хвора Ш., 71 року, знаходилася в стаціонарі з діагнозом «пневмонія», отримувала комбіновану терапію, яка включала гентаміцин в разовій дозі 80 мг 3 рази на добу, еуфілін по 200 мг тричі на добу, фуросемід по 40 мг в день для корекції артеріального тиску (у хворі є гіпертонічна хвороба). Через 10 днів від початку лікування у хворі виникла гостра ниркова недостатність з летальним наслідком. В анамнезі – хронічний пієлонефрит. У даному випадку має місце лікарська помилка, так як не було прийнято до уваги факт підвищення нефротоксичності гентаміцину при одночасному призначенні з фуросемідом у хворі з факторами ризику: старий вік і хронічний пієлонефрит в анамнезі. А інформація про взаємодію препаратів міститься у відповідних розділах інструкції по їх застосуванні.

Випадок 2. Хворому С., 57 років, у плановому порядку була проведена ендоскопічна холецистектомія. В післяопераційному періоді призначена комбінована медикаментозна терапія, яка включала гепарин по 5000 ОД 4 рази на добу підшкірно, фраксипарин по 300 ОД один раз на добу підшкірно, ципрофлоксацин по 200 мг двічі на добу, цефантил (цефотаксим) по 1 г 2 рази на добу, рибоксин по 10 мг 3 рази на день внутрішньовенно. Через дві доби стан хворого ускладнився кровотечею із ложа жовчного міхура (тромбоцити 68×10^9 /л, час згортання цільної крові – 44 хв.) Проведена релапаротомія. Після операції хворий знаходився у комі протягом тижня з ознаками прогресуючої пневмонії і набряку мозку. Смерть наступила через 15 діб після проведеної планової операції. Із анамнезу в'яяснено, що 6 років тому пацієнту була проведена операція з приводу складного пороку серця і про-

тягом цих років він постійно риймав терапію антикоагулянтами непрямой дії – феніліном по 0,03 г 2 рази на добу. У даному випадку у хворого виникла кровотеча через те, що не було прийнято до уваги кілька факторів ризику кровотечі:

- не враховано прийом пацієнтом протягом тривалого часу антикоагулянтного препарату тривалої дії – феніліну, здатного викликати кровотечу; на тлі лікування феніліном хворому в післяопераційному періоді призначена терапія прямими антикоагулянтами гепарином і фраксипарином

- не враховано те, що всі цефалоспорици можуть викликати гіпопротромбінемію за рахунок впливу на протромбіновий час і пригнічення синтезу вітаміну К, що може приводити до кровотеч і крововиливів. Саме з цим пов'язані рекомендації проводити визначення протромбінового часу у хворих, які отримують препарати даної групи, і призначати вітамін К для корекції гіпопротромбінемії. Люди похилого віку і ослаблені пацієнти, а також хворі з дефіцитом вітаміну К складають особливу групу ризику

- не враховано взаємодію цефатоксиму з гепарином; в результаті одночасне призначення декількох препаратів, які впливають на згортаючу систему крові, призвело до фатального кінця.

Випадок 3. Дитині 2-місячного віку було призначено фуразолідон (по 1\4 таблетки – доза не вказана – 3 рази на добу) для лікування дизбактеріозу, який, як відмічав педіатр, проявлявся рідкими випороженнями (без патологічних домішок). Через 5 днів від початку лікування препаратом у дитини виявлено жовтушність шкіри, підвищення рівня ферментів печінки. Далі дитину госпіталізували для виключення вродженого гепатиту. При ультразвуковому дослідженні виявлено збільшення печінки, ехоструктура однорідна. Показники функції печінки: у два рази збільшено вміст аланінаміноотрасферази, диспротиінемія, підвищений рівень білірубіну – 25,5 мкмоль/л. Із анамнезу в'яснено, що протягом 1 місяця після народження у дитини відмічалась жовтушність шкіриних покровів. Їй були призначені активований вугіль і сульфат магнію перорально. Потім дільничний лікар призначив фуразолідон для корекції кишкових порушень. В результаті відміни препарату і проведення лікування ліпоєвою кислотою, вітаміном Е, сорбітом, дімедролом стан дитини нормалізувався, і показники печінки прийшли до норми. Діагноз вродженого гепатиту було знято.

Аналіз даного випадку дозволяє передбачити, що ураження печінки у дитини було викликано фуразолідоном. На користь

медикаментозного походження ускладнення свідчить покращання стану і регрес симптомів після відміни препарату. Відомо, що фуразолідон є високотоксичним препаратом, який здатен уражати багато органів, у тому числі печінку. Звертає на себе увагу те, що препарат призначено для лікування дизбактеріозу – захворювання, якого не має в перерахунок показів для призначення фуразолідону. У дитини з'явилися рідкі випорожнення без патологічних домішок. Не можна виключити те, що причиною їх виникнення було призначення сульфату магнію, який володіє послаблюючими властивостями. Залишається неясним, на якій підставі було виставлено діагноз дизбактеріозу і чому для його корекції було призначено фуразолідон. У даному випадку не було враховано, що фуразолідон не рекомендовано призначати дітям до 1 місяця із-за ризику виникнення гемолітичної анемії внаслідок недостатнього розвитку ферментних систем у таких дітей. І хоча препарат було призначено дитині двох місяців, не можна виключити наявності у нього ферментної недостатності, так як у хворого відмічалися ознаки ускладненого анамнезу (жовтушність шкіри), що могло сприяти розвитку даного ускладнення.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що проблема побічних реакцій ЛЗ в результаті помилок лікарів є актуальною для практичної охорони здоров'я. Приблизно третину всіх медикаментозних ускладнень можна вважати ятрогенними, причому більшість із них є серйозними, які вимагають госпіталізації або її подовження, які приводять до стійкої втрати працездатності або зниження працездатності (тобто до інвалідності), які представляють загрозу для життя і навіть приводять до смерті хворих.

Складні схеми лікування і виникаючі із них помилки розрахунків, необхідність швидкої дії в невідкладних ситуаціях, наявність на ринку декількох дозованих препаратів і концентратів для інфузій в медсестринських пунктах вносить суттєву частку в виникнення трагічних помилок. Зокрема, протоколи курації онкологічних пацієнтів часто містять кумулятивну дозу, яку розділяють і вводять протягом декількох днів. Так, одному із пацієнтів призначили кумулятивну дозу цисплатину $100 \text{ мг}\cdot\text{м}^2$ площі поверхні тіла за 4 дні ($25 \text{ мг}\cdot\text{м}^2$ в день протягом 4 днів). Замість цього протягом 4 днів хворому щоденно вводили $100 \text{ мг}\cdot\text{м}^2$ цисплатину, що привело до чотирихкратного передозування з летальним наслідком. У цілому більше половини фатальних помилок пов'язані із застосуванням ЛЗ, які впливають на центральну нер-

вову систему протипухлинних і серцево-судинних препаратів.

На основі трагічного досвіду склали приблизний перерахунок препаратів, які вимагають підвищеної уваги при призначенні і введенні:

- всі протипухлинні засоби
- препарати калію, кальцію, магнію для парентерального примінення
- розчини натрію хлориду з концентрацією 0,9%
- аміодарон, в\в бета-адреноблокатори, блокатори кальцієвих каналів, дігосин, добутамін, нітрогліцерин
- адреналін, норадреналін, дофамін, нітропрусид
- інсулін, пероральні гіпоглікемічні засоби
- наркотичні анальгетики, барбітурати, лідокаїн, засоби для нейром'язевої блокади, пропофол
- гепарин, варварин
- в\в діазепам, фенітоїн, теофілін.

Експерти в галузі медичних помилок прийшли до однієї думки про те, що в основу цих помилок є недоліки системи підготовки і удосконалення медичних кадрів в галузі фармакотерапії, несвоєчасне і недостатнє надання медичним і фармацевтичним працівникам необхідної інформації про можливі несприятливі побічні ефекти медикаментів, а також недоліки в організації і функціонуванні системи контролю безпеки ліків.

Для вирішення проблеми ускладнень фармакотерапії внаслідок лікарських помилок запропоновано три основні напрямки:

1. Удосконалення викладання фармакології й клінічної фармакології в медичних вузах. При цьому необхідно не тільки удосконалення відповідних програм, але й методичних прийомів навчання. Студент і лікар повинні не тільки отримати певні знання, але й навчитися орієнтуватися у великій кількості поступаючих на фармацевтичний ринок ЛЗ для того, щоб уміти раціонально вибрати і грамотно призначити ЛЗ конкретному хворому.

2. Надання медичним і фармацевтичним працівникам охорони здоров'я об'єктивної незалежної інформації про можливі несприятливі реакції на ЛЗ, включаючи повідомлення про взаємодію ліків один з одним і з біологічними активними речовинами.

3. Удосконалення системи контролю і безпеки ЛЗ як на республіканському так і регіональному рівнях, і безпосередньо в лікарняно-профілактичних установах. При цьому важливим є використання методу спонтанних повідомлень і впровадження

в практику таких сучасних методів виявлення несприятливих побічних ефектів ЛЗ, як активний моніторинг, аналіз реєстрів і баз інформації, які містять дані про захворюваність і смертність, аналіз залежності ускладнень фармакотерапії від застосування ліків. Така система повинна бути побудована з розумінням окремих організаційних принципів, враховувати обмеженість людського сприйняття, засновуватися на стандартизації процедур призначення й введення ЛЗ, а також включати спеціальне навчання медичного персоналу.

Підсумовуючи, необхідно відмітити, що у вивченні ятрогенних ускладнень медикаментозної терапії й їх профілактиці ведучу роль повинні відігравати медичні й фармацевтичні працівники охорони здоров'я. Ні в якому разі не можна «заганяти» проблему помилок при фармакотерапії на задній план і ховати її. Практика й окремі дослідження показали, що саме боязнь звинувачення в некомпетентності й можливого покарання перешкоджають активній участі в цій роботі більшості спеціалістів. У зв'язку з цим на всіх рівнях системи охорони здоров'я повинна бути заснована ділова доброзичлива атмосфера експертизи повідомлень про ускладнення медикаментозної терапії з метою виявлення найбільш типових помилок, причин їх виникнення й розробки мір їх попередження, а не з метою покарання за минулі помилки.

ПОБІЧНА ДІЯ АНТИБІОТИКІВ

Початок звстосування в медичній практиці пеніцилінів (1940-1941рр.) відкрило нову еру в лікуванні інфекційних хвороб. Стало можливим ефективно і відносно швидко лікувати пневмонію, емпієму плеври, абсцеси легені, кишкові інфекції, пієлонефрит, перитоніт, раньові та інші бактеріальні інфекції. Відразу за пеніцилінами стали з'являтися інші антибіотики. Виявилося, що продуцентами антибіотиків є не тільки плісняві гриби роду *Penicillium*, але й лучисті гриби й інші різні види грибів.

В подальшому стали отримувати не лише природні, а й напівсинтетичні антибіотики шляхом зміни структури природних антибіотиків, а окремі антибіотики – за допомогою повного хімічного синтезу.

Спочатку антибіотики ділили на групи в залежності від джерела їх виділення (пеніциліни, стрептоміцини, цефалоспорини) або їх хімічної будови (тетрацикліни, аміноглікозиди, макроліди, полієнові).

Сучасна класифікація передбачає їх поділ на наступні групи

- 1) β -лактами
- 2) аміноглікозиди
- 3) тетрацикліни
- 4) макроліди і азаліди
- 5) лінкоміцини
- 6) препарати групи левоміцетину
- 7) поліміксини
- 8) антибіотики різних груп

В окремі групи виділяють:

- 1) протитуберкульозні антибіотики
- 2) протигрибкові антибіотики
- 3) протипухлинні антибіотики.

До β -лактамів відноситься велика група антибіотиків, молекули яких містять β -лактаміне кільце (пеніциліни, цефалоспорины, цефаміцини, карбапенеми, монобактами).

Пеніциліни

Бензилпеніциліну натрієва сіль (-калієва сіль, -новокаїнова сіль), біцилін-5, феноксиметилпеніцилін, оксациліну натрієва сіль, ампіцилін, ампіокс, карбеніцилін, карфецилін, амоксицилін).

Пеніциліни відносяться до небагатьох бактерицидних антибактеріальних засобів, які навіть у великих дозах малотоксичні для людини. Їх можна використовувати при вагітності і призначати дітям. Отримано нові пеніциліни, що резистентні до дії пеніцилінази (ізоксазолінові пеніциліни, метицилін, нафцилін) і пеніциліни з широким спектром дії. Проте усі існуючі пеніциліни викликають перехресну реакцію підвищеної чутливості, тому при алергії на один препарат у хворого буде підвищена чутливість до всіх пеніцилінів. Вторинні побічні реакції при застосуванні пеніцилінів зустрічаються рідко, їх важко підтвердити. Така побічна дія проявляється у вигляді реакції Яринга-Генсгеймера і виражаються появою резистентних штамів мікроорганізмів. Такі резистентні штами (бактерії й гриби) можуть являти загрозу для хворого, наприклад викликають розвиток медикаментозного коліту. Пролонговані препарати пеніциліну (біцилін) при випадковому внутрішньосудинному введенні можуть викликати токсичні реакції, що проявляються страхом смерті, слуховими або зоровими галюцинаціями. У хворих із захворюваннями серця вони являють загрозу для життя. При випадковому внутрішньо-артеріальному введенні таких препаратів можуть виникнути по-

ширені ураження артерій з розвитком некрозу кінцівки або органу.

Загальні й токсичні реакції на пеніциліни зустрічаються лише при використанні дуже високих доз або при призначенні хворим із печінковою недостатністю. Вони проявляються у вигляді судом або порушень електролітного балансу з гіперкаліємією або гіпернатріємією.

Підвищена чутливість до пеніцилінів

В розвитку алергічної реакції на пеніциліни можуть приймати участь, як препарати з групи пеніцилінів, так і їх метаболіти. Клінічні синдроми підвищеної чутливості до пеніцилінів можуть бути класифіковані на основі механізмів алергічних реакцій, запропонованих Coombs і Gell. Проте на практиці найчастіше зустрічаються реакції змішаного типу.

Реакції типу I. Анафілактичний шок, алергічна бронхіальна астма, алергічний риніт, кропив'янка, ангіоневротичний набряк (набряк Квінке)/

Реакції типу II. Гемолітична анемія, агранулоцитоз, лейкопенія, тромбоцитопенія.

Реакція типу III. Синдром сироваткової реакції, медикаментозна лихоманка, алергічний васкуліт (генералізований), феномен Артюса.

Реакція типу IV. Алергічний дерматит при місцевому застосуванні препарату, при інгаляції й призначенні всередину.

Проте часто класифікація клінічного синдрому за типом алергічної реакції неможлива. До таких проявів відносяться макулозні й макулопапульозні еритеми, поліморфна еритема, везикульозна та бульозна екзантема, ексфоліативний дерматит, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла), судинна пурпура, коагулопатія (внаслідок інгібування фактору VIII), медикаментозний висип, еозінофільна інфільтрація легень, гострий гепатит і хронічний рецидивуючий гепатит, алергічна (інтерстиціальна) нефропатія, енцефаліт, полірадикуліт, панцитопенія, лейкомоїдні реакції.

Лікування алергії на пеніциліни

Якщо точно встановлено, що алергічна реакція викликана пеніцилінами, то лікування зі застосуванням пеніцилінів можна проводити лише після активної гіпосенсибілізації або застосування моновалентного гаптену (бензилпеніцилоїлформілізину)

для специфічного інгібування. Активна гіпосенсибілізація під захистом антигістамінних препаратів полягає в застосуванні доз пеніциліну, які поступово підвищуються через невеликі проміжки часу, приблизно 25 хвилин. Препарат спочатку вводять внутрішньошкірно, потім підшкірно, а потім внутрішньом'язево. Першу дозу препарату визначають за реакцією на шкірний тест.

Серцево-судинна система

Анафілактичний шок розвивається у 0,015-0,04% хворих, які отримували лікування пеніциліном. Летальний кінець спростерігають у 0,002% випадків. Анафілактичний шок може розвинути навіть при застосуванні препарату всередину. Розвиток шоку спостерігається при застосуванні загальної анестезії в сенсibiliзованих до пеніциліну пацієнтів. Лікування необхідно розпочинати терміново з застосуванням адреналіну, внутрішньовенного введення антигістамінних препаратів, кортикостероїдів і корекції водно-електролітного балансу. При виникненні анафілактичного шоку часто спостерігаються аритмії й порушення провідності. Депоновані препарати пеніциліну можуть викликати токсичні емболічні реакції, які характеризуються слуховими, зоровими галюцинаціями, страхом смерті, тахікардією.

Дихальна система

Сенсибілізація пеніцилінами може супроводжуватися розвитком бронхіальної астми алергічного генезу, рідко спостерігається еозинофільна інфільтрація легень.

Нервова система

Застосування пеніциліну в високих дозах може супроводжуватися гіперрефлексією, судомами, комою. Тяжкі реакції мають токсичне походження і спостерігаються при внутрішньовенному введенні, а також при кардіопульмональному шунтуванні, при операціях на відкритому серці.

При особливій чутливості нервової системи токсичні реакції можуть розвиватися навіть при внутрішньом'язевому введенні препарату. До факторів, що сприяють розвитку токсичних реакцій з боку нервової системи можна віднести менінгіти, захворювання судин мозку.

Водно-сольовий обмін

При використанні високих доз натрієвих та калієвих солей бензилпеніциліну можуть виникати порушення балансу електролітів. Калієва сіль бензилпеніциліну в дозі 20000000 ОД містить приблизно 30 міліеквівалентів калію. У хворого з нирковою недостатністю така кількість калію може створити його концентрацію в крові, що несумісна з життям. Подібним чином високі дози натрієвої солі бензилпеніциліну можуть провокувати розвиток гіпернатріємій з гіпокаліємічним алкалозом.

Кров

Гемолітична анемія, агранулоцитоз, тромбоцитопенія, можлива панцитопенія.

Печінка

Гепатити виникають рідко й, можливо, є наслідком підвищеної чутливості до пеніцилінів.

Сечовидільна система

Метицилін може викликати алергічну нефропатію, інтерстиціальний нефрит. Рідше причиною таких патологічних станів можуть виступати бензилпеніцилін, ампіцилін і оксацилін. Домінуючими симптомами є підвищення температури тіла й гематурія (макроскопічна або мікроскопічна). Ознаки ниркової недостатності присутні незавжди. При комбінованому застосуванні метициліну й гентаміцину може розвинути ниркова недостатність внаслідок токсичного ураження нирок.

Місцеві реакції

При повторних ін'єкціях пеніцилінів новонародженим у м'язи стегна можуть розвинути контрактири функціонально важливих м'язових ділянок, тому для уникнення цієї побічної реакції рекомендовано змінювати місця введення й використовувати для внутрішньом'язового введення сідниці.

Вплив на плід

Бензилпеніцилін, ампіцилін, амоксицилін є безпечними до плоду при застосуванні у вагітних жінок. Щодо використання інших препаратів пеніцилінового ряду при вагітності, до дані на

сьогоднішній день обмежені і недостатні для вирішення питання про їх безпечність для плода.

Цефалоспори́ни

Перші представники β -лактамних антибіотиків групи цефалоспори́нів з'явилися понад 40 років тому й по праву займають одне з провідних місць серед антибактеріальних засобів, які широко використовуються в амбулаторній та клінічній практиці, в тому числі і для лікування найтяжчих форм інфекційних процесів.

Класифікація цефалоспори́нів (за С.В.Яковлевим, 1999р., зі змінами)

Покоління антибіотиків цефалоспоринового ряду:

I. Цефазолін, цефрадин, цефалексин, цефадроксил

II. Цефамандол, цефокситин, цефуроксим, цефаклор, цефаксетил

III. Цефотаксим, цефтріаксон, цефоперазон, цефтазидим, цефіксим, цефтібутен

IV. Цефпірон, цефепім

Це цефалоспоринові антибіотики, які зареєстровані в Україні, а у світі їх нараховується понад 80.

Найбільш клінічно значимими вважають наступні побічні ефекти цефалоспори́нів: алергічні, гематологічні, порушення функції печінки, нефротоксичність, суперінфекції, місцеві реакції, вплив на центральну нервову систему.

Згідно до світових даних, алергічні реакції при застосуванні антибіотиків цефалоспоринового ряду зустрічаються у 2-18% випадків. Відносно ступеню ризику розвитку даної побічної реакції цефалоспори́ни можна розташувати у наступній послідовності: цефтріаксон > цефоперазон > цефокситин > цефтазидим > цефотаксим > цефуроксим. Найчастіше виникає макуло-папульозний або кіроподібний висип на шкірі, лихоманка. Рідше спостерігаються кропив'янка, сироваткоподібна реакція (особливо при призначенні цефаклору дітям), анафілактичний шок, імуноцитопенія та гострий інтерстиціальний нефрит.

Фактори ризику алергічних реакцій на цефалоспори́ни при одночасному застосуванні антибіотиків інших груп включають:

1. З боку препаратів цефалоспоринового ряду

– особливості метаболізму – алергічні реакції частіше виникають на метаболіти, ніж на вихідну молекулу

– дозовий режим (доза, тривалість, частота введення). Так

одноразові введення з метою профілактики у хірургічній практиці рідше викликають сенсibilізацію, ніж тривале парентеральне застосування, тим більше в високих дозах

– за ступенем ризику алергії шляхи введення можна розмістити в наступний ряд: місцевий (алергічна реакція сповільненого типу) < парентеральний (анафілаксія) < пероральний.

2. Фактори ризику пов'язані з супутніми захворюваннями й терапією:

– зростає частота виникнення алергічних реакції у хворих з ВІЛ, хронічним лімфолейкозом, інфекційним мононуклеозом, подагрою (макулопапульозний висип), у дітей з муковісцедозом (бронхоспазм)

– atopічні захворювання не є фактором ризику (харчова алергія, алергічний риніт, бронхіальна астма, atopічний дерматит), однак, при виникненні алергічних реакції у хворих з atopією, вони можуть мати більш тяжкий перебіг

– вплив інших лікарських засобів на вираженість алергічних реакцій: β -адреноблокатори підвищують ймовірність виникнення й важкість перебігу анафілактичних реакцій, знижують ефективність адреналіну

– супутнє застосування блокаторів H₂-гістамінових рецепторів та глюкокортикостероїдів може знижувати вираженість алергічних реакцій.

3. Фактори ризику розвитку алергічних реакцій з боку хворого:

– генетичні – у дітей від батьків з алергічними реакціями на цефалоспорино ризик їх розвитку у 15 разів вищий

– конституційні особливості, вік (менш характерний й має більш легкий перебіг у дітей молодшого віку та у літніх пацієнтів), стать (у жінок ризик розвитку на 35% вищий)

– алергологічний анамнез (у осіб з алергічними реакціями в анамнезі на антибактеріальні препарати, які не належать до групи β -лактамів, ризик розвитку алергічних реакцій на цефалоспорино у 10 разів вищий).

Гематологічні реакції

Цефалоспорино можуть викликати геморагії, які є наслідком пригнічення функціональної активності тромбоцитів і сповільнення коагуляції крові. Зокрема, цефалоспорино I-II поколінь у дітей старшого віку та у дорослих можуть спричинити гетероімунну тромбоцитопенію (0,4-3,8% випадків). Цефалоспорино III покоління, особливо цефотаксим, цефоперазон, а також цефоте-

нон (II покоління) та цефалотин (I покоління), подібно до антикоагулянтів непрямой дії, пригнічують активність печінкової епоксидредуктази в циклі вітаміну К. В результаті знижується концентрація II, VII, IX, X факторів зсідання крові, які синтезуються за участю даного ферменту. Таку дію пов'язують з наявністю в молекулі антибіотиків N-метилгіютіразольної групи. Патологія з боку системи крові (лейкопенія, нейтропенія, тромбоцитопенія) при застосуванні антибіотиків цефалоспоринового ряду виникають рідко, найчастіше вони спостерігаються при застосуванні цефалотину, цефалексину або дуже високих доз цефалоспоринів.

Місцеві реакції

При застосуванні цефалоспоринів (зокрема цефалексину) всередину можуть виникати подразнення шлунково-кишкового тракту з розвитком нудоти, рідко блювання, спотворення відчуття смаку, діарея. Діарея може зникати самостійно, навіть при продовженні прийому препарату.

При внутрішньом'язевому введенні цефалоспоринів може відмічатися болючість і асептичне запалення в місці ін'єкції внаслідок подразнюючої дії, яку можна попередити за допомогою застосування для розведення антибіотиків 0,25-0,5% розчину новокаїну чи 2% розчину лідокаїну. Проте така процедура застосовується рідко, виходячи з міркувань додаткового ризику сенсibiлізації пацієнта. При внутрішньовенному введенні цефалоспоринів можуть виникати флебіти та тромбофлебіти (найчастіше при застосуванні цефалотину, цефотаксиму, цефепіму).

Шлунково-кишковий тракт

Дисбактеріоз і суперінфекція, яку вважають одним із найбільш небезпечних ускладнень при застосуванні цефалоспоринів, частіше розвивається при застосуванні препаратів ентеральним шляхом (зокрема цефалексину, цефаклору, цефуроксиму), хоча не виключено їх виникнення й при парентеральному введенні. Суперінфекція зазвичай пов'язана з грибами родини *Candida*, ентерококами, синьогнійною паличкою. Описано випадки псевдомембранозного коліту, який пов'язаний з інтенсивним розмноженням у просвіті кишківника ентеротоксигенних клостридій *Clostridia difficile* (серед цефалоспоринів найчастіше спостерігався при застосуванні цефотаксиму). Для лікування цього патологічного стану використовуються ванкоміцин або метронідазол.

Нефротоксичність

Для цефалоспоринів, особливо I-го покоління, які виводяться з організму шляхом екскреції нирковими канальцями, характерний негативний вплив на функцію нирок. У цьому випадку нефротоксичність пов'язана зі здатністю препаратів накопичуватися в клітинах епітелію ниркових канальців і пригнічувати у них мітохондріальне дихання.

Результатом негативного впливу цефалоспоринів на нирки може бути розвиток:

- 1) інтерстиціального нефриту (цефалоридин, цефалотин)
- 2) гострого канальцевого некрозу з наступною олігурією та уремією, які можуть бути як зворотніми, так і незворотніми
- 3) гострої ниркової недостатності, яка розвивається у 10% випадків нефротоксичного впливу й зазвичай закінчується летально
- 4) у 10% випадків застосування цефалоспоринів спотерігають функціональні зміни нирок.

Цефалексин, який на 70-80% екскретується через нирки, часто призначають при інфекціях сечовивідних шляхів, може спричиняти розвиток гематурії, оборотної неолігуричної ниркової недостатності.

У цефалорину та цефазтриму нефротоксичність може проявитися лише при застосуванні препарату протягом тривалого часу й у високих дозах. Цефазолін може провокувати розвиток інтерстиціального нефриту, що усвою чергу призводить до подовження періоду його напіввиведення і підвищення його концентрації у сечі.

Гепатотоксичність

Ця побічна дія цефалоспоринів проявляється у вигляді підвищення активності печінкових ферментів (амінотрансфераз, лужної фосфатази, гамаглутамілтранспептидази, печінкової фракції лактатдегідрогенази) у сироватці крові, що найчастіше спостерігається на тлі лікування цефоперазоном, цефтріаксоном, цефтазидимом. Зрідка спостерігається безжовтяничний гепатит і внутрішньопечінковий холестаза.

Нервова система

При застосуванні цефалексину всередину іноді спостерігається головний біль, запаморочення. Останнє пов'язують з дис-

функцією лабіринту під дією препарату – ототоксичність. Також для цефалексину відзначено виникнення оборотних токсичних психозів. Застосування цефалоридину, ефалексину у високих дозах може спричиняти енцефалопатію, яка виникає через 12-72 години від початку лікування. При цьому спостерігаються ністагм, порушення поведінки, галюцинації, гіперрефлексія, міоклонічні, фокальні, генералізовані судоми, кома.

Застосування при вагітності

Цефалоспорины відносяться до антибіотиків, застосування яких не протипоказане при вагітності. Разом з тим, в усіх випадках перед початком лікування слід ретельно зважити користь і можливий ризик.

Лактація

Більшість препаратів з групи цефалоспоринів не мають негативного впливу на немовлят при виділенні з грудним молоком, але слід бути обережним при застосуванні цефоперазону, цефтріаксону, цефуроксиму. Не слід взагалі призначати матерям, що годують цефалоспорины III-го покоління (півоксил, цефетамет, цефтибутен, цефіксим), так як відсутні відповідні клінічні дані.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Цефалоспорины I-го покоління не можна поєднувати з поліміксіном, амфотерицином В, фуросемідом, етакриновою кислотою, індометацином (зростає ризик нефротоксичності). Цефалоспорины інших поколінь у разі необхідності можна комбінувати з аміноглікозидами для розширення спектру й посилення антибактеріальної дії, але таке поєднання має бути ретельно обґрунтоване й супроводжуватися постійним контролем функції нирок. Цефалоспорины не можна вводити в одому шприці з аміноглікозидами (хімічна взаємодія супроводжується утворенням неактивних метаболітів) та з еуфіліном (препарати реагують з утворенням нерозчинного осаду).

Аміноглікозиди

Аміноглікозиди є однією з найстаріших груп антибактеріальних препаратів. Перший препарат цієї групи стрептоміцин був запропонований Вексманом у 1943 році, а з 1946 року його почали використовувати у клінічній практиці. Загальна назва «амі-

ноглікозиди» використовується для даної групи препаратів у зв'язку зі спільною хімічною структурою: молекула аміноглікозидів містить аміоцукри, які поєднані за допомогою глікозидного зв'язку з агліконом (нецукровим фрагментом).

В залежності від часу створення та впровадження у клінічну практику аміноглікозиди поділяють на три групи:

I покоління: стрептоміцин, неоміцин, мономіцин, канаміцин

II покоління: гентаміцин, тобраміцин, сизоміцин, нетилміцин

III покоління: амікацин.

Спектр дії аміноглікозидів широкий. Їх антибактеріальна дія в першу чергу спрямована на грамнегативні бактерії (кишкову паличку, сальмонели, клебсієли, протей, бруцели, ієрсинії, гелікобактерії, кампілобактерії, шигели), також вони пригнічують ріст окремих грампозитивних мікроорганізмів (зокрема стафілококи).

Стрептоміцин, канаміцин, амікацин активні по відношенню до *M.tuberculosis*, синьогнійної палички.

Слід пам'ятати, що тривалість лікування аміноглікозидами не повинна перевищувати 7-10 днів, навіть при зміні одного аміноглікозиду на інший.

Побічні ефекти в аміноглікозидів доволі серйозні. Насамперед, для них характерна висока ототоксичність, нефротоксичність. Аміноглікозиди можуть провокувати розвиток нервово-м'язової блокади.

Ототоксична дія аміноглікозидів за даними різних авторів зустрічається у 10-25% випадках. За останні роки в Україні почастишали випадки реєстрації ототоксичної дії аміноглікозидів у дітей раннього віку, що пов'язують з невиправдано широким їх застосуванням у цієї категорії хворих при тяжких формах інфекційних процесів.

Ототоксична дія антибіотиків групи аміноглікозидів є наслідком їх активного зв'язування з фосфоінозитидами клітинних мембран структур внутрішнього вуха й необоротними порушеннями структури й функції волоскових клітин та еферентних волокон у внутрішньому вусі. Як наслідок такої токсичної дії, виникає часткова або повна втрата слуху. У новонароджених та дітей раннього віку розвиток глухоти призводить до розвитку німоти.

При застосуванні стрептоміцину та гентаміцину першими проявами ототоксичної дії часто бувають вестибулярні розлади: запаморочення, зміни ходи; кохлеарні ураження (виникнення туговухості різного ступеню) виникають пізніше. За ступенем на-

ростання негативного впливу на вестибулярну функцію, аміноглікозиди можна розташувати в такій послідовності: канаміцин < стрептоміцин < сизоміцин < гентаміцин < тобраміцин. За впливом на кохлеарний апарат найбільш високу токсичність мають: канаміцин, амікацин, сизоміцин.

За даними інших авторів найбільш висока ймовірність розвитку ототоксичності характерна для парентерального застосування мономіцину, канаміцину, амікацину. Вона може спостерігатися навіть при місцевому застосуванні неоміцину, який вважається найбільш ототоксичним препаратом у разі його всмоктування з поверхні рани, виразки та інше.

Прояв ототоксичності сприяють:

1. Застосування аміноглікозидів у високих дозах та відповідно, наростання рівнів їх концентрації у крові, що перевищує допустимі величини.

2. Наявність у хворого отиту, менінгіту, черепно-мозкових травм, в тому числі – пологової, пре-, інтра- та постнатальної гіпоксії.

3. Перевищення допустимої для аміноглікозидів тривалості їх застосування. Відносно безпечним вважається застосування аміноглікозидів протягом 7-10 днів. При тривалому призначенні (понад 2-3 тижні) ризик токсичних ефектів істотно зростає. У цьому контексті не зайвим буде нагадати, що термін безперервного призначення аміноглікозидів при такій тяжкій патології, як бактеріальний ендокардит, можуть сягати 28 і, навіть, 42 діб.

Розвиткові токсичних ефектів аміноглікозидів сприяють

1. Попереднє або одночасне застосуванні інших аміноглікозидів.

2. Попереднє або одночасне їх застосування з потужними діуретиками (фуросемід, етакринова кислота, манніт, тіазиди).

3. Дегідратація.

4. Похилий і старечий вік пацієнтів.

Нефротоксична дія

Нефротоксична дія аміноглікозидів реєструється у 8-26% пацієнтів і виникає внаслідок їх накопичення в корковій речовині нирок. Ранньою ознакою нефротоксичності аміноглікозидів є ензімурія (аланінамінопептидаза, лужна фосфатаза), протеїнурія, зростання рівню креатиніну в сироватці крові.

Найбільш небезпечним є ураження нирок при застосуванні гентаміцину, амікацину, канаміцину, тобраміцину. Факторами ризику щодо ураження нирок при застосуванні аміноглікозидів є

низький артеріальний тиск, дегідратація, гіпокаліємія, одночасне застосування петльових діуретиків (фуросемід, етакринова кислота), інших аміноглікозидів, цефалоспоринів, ванкоміцину, амфотерицину, нестероїдних протизапальних засобів, верапамілу, внутрішньовенних радіоконтрастних засобів поліглюколу, фоскарнету. Ризик нефротоксичності вищий у похилому віці.

Нейротоксичність

Нейротоксичність аміноглікозидів пов'язана з їх здатністю порушувати синаптичну передачу імпульсів (за рахунок гальмування вивільнення іонів кальцію Ca^{2+} і ацетилхоліну в пресинаптичних закінченнях). Нейротоксичність проявляється м'язовою слабкістю (навіть при коротких курсах лікування аміноглікозидами), пригніченням скоротливості дихальної мускулатури та, навіть, зупинкою дихання, особливо у осіб, що отримували міорелаксанти, або при міастенії та паркінсонізмі. Призначення аміноглікозидів шляхом введення до серозних порожнин підвищує ризик їх міорелаксантної дії. Ймовірність розвитку даного ускладнення зростає при одночасному застосуванні препаратів магнію, антидепресантів, антибіотиків з групи лінкоміцину (лінко-або канаміцину). При виникненні симптомів нервово-м'язової блокади, як наслідок застосування аміноглікозидів, рекомендовано внутрішньовенне введення розчину $CaCl$, препаратів з антихолінергасною дією (прозерину, при необхідності проведення гемодіалізу, перитонеального діалізу, реанімаційних заходів). При терапії аміноглікозидами можуть спостерігатися інші побічні ефекти з боку нервової системи: енцефалопатія, парестезії, головний біль, загальна слабкість.

За ступенем зростання нейротоксичності аміноглікозиди можна розташувати у такий ряд: сизоміцин < нетилміцин < гентаміцин < тобраміцин < амікацин < неоміцин < стрептоміцин < мономіцин < канаміцин.

Інші побічні реакції: висипання на шкірі, підвищення температури тіла, зміни з боку крові (лейкопенія, гемолітична анемія, геморагії(як наслідок антагоністичної дії відносно V фактора згортання крові)), алергічні реакції, розвиток суперінфекції, а у дітей: гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпокаліємія.

Тетрацикліни

Більшість побічних реакцій тетрациклінів мають токсичне походження і залежать від концентрації антибіотика у тканинах

зубів, кісток, печінці, нирках. Нові препарати цієї групи не викликають токсичного ураження печінки з розвитком жирової дистрофії, так як доза цих препаратів не перевищує 1г на добу. Вторинні побічні реакції препаратів цієї групи обумовлені порушенням балансу нормальної флори в організмі пацієнта, подібні до вторинних побічних реакцій, характерних для всіх препаратів з широким спектром антибактеріальної активності. Цей же механізм визначає розвиток кандидомікозу. Значно рідше спостерігається розвиток грибкового сепсису.

Побічна дія на систему кровотворення не характерна для тетрациклінів, тому антибіотики цієї групи особливо цінні для лікування інфекційних захворювань у пацієнтів із захворюваннями крові. Токсичність тетрациклінів частіше проявляється у пацієнтів із нирковою недостатністю. Нерідко спостерігається незначна подразнююча дія на шлунково-кишковий тракт. Внаслідок впливу на ріст зубів, їх зафарбування і гіпоплазію емалі з наступним розвитком карієсу, препарати цієї групи не рекомендують застосовувати у дітей до 8 років, а також жінкам, починаючи з другого триместру вагітності. Тетрацикліни можуть провокувати розвиток фотосенсибілізації, а також типових шкірних алергічних реакцій. Синдром підвищення внутрішньочерепного тиску і анафілактичний шок при лікуванні тетрациклінами зустрічаються вдвічі рідше, ніж на препарати з групи пеніцилінів, тому їх використовують для лікування хворих, в анамнезі яких зареєстровано алергічну реакцію на лікарські засоби.

Макроліди

Макроліди за хімічною будовою поділяються на три групи:

- 1) препарати, що містять 14-членне лактонне кільце – еритроміцин, олеандоміцин, рокситроміцин, кларитроміцин, флуритроміцин
- 2) 15-членне лактонне кільце – азитроміцин
- 3) 16-членне лактонне кільце – спіроміцин, мідекаміцин.

Порівняно з іншими групами антибіотиків, побічні дії при застосуванні макролідів виникають відносно рідко й, як правило, не відносяться до серйозних. В першу чергу при застосуванні макролідів характерний розвиток диспепсичних явищ у вигляді нудоти, відчуття тяжкості у епігастральній ділянці, блювання, проносу. Розвиток цих побічних реакцій пов'язаний зі стимуляцією макролідами моторики шлунково-кишкового тракту опосередкованої через активацію мотиліну. Зустрічаються такі реакції при застосуванні «старих генерацій» макролідів, і за літератур-

ними даними можуть супроводжувати до 15-20% випадків застосування цих препаратів. Є окремі повідомлення про можливий розвиток алергічних реакцій з підвищенням або без підвищення температури тіла у поєднанні з еозинофілією та гіперчутливістю у 1% випадків.

Найчастіше алергія на макроліди проявляється у вигляді шкірних уражень – кропив'янки або макуло-папульозних екзантем. Описано поодинокі випадки розвитку анафілактичних реакцій при застосуванні макролідів. За частотою розвитку алергічних реакцій макроліди можна розташувати у наступний ряд: кларитроміцин – 1-3%, еритроміцин – 1%, азитроміцин – 0,7-1,8%, мідекаміцин – 0,15%. Дуже рідко може розвиватися інтоксикація, пов'язана з порушенням метаболізму препаратів печінкою. Найчастіше інтоксикація зустрічається у осіб, які мають в анамнезі гепатит або токсичне ураження печінки. Досить часто метаболізм макролідів порушується при спадкових або набутих ензимопатіях (порфірія). У таких випадках можуть спостерігатися жовтяниця, підвищення активності печінкових трансаміназ, або мозкові симптоми, нудота, блювання. Як правило, ці симптоми швидко зникають при зменшенні дози або відміні препарату.

Лінкоміцини

Лінкоміцин ефективний щодо грамположитивних мікроорганізмів (стафілококів, стрептококів, пневмококів, палички дифтерії) та деяких анаеробів, в тому числі збудників газової гангренни і правця. Активний також у відношенні мікоплазм. На грамнегативні бактерії, гриби і віруси не діє. Стійкість мікроорганізмів до лінкоміцину виробляється повільно. У терапевтичних дозах лікарський засіб діє бактеріостатично.

Застосовують при лікуванні септичних станів, викликаних стафілококами і стрептококами, при гострих і хронічних остеомиелитах, пневмоніях, гнійних інфекціях шкіри і м'яких тканин, бешиховому запаленні, отитах та інших інфекціях, особливо при інфекціях, викликаних мікроорганізмами, стійкими до пеніцилінів та інших антибіотиків, а також при алергії до пеніцилінів. Лінкоміцину гідрохлорид легко проникає через всі бар'єри, виявляється в спинномозковій рідині, крові, головному мозку, лікворі, жовчі, сечі. Ця властивість дозволяє використовувати препарат при важких генералізованих інфекціях, таких, як сепсис, перитоніт, запалення оболонок головного мозку, ураження серця, печінки і нирок. Внаслідок того, що лінкоміцин накопи-

чується в кістковій тканині, він є одним з найбільш ефективних лікарських засобів при лікуванні гострих і хронічних остеомієлітів та інших інфекційних уражень кісток, суглобів. При тривалому застосуванні необхідний систематичний контроль функції печінки і нирок. Безсумнівним протипоказанням є вагітність і період лактації.

Особливу небезпеку являють собою *порушення функцій кровотворення* при вживанні лінкоміцину у великих дозах. Це може проявлятися у вигляді лейкопенії і скорочення кількості тромбоцитів, що призводить до профузних кровотеч і зниження рівня імунітету хворого. Після відміни препарату ці показники картини периферичної крові поступово приходять у норму.

Також слід відзначити *побічні ефекти з боку органів травної системи*. Тут можуть спостерігатися порушення функції печінки, які проявляються у вигляді транзиторного підвищення рівня печінкових трансаміназ і білірубіну, появи свербіжу, виникнення хімічної жовтяниці до печінкової коми. З боку травної системи можуть бути нудота, блювота, болі в епігастрії, діарея, глосит, стоматит. При тривалому застосуванні у високих дозах можливий розвиток псевдомембранозного коліту.

Алергічні реакції: кропив'янка, ексфолюативний дерматит, набряк Квінке, анафілактичний шок.

Місцеві реакції: флебіт (при внутрішньовенному введенні). При швидкому внутрішньовенному введенні можливе зниження артеріального тиску, запаморочення, загальна слабкість, розслаблення скелетної мускулатури.

Левоміцетин (Хлорамфенікол)

Левоміцетин є антибіотиком широкого спектра дії, ефективний відносно багатьох грампозитивних і грамнегативних бактерій, рикетсій, спірохет і деяких великих вірусів (збудники трахоми, пситтакоза, пахового лімфогранулематозу та інших), Діє на штами бактерій, що стійкі до пеніциліну, стрептоміцину, сульфаніламідів. У звичайних дозах діє бактеріостатично.

Застосовується при черевному тифі, паратифах, генералізованих формах сальмонельозів, бруцельозі, туляремії, менінгіті, рикетсіозах, хламідіаза. При інфекційних процесах іншої етіології, викликаних збудниками, чутливими до дії левоміцетину, препарат показаний в разі неефективності інших хіміотерапевтичних препаратів. Застосовують також місцево для профілактики і лікування очних інфекційних захворювань (кон'юнктивіт, блефарит і ін.)

Курс лікування левоміцетином складає 7-10 днів.

Левоміцетин може надавати **токсичний вплив на кровотворну систему** (викликає ретикулоцитопенію, гранулоцитопенію, іноді зменшення числа еритроцитів). У важких випадках можлива апластична анемія. Важкі ускладнення з боку кровотворної системи частіше пов'язані з застосуванням великих доз левоміцетину. Найбільш чутливі до препарату діти раннього віку. Л.Е. Гольдберг і В.Е. Баумштейн (1964 р.) пояснюють токсичність левоміцетину для новонароджених тим, що активність печінкових ферментів у них різко знижена і досягає нормального рівня лише до кінця першого місяця життя. Таким чином, процес дезінтоксикації левоміцетину у новонароджених порушений. Необхідно врахувати, що виділення левоміцетину з організму з сечею протягом 24 годин після прийому препарату через рот різко відрізняється у дорослих і дітей старшого віку порівняно з дітьми раннього віку. Тому для новонароджених, особливо недоношених дітей, при виборі антибіотика слід уникати левоміцетину, так як призначення його є нераціональним. Великі дози можуть викликати психомоторні розлади, сплутаність свідомості, зорові і слухові галюцинації, зниження гостроти слуху та зору.

Застосування левоміцетину іноді супроводжується **пригніченням мікрофлори кишківника**, розвитком дисбактеріозу, вторинної грибкової інфекцією. Можуть спостерігатися диспептичні явища (нудота, блювота, рідкий стілець), подразнення слизових оболонок рота, зіву, шкірний висип, дерматити, висипання і подразнення навколо заднього проходу та ін. При застосуванні левоміцетину у вигляді очних крапель і мазей можливі місцеві алергічні реакції.

Не можна допускати безконтрольного застосування левоміцетину при легких формах інфекційних процесів, особливо в дитячій практиці. Не слід призначати при гострих респіраторних захворюваннях, ангіні і з профілактичною метою. Левоміцетин протипоказаний при пригніченні кровотворення, індивідуальній непереносимості препарату, захворюваннях шкіри (псоріаз, екзема, грибкові ураження), при вагітності та новонародженим. Слід з обережністю призначати хворим з вказівкою на алергічні реакції в анамнезі.

Поліміксини

Поліміксини, є одними з перших класів природних антибактеріальних препаратів, отримані на початку 40-х років. Характеризуються вузьким спектром активності та високою токсичністю.

Поліміксин В, призначений для парентерального введення, протягом багатьох років розглядалося як резервний препарат, який застосовується при лікуванні синьогнійної інфекції. Поліміксин М використовувався всередину при кишкових інфекціях. В даний час застосовуються обмежено, частіше у вигляді «місцевих» лікарських форм.

Поліміксини мають бактерицидну дію, що пов'язана з порушенням цілісності цитоплазматичної мембрани мікробної клітини. Поліміксини активні щодо грамнегативних бактерій, таких як *E.coli*, сальмонели, шигели, клебсієли, ентеробактерії, синьогнійна паличка. Помірно чутливі фузобактерії і бактероїди (крім *V.fragilis*). Природною стійкістю володіють протей, серрація, грамнегативні коки і вся грампозитивна флора. Показами до призначення поліміксину В є синьогнійна інфекція при її стійкості до уреїдопеніцилінів, цефалоспоринів, аміноглікозидів, фторхінолонів; важкі грамнегативні інфекції (крім протейної), викликані стійкими госпітальними штамми; бактеріальні інфекції очей (місцево).

Показами до призначення поліміксину М є місцеве лікування синьогнійної інфекції при інфікованих ранах, опіках; протипокази – ниркова недостатність.

Факторами ризику є ниркова недостатність, міастенія, одночасне або попереднє застосування міорелаксантів і анестетиків. Характерною є ***нефротоксична дія***, яка спочатку може проявлятися підвищенням рівня креатиніну і сечовини в сироватці крові. Можливий розвиток гострого тубулярного некрозу з вираженою протеїнурією та гематурією. Нефротоксична дія поліміксинів обумовлена пошкодженням клубочкового апарату нирок і характеризується альбумінурією, гематурією, набуханням і дистрофією канальцевих клітин. У більшості випадків епітелій ниркових канальців повністю відновлюється після відміни препаратів. Факторами ризику є попередня ниркова патологія, призначення високих доз, супутнє застосування інших нефротоксичних препаратів. Необхідно контролювати кліренс креатиніну кожні 3 дні, а також регулярно проводити клінічний аналіз сечі. Заходи допомоги: кальцію хлорид внутрішньовенно, антихолінергічні препарати.

Нейротоксична дія поліміксинів зазвичай пов'язана з їх передозуванням і проявляється атаксією, ністагмом, втратою чутливості. Ці симптоми, як правило, швидко проходять, особливо при введенні антигістамінних препаратів. Прояви ураження центральної нервової системи: парестезія, запаморочення, слабкість,

периферичні полінейропатії, порушення свідомості, порушення слуху, психічні розлади. Можлива нервово-м'язова блокада з загрозою розвитку паралічу дихальних м'язів.

Метаболічні порушення: гіпокаліємія, гіпокальціємія.

Місцеві реакції: болючість і пошкодження тканин при внутрішньом'язовому введенні, флебіт і тромбофлебіт – при внутрішньовенному введенні. Ці реакції поліміксина В можна уникнути, признаючи його в концентраціях не вище 1-2%. Алергічні реакції обумовлені вивільненням гістаміну і серотоніну: кропив'янка, висип, бронхоспазм, гіпотонія, колапс.

Протигрибкові засоби

У зв'язку з тенденцією до зростання грибкових захворювань (як поверхневих, так і важких вісцеральних мікозів, асоційованих з ВІЛ-інфекцією, онкогематологічними захворюваннями), розвитком стійкості збудників до наявних лікарських засобів, виявленням видів грибів, що раніше вважалися непатогенними (в даний час потенційними збудниками мікозів вважаються близько 400 видів грибів), зросла потреба в ефективних протигрибкових засобах. Протигрибкові засоби (антимікотики) – лікарські засоби, що володіють фунгіцидною або фунгістатичною дією і застосовуються для профілактики і лікування мікозів. До числа протигрибкових відносять антибіотики полієнової групи (амфотерицин В, натаміцин, ністатин, леворин) і гризеофульвін. За вибіркової дії на мікроскопічні гриби вони істотно відрізняються один від одного. До амфотерицину чутливі багато збудників глибоких і системних мікозів, а також патогенні дріжджоподібні гриби. До гризеофульвіну чутливі в основному різні види грибів-дерматофітів (збудники епідермофітії, трихофітії, мікроспорін та ін.). Натаміцин, ністатин і леворин характеризуються вузьким спектром протигрибкової активності – до них чутливі в основному дріжджоподібні гриби роду *Candida*.

Полієнові антибіотики діють на мікроскопічні гриби фунгіцидно. Гідрофобно зв'язуючись з ергостерином цитоплазматичної мембрани клітини гриба, вони підвищують її проникність, що приводить до втрати клітиною деяких іонів і низькомолекулярних речовин, зміни осмотичного тиску в цитоплазмі, порушення процесів метаболізму і загибелі гриба. На клітини, цитоплазматичні мембрани яких містять переважно холестерин, полієнові антибіотики мають значно менш виражений токсичний вплив. Ністатин, леворин і натаміцин застосовують і місцево, і всередину при кандидозі, в т.ч. кандидозі шкіри, слизової оболонки шлунково-

кишкового тракту, генітальному кандидозі. Амфотерицин В використовується переважно для лікування важких системних мікозів і є поки єдиним полієновим антибіотиком для внутрішньовенного введення.

Всі полієни практично не всмоктуються зі шлунково-кишкового тракту при прийомі всередину, та з поверхні неушкодженої шкіри і слизових оболонок при місцевому застосуванні.

Можливі побічні дії протигрибкових антибіотиків: порушення з боку шлунково-кишкового тракту, нефротоксичність, гепатотоксичність, зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитопенія, гіпокаліємія, неврологічні симптоми. Протипоказання: виражені порушення функції печінки і нирок. Спільними побічними ефектами системними полієнів при прийомі всередину є: нудота, блювання, діарея, біль в животі, а також алергічні реакції, при місцевому використанні – роздратування і відчуття печіння шкіри.

Ліпосомальний амфотерицин В – сучасна лікарська форма амфотерицину В, інкапсульованого в ліпосоми (везикули, що формуються при диспергуванні у воді фосфоліпідів), відрізняється кращою переносимістю. Небажані реакції (анемія, лихоманка, озноб, гіпотензія), порівняно зі стандартним препаратом, виникають рідше.

Грізофульвін – одне з перших протигрибкових засобів природного походження – антибіотик, що продукується цвілевими грибами *Penicillium (griseofulvum)*. Грізофульвін має вузький спектр активності – ефективний тільки відносно дерматоміцетів. Застосовується всередину при лікуванні важких форм дерматомікозів, які погано піддаються лікуванню зовнішніми протигрибковими засобами.

Побічні дії грізофульвіну: травна система: диспепсія; центральна нервова система: головний біль, запаморочення, дезорієнтація; система кровотворення: лейкопенія, рідко лейкоцитоз, еозинофілія.

При застосуванні грізофульвіну необхідно контролювати морфологічний склад крові 1 раз в 10-15 днів.

При виникненні алергічних реакцій слід призначити протиалергічну терапію. При посиленні вираженості проявів алергічних реакцій препарат слід відмінити на 3-4 дні. Після зникнення проявів препарат слід призначити знову, починаючи з 1/2 таб. на добу і поступово, протягом 3-4 днів, підвищуючи її до терапев-

тичної. Грізеофульвін протипоказаний до застосування при вагітності та в період лактації. Пацієнтам, які приймають грізеофульвін, слід утримуватися від занять потенційно небезпечними видами діяльності, що вимагають підвищеної уваги і швидкості психомоторних реакцій.

Протипухлинні антибіотики

Препарати цієї групи різні як за хімічною будовою, так і за механізмом протипухлинної дії. На відміну від протимікробних антибіотиків, їм властива висока токсичність для людини. Щорічно в клінічній практиці впроваджуються нові протипухлинні антибіотики, які дозволяють розширити спектр їх застосування. Протипухлинну дію більшості антибіотиків зумовлено головним чином їх здатністю утворювати комплекси з ДНК, що призводить до придушення її інформаційної (матричної) функції, тобто до порушення синтезу РНК.

Антрациклінові протипухлинні антибіотики застосовують при багатьох злоякісних новоутвореннях – різних гематологічних видах раку, саркомах м'яких тканин, карциномах та інших солідних пухлинах. Механізм цитотоксичної дії антрациклінових антибіотиків пов'язаний, головним чином, з інгібуванням синтезу нуклеїнових кислот, порушенням вторинної спіралізації ДНК за рахунок взаємодії з топоізомеразою II, а також зв'язуванням з ліпідами клітинних мембран, що супроводжується зміною транспорту іонів і клітинних функцій. Такий механізм зумовлює високу антимітотичну активність при низькій вибірковості дії. Антрациклінові антибіотики надають також імунодепресивну (міелосупресивну) і антибактеріальну дію, проте в якості антимікробних засобів не застосовуються.

Крім терапевтичної дії всі протипухлинні антрациклінові антибіотики викликають ряд побічних ефектів, обумовлених низькою вибірковістю дії. Головним із цих ефектів є *потенційно необоротна кумулятивна дозозалежна кардіотоксичність*, яка імовірно обумовлена вільнорадикальним пошкодженням клітинних мембран міокарда. Антрациклінові антибіотики володіють також ембріотоксичними, мутагенними і тератогенними властивостями. Застосування їх в комбінації з іншими протипухлинними засобами дозволяє зменшити дози і знизити частоту і вираженість токсичних ефектів.

До антрациклінових антибіотиків відносяться рубоміцін, адріаміцін, карміноміцін та брунеоміцін.

Рубоміцін (рубідоміцін, дауноміцин) – антибіотик, виділений

з культури одного з видів променевого гриба. **Побічні дії обумовлені кардіотоксичними і мієлодепресивними властивостями.**

Адріаміцин (адріабластин) – за хімічною структурою відрізняється від рубоміцину гідроксильною групою замість водню в одного з вуглецевих атомів. Накопичується в серці та легенях. **Основні побічні дії – кумулятивна кардіотоксичність («лікарський міокардит»), пригнічення гемопоезу, ураження шлунково-кишкового тракту, шкіри, порушення функції печінки.**

Карміноміцин. Механізм дії аналогічний рубоміцину. **Головна токсична дія – пригнічення гемопоезу.** Може викликати нудоту, блювоту, рідше – флебіт, алопецію. Кардіотоксичний ефект виражений слабше. Зміни на ЕКГ (у 19% пацієнтів) транзиторні.

Брунеоміцин призначають хворим лімфогранульоматозом, ретикулосаркомою, лімфосаркомою, хронічним лімфолейкозом. Пригнічує синтез і викликає руйнування ДНК. **Володіє здатністю пригнічувати функцію не тільки кісткового мозку, але і лімфоїдної тканини.** З боку системи кровотворення: тромбоцитопенія, лейкопенія, анемія. З боку серцево-судинної системи: кардіоміопатія, серцева недостатність, аритмії. З боку травної системи: стоматит, езофагіт, біль у животі, нудота, блювота, діарея. З боку репродуктивної системи: азооспермія, аменорея. Алергічні реакції: кропив'янка, підвищення температури тіла, анафілактичні реакції. Інші: алопеція, гіперурикемія, нефропатія. Місцеві реакції: при введенні в вени малого діаметру або при повторному введенні в одну і ту ж вену – склерозування судини; при екстравазації – некроз тканин.

Доксорубіцин крім інтеркаліруючої дії також порушує метаболізм заліза, яке є кофактором рибунулкеотідредуктази, тим самим порушуючи нормальний розподіл клітини. Широко застосовується в усіх видах антипухлинної терапії. Кардіоміопатія, болі в ділянці серця, порушення серцевого ритму, серцева недостатність, зниження артеріального тиску, флебіти як прояви побічної дії.

Блеоміцин являє собою суміш різних глікопептидів, що продукуються *Streptomyces verticillus*. Він також пригнічує синтез нуклеїнових кислот (головним чином ДНК) й білка, індукуючи фрагментацію ДНК з подальшим утворенням вільних радикалів. Більш активний на ранніх стадіях пухлинного процесу, відносно мало пригнічує кістквомозкове кровотворення, не має істотної імуносупресивної дії. Особливістю фармакодинаміки блеоміцину гідрохлориду є його виражена органотропність відносно легеневої

тканини, він не впливає на кровотворення. Застосовують блеомицин головним чином при комбінованому лікуванні тестикулярних видів раку, карцином, і лімфом. Так само як і інші протипухлинні антибіотики, блеомицин викликає ряд **побічних ефектів, найбільш важкими з яких є анафілактичний шок, респіраторна токсичність і лихоманка, випадання волосся, алергічний висип на шкірі.**

Дактіномицин, як і антрациклінові антибіотики, вбудовується між парами азотистих основ, утворюючи стійкий комплекс з ДНК, і порушує ДНК-залежний синтез РНК. Застосовують його в поєднанні з хірургічним втручанням, променевою терапією та / або в комбінації з вінкристином, циклофосфамідом і метотрексатом при лікуванні пухлини Вільямса, рабдоміосаркоми, хоріокарциноми та деяких інших видів пухлин. **Основний дозозалежний токсичний ефект дактіномицину – пригнічення функції кісткового мозку, аж до розвитку апластичної анемії.**

Мітоміцин, на відміну від інших протипухлинних антибіотиків, проявляє властивості алкілюючого агента, викликаючи вибіркоче інгібування синтезу ДНК, а у високих концентраціях і супресію клітинної РНК і синтезу білка. Застосовують його як допоміжний засіб при променевої терапії та у комбінації з іншими протипухлинними засобами (в т.ч. і протипухлинними антибіотиками) при лікуванні дисемінованих аденокарцином різної локалізації, хронічного лімфо- і мієлолейкозу. **Основним побічним ефектом мітоміцину є важка мієлосупресія з відносно пізньою токсичною дією на всі три паростки кісткового мозку.**

ПОБІЧНІ ДІЇ АНТИАРИТМІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Аритмії виникають внаслідок порушення функції автоматизму, провідності або збудженості.

Основні причини аритмій

1. Патологічні стани серцево-судинної системи, що призводять до структурних і метаболічних змін міокарда і розладів регуляції серцевої діяльності (найчастіше ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, ревматичні вади серця).
2. Некардіальна патологія, яка сприяє порушенню метаболізму і регуляції діяльності серця (порушення нервово-рефлекторної, гуморальної, ендокринної функції, електролітного

обміну, кислотно-лужної рівноваги:

- захворювання шлунково-кишкового тракту (діафрагмальні грижі, шлунково-кишкові кровотечі);
- ендокринні захворювання (тиреотоксикоз);
- ураження центральної нервової системи;
- інтоксикації;

3. Фізичні і хімічні впливи, які викликають порушення регуляції серцевої діяльності:

- аритмічна дія ліків;
- гіпоксія;
- гіпо- і гіпертензія;
- механічні впливи (травми, вібрації);
- іонізуючі випромінення, КВЧ-поля.

4. Підвищена чутливість до кофеїну, нікотину, алкоголю.

Клінічна класифікація антиаритмічних препаратів (за М.С.Кушаковським, 1987 р.), яка враховує їх переважну ефективність при тих або інших аритміях залежно від тонічної характеристики:

1. Засоби переважно ефективні при надшлуночкових аритміях (верапаміл, бета-адреноблокатори, серцеві глікозиди).

2. Засоби переважно ефективні при шлуночкових тахіаритміях (лідокаїн, тримекаїн, орнід, флекаїнід, ритмілен, фенотіїн).

3. Засоби приблизно однаковою мірою ефективні при надшлуночкових і шлуночкових тахіаритміях (хінідин, новокаїнамід, етmozин, етацізин, препарати калію, аміодарон).

4. Засоби, які блокують додаткові передсердно-шлуночкові шляхи або подовжують їх період рефрактерності (при синдромі Вольфа-Паркінсона – Уайта (аймалін, ритмілен, аміодарон, пропafenон).

Головною фармакологічною особливістю майже всіх антиаритмічних препаратів є відсутність високої селективності дії на механізми, що відповідають за ритм міокарда. Більшість антиаритмічних препаратів впливають не тільки на ритм міокарда, але й на інші органи. Крім того, всі антиаритмічні препарати є високоактивними фармакологічними речовинами. Зважаючи на зазначене вище, терапевтична дія антиаритмічних препаратів супроводжується великою кількістю побічних ефектів.

Типові побічні дії антиаритмічних препаратів

Більшість побічних дій антиаритмічних препаратів пов'язана з їх пригнічуючою або збуджуючою дією на центральну нервову систему. Нейротоксичність виявляють хінідин, новокаїнамід, фе-

нітоїн, соталол, лідокаїн, пропафенон, пропранолол, метопролол, надолол, аміодарон, верапаміл. Деякі з них можуть викликати сплутаність свідомості (фенітаїн, пропафенон), безсоння (новокаїн амід, морацизин, дизопірамід, пропафенон, пропранолол, аміодарон), жакхливн сновидіння (пропафенон, метопролол, соталол, надолол, аміодарон). Судомн викликають хінідин, новокаїнамід, лідокаїн, пропафенон, метопролол, соталол, верапаміл, ацебуталол; дихальну недостатність – хінідин, новокаїнамід, праймалін, морацизин, дизопірамід, лідокаїн, фенітоїн, пропафенон, ацебуталол, верапаміл, добутамін.

Протиаритмічні препарати, змінюючи автоматизм і провідність міокарда можуть збільшувати серцеву недостатність у хворого:

- посилюють симптоми серцевої недостатності (хінідин, фенітоїн, пропафенон, пропранолол, метопролол, соталол, надолол, аміодарон, верапаміл);
- викликають кардіодепресивний стан (хінідин, новокаїнамід, морацизин, дизопірамід, соталол, аміодарон);
- порушують провідність міокарда (новокаїнамід, калію і магнію аспаргінат);
- збільшують збудження міокарда (хінідин, морацизин, атропіну сульфат, ізопреналін, добутамін);
- посилюють екстрасистолію (добутамін, калію і магнію аспаргінат);
- викликають тахікардію (пропафенон, метопролол, аміодарол) та брадикардію (лідокаїн, фенітоїн, пропафенон, пропранолол, метопролол, соталол, надолол, аміодарон, верапаміл).

Небажані ефекти антиаритмічних засобів спостерігаються з боку судин:

- зниження артеріального тиску викликають хінідин, новокаїнамід, морацизин, дизопірамід, праймалін, лідокаїн, фенітоїн, пропафенон, пропранолол, метопролол, соталол, ацебуталол, аміодарон, верапаміл, добутамін, а такі препарати, як новокаїнамід і верапаміл (особливо при швидкому введенні), можуть призвести до колапсу;
- підвищення артеріального тиску викликають дизопірамід, добутамін,
- спазм периферичних судин (пропранолол, соталол).

Деякі протиаритмічні препарати мають місцево-подразнюючий ефект (хінідин, морацизин, калію і магнію аспаргінат), тому й викликають біль у місці введення (морацизин).

Протиаритмічні препарати викликають диспепсію (хінідин,

новокаїнамід, морацизин, дизопірамід, праймалін, фенітоїн, пропафенон, пропранолол, соталол, етацизин, надолол, атропіну сульфат, ізопреналін).

По-різному проявляється побічна дія антиаритмічних препаратів на моторику кишечника: морацизин, ацебуталол викликають діарею, а праймалін, пропафенон, пропранолол, метопролол, соталол, ацебуталол, аміодарон, верапаміл, атропіну сульфат – закрепи.

Рідкісні побічні дії протиаритмічних препаратів

“Хінідиновий шок” (асистолія і тяжкі порушення шлуночків) викликає хінідин.

Іноді спостерігається нефротоксичність (дизопірамід), гастро-токсичність (пропафенон), фотосенсибілізація (дизопірамід, аміодарон), атаксію (фенітоїн, аміодарон), ністагм (фенітоїн), диплопію (хінідин, праймалін), гіпоглікемію (соталол). Механізм неочікуваних побічних ефектів антиаритмічних препаратів пов’язаний з альфа-адренолітичною (гіпотензія) або холінолітичною (порушення зору, диспепсія, сухість у роті, тахікардія) діями.

Брадикардія, гіпотензія, серцева недостатність – результат пригнічуючого впливу на автоматизм синоаортального вузла і атріовентрикулярної провідності, скорочення і провідність міокарда (верапаміл).

Тахікардія і збільшення збудженості міокарда – результат рефлекторної адренергічної дії у відповідь на зниження артеріального тиску.

Токсичність аміодарону пов’язана з утворенням диметиламіодарону, який має цитотоксичну та імунотоксичну дії. Токсичність дифенілу зумовлена збільшенням активності ферментів печінки і прискоренням інактивації фолієвої кислоти, вітаміну D.

Лікувальна безпечність антиаритмічних ліків – це не відмова від їх приймання, а раціональне призначення лікарями антиаритмічних препаратів, зниження кількості необґрунтованих призначень цих ліків, дотримання хворими раціональних умов їх приймання. Лікар, призначивши антиаритмічні препарати хворим, повинен пам’ятати про умови, що сприяють і попереджують побічну дію цих ліків.

Фактори, що сприяють побічній дії антиаритмічних препаратів.

При внутрішньовенному введенні новокаїнаміду і аміодарону можливий колапс.

Токсичність препаратів калію збільшується при недостатності надниркових залоз і нирок, при порушенні передсердно-шлуночкової провідності. Елімінація хінідину уповільнюється при гіпоальбумінемії, гепатиті, при нирковій і серцевій недостатності, при прийманні разом з циметидином, метилдолом.

Збільшується ризик аритмогенної дії морацизину при прийманні разом з інгібіторами MAO (ацебутолол).

Збільшується ризик побічної дії фенітоїну з боку з'єднувальної тканини у дітей у період росту, а також при прийманні його з ліками, що пригнічують ЦНС

(депресія) з парацетамолом (гепатотоксичність), з протигрибковими препаратами, антигістамінними препаратами, хлорамфеніколом, антигістамінами, ізоніазідом, омепразолом, естрогенами, сульфаніламидами, толбутамідом.

Виникає ризик розвитку різкої брадикардії і гіпотензії при поєднанні верапамілу з дилтіаземом, інгаляційними наркозними препаратами, гіпотензивними препаратами, з іншими протиаритмічними препаратами (погіршення скорочення та провідності міокарда), з гіпоглікемічними препаратами (розвиток гіпоглікемії).

При поєднанні калію і магнію аспаргінату з калійзберігаючими діуретиками та інгібіторами АПФ збільшується ризик розвитку гіперкаліємії.

Необхідно обережно застосовувати новокаїнамід при інфаркті міокарда (у зв'язку зі зниженням артеріального тиску і скороченням міокарда).

Виникає загроза зупинення серця при одночасному введенні метопрололу, соталолу і в/в введені верапамілу, а також соталолу з дилтіаземом.

Виникає ризик розвитку гіпотонії, брадикардії, AV блокади при одночасному застосуванні метопрололу з блокаторами кальцієвих каналів серцевими глікозидами, резерпіном, клонідином, нітратами.

Аритмогенна дія соталолу посилюється при цукровому діабеті, феохромоцитомі, псоріазі, порушеннях функції нирок і печінки, у людей похилого віку, а також при алергії.

Ризик гіпотонії виникає при одночасному прийомі соталолу з ніфедипіном, антидепресантами, барбітуратами, з іншими гіпотензивними препаратами, а ризик різкої артеріальної гіпертензії – при одночасному прийомі соталолу з норадреналіном та інгібітором MAO.

Ризик різкої брадикардії, уповільнення провідності міокарда виникає при одночасному прийомі соталолу з резерпіном, клоні-

дином, альфа-метилдопою, гуанфацином, серцевими глікозидами.

Ризик пригнічення функції міокарда й розвитку гіпотонії виникає при застосуванні засобів для наркозу на тлі метопрололу та соталолу.

Ізопреналін необхідно призначати з обережністю хворим із тиреотоксикозом.

Добутамін не можна змішувати з іншими ліками й приймати при гіпертрофічному субаортальному стенозі.

За наявності гіповолемії її необхідно компенсувати до початку введення добутаміну. Останній необхідно вводити під контролем ЧСС, АТ, ЕКГ, величини діурезу, тиску в шлуночках, легеневій гіпертензії, температури і психічного стану.

При одночасному введенні добутаміну з нітрогліцерином, серцевими глікозидами зростає ризик розвитку аритмії, а з бета-адреноблокаторами – гіпертензії.

Ризик побічної дії зростає при поєднанні ацебутололу з аміодароном, верапамілом, хінідином, галогенемісними засобами для наркозу, інсуліном, сульфаніламидами, гідроокислом алюмінію, індометацином, нейролептиками.

При одночасному застосуванні атропіну сульфату і нітратів зростає небезпека підвищення внутрішньочного тиску, а з новокаїнамідом – холінолітичної дії.

Заходи для попередження побічної дії

Профілактика “хінідинового шоку” – реєстрація електрокардіограми перед кожним прийомом, одночасне призначення ефедрину по 0,0126 г на кожні 0,2 г хінідину. Добова доза хінідину (для дорослих) не повинна перевищувати 4г. Різка брадикардія, наростання серцевої недостатності потребують відміни препарату.

Для профілактики тромбоемболічних ускладнень разом з хінідином необхідно призначати антикоагулянти.

Небажано поєднувати хінідин з клофеліном і резерпіном (виражена брадикардія), з міорелаксантами (пригнічення дихання).

Швидкість введення новокаїнаміду не повинна перевищувати 50 мг за хв. При цьому потрібно стежити за електрокардіограмою, пульсом, артеріальним тиском.

При кардіогенному шоці та серцевій недостатності дозу новокаїнаміду зменшують на ½.

Неприпустимим є одночасне застосування інгібіторів MAO і морацизину (перерва 2 тижні). Не можна припускати потрап-

ляння морацизину на шкіру та слизові оболонки.

Хінідин і морацизин необхідно обережно поєднувати з іншими протиаритмічними препаратами. Перед застосуванням хінідину слід здійснювати корекцію симптомів серцевої недостатності та гіпокаліємії.

Через підвищену токсичність слід обережно поєднувати лідокаїн з бета-адреноблокаторами, з іншими антиаритмічними препаратами, снодійними, седативними, наркозними засобами, циметидином.

Слід обережно приймати ацебуталол особам з порушеною функцією нирок, печінки, цукровим діабетом, хворобою Рейно, облітеруючим ендартеріттом, феохромоцитомою, у хворих з нирковою недостатністю є обов'язковою корекція режиму дозування (соталол, ацебуталол).

Надолол призначають хворим з феохромоцитомою тільки після лікування альфа-адреноблокаторами. За кілька днів до операції під загальним наркозом надолол необхідно відмінити.

З обережністю слід приймати надолол одночасно з тривалим прийомом психотропних засобів (особливо з інгібіторами MAO).

Аміодарон внутрішньовенно вводять повільно через небезпеку виникнення важкої гіпотензії. Цей препарат не можна застосовувати хворим з тяжкою дихальною недостатністю і обережно – з серцевою недостатністю.

Необхідно уникати одночасного в/в введення верапамілу з бета-адреноблокаторами, антиаритмічними, інгаляційними, наркозними препаратами (ризик брадикардії, гіпотензії, серцевої недостатності).

У 25 хворих антиаритмічні препарати змінюють комплекс QRS, а новокаїнамід іноді викликає блокаду ніжок пучка Гіса.

Верапаміл рекомендується застосовувати в геріатричній практиці.

При підвищенні температури тіла (перш за все), наявності свербіжу, жовтих склер, світлого калу і темної сечі необхідно припинити прийом праймаліну.

Усі зазначені раціональні умови застосування антиаритмічних препаратів лікар і провізор повинні індивідуально реалізувати залежно від препарату і характеру захворювань.

ПОБІЧНІ ДІЇ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРІВ

Бета-адреноблокатори поділяють на кардіоселективні, які діють здебільшого на серцеві бета-1-рецептори (без внутрішньої

симпатоміметичної активності (атенолол, метопролол, бетаксол) з внутрішньою кардіоселективною активністю (талінолол, ацебутолол) і некардіоселективні, які реагують як з бета-1, так і з бета-2 рецепторами, що знаходяться в бронхах і периферичних артеріях ((без ВСА (пропранолол, тимолол) і з ВСА (окспренолол, піндолол)). Препаратам з такими властивостями притаманні незначна кардіодепресія (сповільнюють частоту серцевих скорочень, знижують атріовентрикулярну провідність) і менший негативний вплив на ліпідний та вуглеводний обміни (підвищення тригліцеридів, зниження ЛПВГ, гіпоглікемія), не мають симптоматики відвикання.

Основні покази для застосування бета-адреноблокаторів: ішемічна хвороба серця (стабільна та нестабільна стенокардія), артеріальна гіпертензія, поєднання ішемічна хвороба серця з артеріальною гіпертензією, тахікардії, тахіаритмії.

Побічні дії з боку серцево-судинної системи: поява симптомів серцевої недостатності, порушення атріовентрикулярної провідності, брадикардія, виражене зниження артеріального тиску, серцебиття.

Побічні дії з боку центральної нервової системи: головокружіння, порушення сну, зниження здатності концентрувати увагу, сонливість, депресія, галюцинації, в'язість, відчуття втомлюваності, головний біль, слабкість, безсоння, нічні кошмари, тривога, сплутаність свідомості або короткочасна втрата пам'яті, послаблення реакційної здатності, парестезії в кінцівках (у хворих з переміжною кульгавістю і синдромом Рейно), м'язова слабкість, судоми.

Побічні дії з боку шлунково-кишкового тракту: сухість в роті, нудота, пронос, біль в животі, закрепи.

Побічні дії з боку дихальної системи: апное, бронхоспазм.

Гематологічні реакції: тромбоцитопенічна пурпура, анемія (апластична), тромбоз.

Побічні дії з боку ендокринної системи: гінекомастія, зниження потенції, зниження лібідо, гіперглікемія (у хворих з інсулінозалежним цукровим діабетом), гіпоглікемія (у хворих, які отримують інсулін), гіпотериодний стан.

Метаболічні реакції: гіперліпідемія.

Шкірні реакції: кропив'янка, дерматити, свербіж, фоточутливість, збільшене потовиділення, гіперемія шкіри, загострення перебігу псоріазу.

Органи чуття: порушення зору, зменшення секреції слізної рідини, сухість і болісність очей, кон'юнктивіт, васкуліт, біль в

гудній клітині.

Вплив на плід: внутрішньоутробна затримка росту, гіпоглікемія, брадикардія.

Лабораторні показники: агранулоцитоз, лейкопенія, зміни активності печінкових ферментів, рівня білірубіна.

Інші симптоми: синдром відміни (посилення приступів стенокардії, підвищення артеріального тиску), зворотня алопеція, біль у спині, артралгія.

Частота побічних реакцій збільшується зі збільшенням дози препарату.

Передозировка: симптоми: брадикардія, АВ-блокада II і III ступеню, виражене зниження артеріального тиску, наростання симптомів серцевої недостатності, бронхоспазм, гіпоглікемія, головокружіння, непритомність, аритмія, шлуночкові екстрасистоли, ціаноз нігтів пальців рук або долоней, судоми.

Лікування передозування бета-адреноблокаторів: промивання шлунку і призначення адсорбуючих засобів. При виникненні бронхоспазму показано інгаляційне або внутрішньовенне введення бета-адреноміметика сальбутамола. При порушенні АВ-провідності, брадикардії- внутрішньовенне введення 1-2 мл атропіну або постановка тимчасового кардіостимулятора. При шлуночкової екстрасистолії – лідокаїн. При серцевій недостатності: серцеві глікозиди, діуретики, глюкагон, при судомях – внутрішньовенне введення діазепаму. Можливе застосування діалізу.

Механізм дії аміодарону (кордаорону). Фармакологічна дія аміодарону проявляється у трьох основних аспектах: адренергічний ефект – препарат блокує альфа- і бета-адренорецептори; антиаритмічний ефект – блокує переважно калієві і в меншій степені – натрієві й кальцієві канали мембран кардіоміоцитів; збільшує тривалість потенціалу дії й ефективності рефрактерного періоду, зменшує автоматизм синусового вузла, сповільнює атріовентрикулярне проведення і зменшує частоту серцевих скорочень. Аміодарон проявляє кардіопротекторний ефект на моделях ішемії тварин і може редуциувати зону некрозу після інфаркту міокарда. Антиангінальний ефект проявляється у пацієнтів з порушеннями коронарного кровообігу.

Покази до застосування аміодарону

1. Для лікування й профілактики порушень ритму: шлуночкова й надшлуночкова тахікардія, передсердна й шлуночкова екстрасистолія, синусова тахікардія.
2. Для попередження повторної фібриляції шлуночків.

3. В період реабілітації після інфаркта міокарда, якщо в анамнезі є вказівка на раніше зареєстровані епізоди аритмії.

Побічні дії аміодарону

1. Можливе виникнення брадикардії (в цьому випадку лікування повинно бути припинено), посилення існуючих аритмій і поява нових порушень ритму; двобічні дифузні інтерстиціальні зміни легень; розвиток фіброзу легень.

2. Аміодарон зменшує показники вентиляційної функції легень. В таких випадках дозу препарату необхідно знизити або лікування зупинити, а при необхідності – застосувати лікування кортикостероїдами. Можлива поява ознак гіпо- або гіпертиреозидизму. Їх корекція полягає в призначенні замісної тиреоїдної терапії і зниженні дози або відміні препарату.

3. Можлива поява анорексії, нудоти, блювоти, а також пригуплення або втрата смакових відчуттів, біль в абдомінальній ділянці, метеоризм і діарея, симптоматичні порушення функції печінки. Рідше можливі неврит зорового нерва, мікрівідшарування сітківки, фоточутливість і пігментація, порушення сну, головний біль, слабкість, головокружіння, депресії, екстрапірамідальні прояви, тремор, атаксія. Вагітність і годування грудьми: аміодарон переходить в плаценту і грудне молоко, тому його призначають тільки за життєвими показами.

ПОБІЧНІ ДІЇ СЕЧОГІННИХ ПРЕПАРАТІВ

Групи сечогінних препаратів

1. **Речовини, що діють на рівні клітин ниркових каналців.** Речовини, які порушують транспорт іонів через апікальну мембрану. Спіронолактон (верошпірон, альдактон). Дія препарату обумовлена припиненням дії альдостерону на рівні хроматину клітин ниркових каналців, тобто порушенням синтезу білку, який переносить Na через апікальну мембрану всередину клітини.

2. **Речовини, які порушують транспорт іонів через базальну мембрану.** Діакарб (фонурит, діамокс). Є інгібітором карбоангідрази. В нормі в присутності цього ферменту з вуглекислого газу і води утворюється вугільна кислота, яка дисоціюється на іони водню і іони HCO₃. Ця реакція, яка відбувається в клітинах ниркових каналців, направлена на виділення із орга-

нізму іонів Н і надходження в кров гідрокарбоната, необхідний для підтримки кислотноосновного лужного стану. Іони Н переходять через апікальну мембрану в первинну сечу в обмін на іони Na, які надходять всередину клітини. При введенні в організм інгібіторів карбоангідрози ці процеси порушуються, менше утворюється іонів Н. У результаті чого їх менше виділяється з клітин ниркових каналців в сечу через апікальну мембрану в обмін на Na. В результаті цього Na у великих кількостях виводиться з сечею, захоплюючи за собою воду.

Дихлотіазид (гіпотіазид, нефрикс, уродіазин). Є блокаторм карбоангідрози також. Окрім впливу на фермент карбоангідразу може пригнічувати активність Na, K, АТФази.

Фуросемід (лазикс, фурантал), етакринова кислота, урегіт, отакрил.

3. **Осмотичні діуретики.** Маніт (осмосал, манітол, осмітрол). На активний транспорт Na безпосереднього впливу не має. Механізм дії пов'язаний з високою осмотичною активністю. Профільтрувавшись в клубочках, маніт разом із безбілковим фільтратом поступає в проксимальні звивисті каналці, де реабсорбується більше 80% рідкої частини фільтрату і велика кількість різних інградієнтів. У зв'язку з наявністю у фільтраті осмотичноактивних речовин реабсорбція води з Na порушується, оскільки вода у просвіті каналців утримується осмотичноактивною речовиною.

Порушення водного балансу

Дегідратація. Внаслідок посилення екскреції Na і внутрішньосудинної рідини, сечогінні засоби, особливо часто петльові (фуросемід, етакринова кислота, буметанід, торасемід) і тіазидові (гідрохлортіазид), можуть викликати позаклітинну дегідратацію. Клінічно даний ефект проявляється у вигляді ортостатичної гіпотензії, тахікардії, особливо вночі і вранці. Рідше зустрічається загальна дегідратація, при якій знижується тургор шкіри, відзначається виражена сухість у роті. Особливо несприятливою загальною дегідратація впливає на хворих з недостатністю кровообігу, цирозом печінки, тяжкими захворюваннями нирок, на стан хворих похилого віку. Для корекції необхідно відмінити діуретики, підвищити кількість вживаної води і кухонної солі.

Гіпергідратація. Менш типовий побічний ефект. Вона є можливою при використанні осмотичних діуретиків (особливо манітолу), що викликають перехід рідини з інтерстицію в судини. Можливим є розвиток набряку легень, особливо при супутньому

порушенні видільної функції нирок. Засоби допомоги включають зниження кількості води і солі в раціоні, призначення петльового або тіазидного діуретика.

Порушення електролітного балансу

Гіпокаліємія (зменшення рівня К в сироватці крові нижче 3,5 ммоль/л). Цей побічний ефект є найбільш типовим при використанні тіазидних і тіазидоподібних діуретиків (гідрохлортіазид, циклометіазид, хлорталідон, клопамід, меншою мірою – індапамід). Трохи рідше гіпокаліємія спостерігається у пацієнтів, які отримують інгібітори карбоангідрази (ацетазоламід) або препарати петльової дії. Частота її розвитку, за даними різних авторів, перебуває у межах 5-50%, а при лікуванні гідрохлортіазидом – 50-100%.

Найчастіше гіпокаліємія виникає у жінок і хворих похилого віку. Її розвиток полегшується при гіперальдостеронізмі (нефротичний синдром, серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, цироз печінки), при одночасному призначенні двох діуретиків, салуретиків із глюкокортикостероїдними препаратами, що сприяють втраті К, при малому вмісті К у харчовому раціоні.

Гіпокаліємія є небезпечною, перш за все, у зв'язку з серцевими аритміями (тахікардія, екстрасистоля), особливо при рівні К менше 3 ммоль/л. Вона підсилює токсичність серцевих глікозидів, що потребує ретельнішого контролю за вмістом К в крові. Крім того, гіпокаліємія сприяє порушенню білкового балансу організму.

Корекція гіпокаліємії полягає, перш за все, у призначенні препаратів калію (панангін, аспаркам), а також калійутримуючих замінників кухонної солі, наприклад, саносола. Можливим є використання калійзберігаючих діуретиків. Заслугове на увагу призначення комбінованих препаратів (тріампур і тріамтерен), що знижують ризик розвитку гіпокаліємії.

Гіперкаліємія (рівень К в сироватці крові перевищує 5,5 ммоль/л) може розвиватися при лікуванні калійзберігаючими діуретиками (спіронолактоном, тріамтереном, амilorидом). Гіперкаліємія реєструється у 9-10% хворих, які вживають вказані препарати, особливо у пацієнтів похилого віку, які страждають на захворювання нирок із погіршенням їх видільної функції, а також на цукровий діабет. Полегшує розвиток гіперкаліємії одночасне вживання калійзберігаючих діуретиків та солей К, в тому числі замінників кухонної солі саносола та аналогічних препаратів, вживання великої кількості багатих на К фруктових соків.

Калійзберігаючі діуретики не можна застосовувати з інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту, блокаторами рецепторів до ангіотензину II, оскільки ці препарати самі здатні підвищувати рівень К в крові.

Засобами допомоги при гіперкаліємії є виключення харчових продуктів, які містять багато К, призначення петльових діуретиків, внутрішньовенне введення розчину глюконату кальцію. Для переміщення іонів К до внутрішньоклітинного простору показано використання концентрованих розчинів глюкози з інсуліном. У найбільш тяжких випадках використовують гемодіаліз.

Гіпомагніємія (концентрація Mg у сироватці крові нижче 0,7 ммоль/л). Може бути спричинена тими ж діуретичними препаратами, що і гіпокаліємія. Зниження рівня Mg у крові спостерігається приблизно у половини хворих, котрі отримують діуретичну терапію, особливо часто у хворих похилого віку і у осіб, які зловживають алкоголем. Механізм розвитку гіпомагніємії зумовлений, переважно, непрямою дією препаратів (зменшення об'єму циркулюючої крові, альдостеронізмом).

Гіпомагніємія маніфестується переважно порушеннями серцевого ритму, підвищенням токсичності серцевих глікозидів. Корекція вимагає застосування солей Mg, що містяться у згаданих вище препаратах – панангіні, аспаркамі.

Гіпонатріємія (рівень Na у сироватці крові нижче за 135 ммоль/л) у 25-35 % випадків зумовлена вживанням діуретичних препаратів. Найчастіше вона спостерігається при вживанні тіазидових діуретиків, інколи – петльових і калійзберігаючих препаратів. В основі гіпонатріємії та гіперосмотичності крові лежить, перш за все, підвищення ниркової екскреції Na, активації РААС, посилення спраги та підвищення вживання рідини, що сприяє гемодилуції. Гіпокаліємія, викликана діуретиками, також сприяє розвитку гіпонатріємії, оскільки призводить до переміщення Na із позаклітинного простору до клітин і викликає зміни реактивності осморорецепторів, завдяки чому підвищується секреція антидіуретичного гормону і підвищується реабсорбція осмотично-вільної води. Гіпонатріємія розвивається найбільш часто у хворих з недостатністю кровообігу, при швидкому усуненні масивних набряків, за умов малосольової дієти.

Клінічні прояви гіпонатріємії нечіткі. Може викликати увагу зменшення об'єму сечовиділення. Для корекції гіпонатріємії необхідно, перш за все, обмежити вживання води. Відміна діуретика і підвищення кількості кухонної солі в раціоні також дозволяють нормалізувати рівень Na, але ці заходи є небезпеч-

ними через ускладнення перебігу основного захворювання. Тому можна рекомендувати такий комплекс заходів: зменшити дозу сечогінного препарату, обмежити вживання води і призначити солі К. У випадках, коли гіпонатріємія сформувалася на тлі ниркової недостатності, слід додатково призначити препарати глюкокортикоїдів або мінералокортикоїдів.

Гіпернатріємія (рівень Na в сироватці крові перевищує 150 ммоль/л) може зрідка зустрічатися при тривалому лікуванні манітолом, коли виводиться велика кількість гіпоосмотичної сечі, переважно втрачається вода і меншою мірою – Na. Вона супроводжується позаклітинною гіпергідратацією і проявляється спрагою, тахікардією, підвищенням артеріального тиску. Крім того, можливе психомоторне збудження, судоми, в найбільш тяжких випадках – коматозний стан.

Для корекції гіпернатріємії необхідно обмежити харчове вживання солей Na, застосовувати всередину або внутрішньовенно ізотонічний розчин глюкози (за відсутності олігурії).

Гіпокальціємія (зменшення концентрації Ca в сироватці крові нижче 2 ммоль/л) особливо типова для вживання петльових діуретиків і пов'язана як з підвищенням ниркової екскреції, так і з гіпомагніємією, оскільки при ній послаблюється вплив паратгормона на нирки і кістки.

Проявляється гіпокальціємія у вигляді парестезій, гіперрефлексії, судом м'язів рук і ніг, прогресуванням карієсу зубів і катаракти, а також поперечної посмугованості нігтів, сухості шкіри і ламкості волосся (трофічні порушення). Для лікування використовують дієту, яка містить велику кількість солей кальцію (капуста, салат, молочні продукти) вітамін Д, солі кальцію, пара тиреоїдин.

Гіперкальціємія (рівень Ca в крові вище 3 ммоль/л) зустрічається нечасто. Її розвиток можуть викликати тіазидові діуретики, що знижують ниркову екскрецію Ca і посилюють вплив паратгормону на кістки. Клінічні прояви гіперкальціємії – нудота, спрага, біль у кістках, адинамія, запори, психічна загальмованість, виразки шлунка, кальцифікація м'язових тканин. Разом з цим є можливими ураження ниркових каналців із поліурією, дегідратація організму, відкладення фосфатних і оксалатних каменів, розвиток пієлонефриту. Для корекції гіперкальціємії з раціону виключають продукти, багаті на кальцій – сир, масло, молоко, яйця. Використовується введення ізотонічного розчину хлориду натрію, оскільки натрій зменшує реабсорбцію Ca в каналцях, вживаються петльові діуретики, що посилюють ниркову екскрецію Ca.

Дефіцит цинку можуть викликати переважно тіазидові діуретики, особливо у пацієнтів з вихідним низьким його рівнем в організмі, який спостерігається при цирозі печінки, цукровому діабеті. Клінічно він проявляється переважно у вигляді зниження нюху та смакової чутливості, у чоловіків є можливою еректильна дисфункція. За підозри на даний вид побічної дії доцільно визначити концентрацію цинку в крові. Для корекції є необхідним призначення препаратів, що містять цинк.

Порушення обміну фосфатів

Ці побічні ефекти діуретинів виявляються у підвищенні екскреції фосфатів із сечею та гіпофосфатемії – зниження їх концентрації у крові до рівня менше 0,7-0,8 ммоль/л. Найбільш характерна гіпофосфатемія для інгібіторів карбоангідрази (ацетазоламід). При цьому порушуються скоротливість міокарду та скелетних м'язів, можливі парестезії, тремор, біль у кістках, патологічні переломи.

Для корекції рекомендують їжу, багату на фосфати (яйця, м'ясо, бобові, молочні продукти); використовуються гліцерофосфат кальцію вітамін D, у тяжких випадках – інтраліпід, у 1 л якого міститься 16 ммоль фосфату.

Порушення обміну сечової кислоти

Гіперурікемію (рівень сечової кислоти у крові вище 0,42 ммоль/л у чоловіків та вище 0,36 ммоль/л у жінок) можуть викликати тіазидові діуретики, рідше – препарати петльової дії та інгібітори карбоангідрази. Групу ризику становлять пацієнти з артеріальною гіпертензією, з вихідно порушеним пуриновим обміном. Первинну роль у механізмі гіперурікемії відіграє, можливо, зменшення об'єму внутрішньосудинної рідини, зниження швидкості клубочкової фільтрації; на цьому тлі діуретики сприяють підвищенню проксимальної реабсорбції уратів, що уповільнює їх екскрецію. У пацієнтів з гіперурікемією є можливим розвиток нападів подагри, але частіше біль у суглобах відсутній. Крім того, гіперурікемія є фактором ризику розвитку ІХС. Тому є необхідним контроль рівня уратів у крові, особливо під час тривалої діуретичної терапії. Для корекції порушення обміну сечової кислоти, окрім дієти, рекомендується застосування гіпоурекимічного засобу, наприклад, аллопуринолу.

Порушення ліпідного обміну

Несприятливі зміни ліпідного обміну є найбільш типовими для тіазидових діуретиків, особливо під час тривалого застосування. Вони виявляються у вигляді гіперхолестеринемії, атерогенної дисліпопротеїдемії, Механізм цих порушень пов'язаний з перерозподілом холестерину між фракціями ліпопротеїдів з накопиченням його в атерогенних фракціях, підвищенням синтезу холестерину у печінці та гальмуванням катаболізму ліпідів. Ці порушення дозозалежні, частіше зустрічаються у пацієнтів похилого віку, у жінок у менопаузі та нерідко зберігаються протягом кількох місяців після відміни діуретиків. Даний побічний ефект може нівелювати терапевтичне значення тіазидових діуретиків як гіпотензивних засобів, бо означає підвищення ризику атеросклеротичного ураження судин. Тому для пацієнтів, які отримують тіазидові діуретики, є важливою гіпохолестеринемією. Для корекції гіпохолестеринемії, атерогенної дисліпопротеїдемії рекомендуються препарати солей магнію та калію, а також комбінованої гіпотензивної терапії – блокатори кальцієвих каналів, інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту.

Порушення обміну вуглеводів

Даний вид побічної дії також є найбільш типовим для тіазидових діуретиків. Не лише тривале, але й короткочасне їх застосування здатне дозозалежно викликати порушення толерантності до вуглеводів і гіперкаліємію. Тіазидові препарати безпосередньо впливають на острівцевий апарат підшлункової залози, порушуючи виділення інсуліну. Існує патогенетичний зв'язок між гіперглікемією та гіпокаліємією, оскільки іони калію стимулюють секрецію інсуліну.

Таким чином, тіазидові сечогінні препарати не варто призначати пацієнтам з цукровим діабетом, а препарати калію можуть слугувати коректорами цього побічного ефекту.

Порушення кислотно-лужного балансу

Зсуви кислотно-лужного балансу зустрічаються під час використання різноманітних сечогінних засобів. Так петльові, тіазидові, тіазидоподібні діуретики можуть викликати метаболічний (гіпохолестеринемічний) алкалоз, оскільки, нирки виводять хлориди значно більше, ніж бікарбонати. Виразність алкалозу, звичайно, невелика, клінічна маніфестація відсутня, не потребує

спеціального лікування. Але при тяжких захворюваннях серця, дихальній недостатності, нефротичному синдромі, цирозі печінки алкалоз потребує корекції, для якої застосовують хлорид амонію або хлорид калію.

Метаболічний ацидоз у типових випадках викликає ацетазоламід та дуже рідко – калійзберігаючі (спіронолактон) та осмотичні діуретики. Механізм ацидотичної дії ацетазоламідум зумовлений зменшенням проксимальної реабсорбції бікарбонату, внаслідок інгібування карбоангідрази, посиленням за цих умов синтезу аміаку. У випадку калійзберігаючих діуретиків зниження реабсорбції бікарбонату пов'язане з гіперкаліємією.

Для попередження цього виду побічної дії необхідно додержуватися режиму призначення ацетазоламідум – 1 раз на добу, для поновлення втрат бікарбонату, а корекція досягається застосуванням бікарбонату натрію. Необхідно відзначити, що ацидоз викликаний інгібіторами карбоангідрази, може призвести до розвитку остеопорозу. Зі здатністю інгібіторів викликати метаболічний ацидоз пов'язане таке протипоказання, як тяжка дихальна недостатність. Не варто тривалий час поєднувати ацетазоламід калійзберігаючими діуретиками, через ризик важкого ацидозу.

Ендокринні порушення

Ці дозозалежні види побічної дії є характерними для тривалого лікування спіронолактоном і пояснюється його структурною подібністю до стероїдних гормонів. Даний препарат у 30-50% пацієнтів-чоловіків може викликати гінекомастію, гіпертрофію передміхурової залози, зниження лібідо, еректильну дисфункцію. У жінок є можливим порушення менструального циклу, голос стає більш грубим.

Для попередження даних побічних ефектів необхідно при призначенні спіронолактону враховувати наявність відповідної фонової патології у пацієнтів. Після відміни препарату відбувається поступове відновлення порушених функцій.

Порушення видільної функції нирок, азотемія

Дана побічна дія є можливою при тривалій діуретичній терапії, головним чином сильними препаратами у великих дозах. Її розвиток полегшується при різкому обмеженні вживання кухонної солі, що сприяє активації РААС, дегідратації, гіповолемії. Компенсаторне підвищення реабсорбції іонів натрію за таких

умов супроводжується підсиленням реабсорбції сечовини, а при подальшому зниженні клубочкової фільтрації екскреція сечовини та креатеніну продовжує зменшуватися.

Для корекції даного побічного ефекту потрібно відмінити діуретики і поповнити об'єм внутрішньосудинної рідини.

Ототоксична дія

Цей вид побічної дії проявляється зниженням слуху, вестибулярними порушеннями і є характерним для петльових діуретиків, особливо для етакринової кислоти. Механізм пов'язаний з прямим уражаючим впливом діуретичних препаратів на внутрішнє вухо, порушенням іонного балансу в ендолімфі. Групу ризику становлять хворі зі зниженою видільною функцією нирок, а також вагітні жінки.

Для попередження ототоксичного ефекту небажано поєднувати петльові діуретики з аміноглікозидними антибіотиками (стрептоміцин, канаміцин, гентаміцин).

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту

Діуретики можуть викликати зниження апетиту, нудоту, блювання, запори чи (частіше) проноси, пов'язані з порушенням іонного транспорту в кишечнику. Такі побічні ефекти є найбільш типовими для етакринової кислоти. Ацетазоламід може викликати порушення секреції соляної кислоти в шлунку у зв'язку з інгібуванням карбоангідрази, причому даний ефект зберігається декілька днів після відміни діуретика.

При використанні тіазидових сечогінних препаратів є можливим розвиток гострого панкреатиту внаслідок порушень ліпідного обміну.

Алергічні реакції

Сечогінні препарати не належать до найбільш алергонезбезпечних, але ті азидові діуретики, фуросемід, ацетазоламід (рідше інші препарати) можуть викликати кропив'янку, алергічний васкуліт. Вони, звичайно, зустрічаються при підвищеній чутливості до сульфаніламідів. З урахуванням можливості перехресної алергізації, для їх профілактики необхідно брати до уваги алергологічний анамнез перед призначенням сечогінних препаратів.

ПОБІЧНІ ДІЇ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ПРЕПАРАТІВ

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) більше 100 років активно застосовують у клінічній практиці. Вони займають провідне місце у фармакотерапії багатьох ревматичних захворювань. На даний час до цієї великої групи лікарських засобів відноситься більше 70 препаратів різної хімічної структури, що володіють переважно протизапальною, анальгезуючою, жарознижуючою діями.

За даними ВООЗ понад 20% населення нашої країни регулярно приймають нестероїдні протизапальні препарати. У 70-60% пацієнтів їх висока ефективність не викликає сумнівів.

Групи НПЗП

I. Саліцилати

1) кислота ацетилсалцилова (аспірин, ацетол, ацетафен);
готові лікарські форми : “Аскофен”, “Цитрамон”, “Асфен”.

2) саліциламід (алгамон, саламід);

3) метилсаліцилат для зовнішнього примінення. Готові форми: лінімент “Сані такс”, мазь “Бом-Бенге”, лінімент “Нафтальгін”, лінімент “Капсин”, лінімент метилсаліцилату складний.

II. Похідні піразолону

1) бутадіон (артропан, буталан, артрізін), мазь бутадіонова; реперин;

2) трибузон (бенетазон).

III. Похідні фенілпропіонової, фенілоцтової, індолоцтової і антранілової кислот

1) ібупрофен (бруфен, ламі дон, мотрін);

2) диклофенак-натрій (ортофен, вольтарен);

3) напроксен (напросин);

4) індометацин (метиндол, альгометацин, індопал);

5) кислота мефенамінова (понтал, понстел);

6) хлотазол.

IV. Різні препарати, що володіють протизапальною дією

1) димексид;

2) калефлон;

3) жовч медична консервована.

Розвиток патологічних процесів в організмі людини внаслідок застосування нестероїдних протизапальних препаратів обумовлений такими механізмами дії цих препаратів:

– пригнічення синтезу простагландинів інгібуванням ци-

- клооксигеназного (ЦОГ) і метилоксигеназного шляхів обміну;
- пригнічення фагоцитозу, а також зниження продукції вільних радикалів;
 - інгібування продукції і вивільнення протеаз;
 - безпосередня дія на обмін речовин у хрящі.

Провідною ланкою механізму дії НПЗП є пригнічення синтезу простагландинів (ПГ), обумовлене зниженням активності циклооксигенази (ключового ферменту обміну арахідонової кислоти). Продукти метаболізму арахідонової кислоти – ПГ і лейкотрієни є медіаторами запалення. Виявлено залежність між співвідношенням інгібування НПЗП ЦОГ і їх побічними діями. Частота розвитку побічних реакцій при використанні різних НПЗП становить 23-63%. Профіль токсичності становить різноманітні за клінічними проявами і ступенем проявлення ураження органів і систем.

Частота виявлення побічних ефектів у відсотках утворює наступну послідовність зі зниженням: шлунково-кишковий тракт – 42%, нервова система – 15,7%, загальні – 12,7%, шкіра – 8,2%, гепатобіліарна система – 7,8%, дихальна система – 6,5%, сечовидільна система – 6,5%, серцево-судинна система – 5,6%, кровоносна система – 3,8%.

Відомо, що ПГЕ2 і ПГЕ1 виявляють проєктивну дію на слизову оболонку шлунку, що обумовлено їх здатністю знижувати синтез цитопротекторних речовин. Ерозивні зміни слизової оболонки шлунку і тонкого кишківника, а в ряді випадків пептичних виразок, перфорацій і кровотеч, які супроводжуються диспепсією, болем в епігастральній ділянці, нудотою, у 34-46% пацієнтів обумовлені зміною ЦОГ – 1. Тривалий прийом не стероїдних протизапальних препаратів викликає безсимптомні ентеропатії з наступним розвитком залізодефіцитної анемії і гіпоальбумінемії. До утворення ерозій і пептичних виразок призводить пригнічення НПЗП ПГ слизової оболонки шлунково-кишкового тракту. Високий ризик розвитку пептичної виразки виникає при тривалій терапії НПЗП, максимальний ризик помічається в першій місяць прийому препарату. Зниження ризику в подальшому мабуть пояснюється адаптаційними механізмами, завдяки яким слизова оболонка шлунку і 12-палої кишки набуває здатності протистояти пошкодуючій дії НПЗП.

ПГ також відіграють важливу роль у регуляції клубочкової фільтрації, секреції реніну і підтримують електролітний баланс. Інгібування ПГ може обумовити розвиток різних порушень функції нирок, особливо у людей із супутньою патологією нирок. Ре-

альна токсичність, обумовлена прийомом НПЗП, за частотою зі зниженням розподіляється так: підвищений рівень креатинину в сироватці крові - часто; затримка натрію і води в організмі – деякою мірою майже у всіх пацієнтів; гіперкаліємія (клично виражений набряк – більше 5%; гостра ниркова недостатність – рідко; гострий хронічний інтерстиціальний нефрит – рідко; папілярний некроз – дуже рідко.

Другим циклооксигеназним продуктом є тромбоксан А2, інгібування синтезу якого НПЗП порушує агрегацію тромбоцитів і викликає кровотечу. Зниження активності ЦОГ може потенціювати переключення метаболізму арахідонової кислоти на ліпооксигеназний шлях, обумовлюючи продукцію лейкотрієнів. Саме цим пояснюють розквиток у незначній кількості пацієнтів, які отримують НПЗП, бронхоспазму і інших реакцій гіперчутливості негайного типу.

Побічні реакції НПЗП включають такі ускладнення фармакотерапії, які вимагають постійної уваги лікаря і пацієнтів:

1. Ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту:

– симптоми ураження верхніх і нижніх відділів шлунково-кишкового тракту (>10%), клінічна симптоматика не корелює з розвитком кровотечі;

– ерозії і пептичні виразки шлунку (>10%);

– ураження тонкого і товстого кишківника (5-10%).

Дані ураження є причиною прихованої крововтрати і розвитку залізодефіцитної анемії.

2. Ототоксичність (5-10%): *саліцилати, дифлунісал*, рідко при прийомі інших НПЗП.

3. Реакції гіперчутливості (1-4%) – бронхіальна астма і кропив'янка, рідко колапс, саліцилати.

4. Шкірні прояви (5-10%).

5. Гепатотоксичність (1-4%) – помірне безсимптомне підвищення печінкових ферментів.

6. Неврологічні симптоми (1-4%) – індометацин.

7. Нефротоксичність (1-4%) – індометацин, феніпрофенон.

Найбільш серйозними ускладненнями є розвиток пептичних виразок шлунку і 12-палої кишки, перфорація, кровотеча.

В Україні в 1995-2001 р.р. в структурі побічних реакцій протиревматичних лікарських засобів реакції, викликані прийомом не стероїдних протизапальних препаратів, складають 57%.

Серед ускладнень терапії, обумовлених прийомом нестероїдних протизапальних препаратів, виділяють велику групу рідко виникаючих як серйозних так і несерйозних побічних реакцій:

1. Гострий набряк легень (саліцилати в токсичних дозах).
 2. Ідіосинкратичний пневмоніт (напроксен, ібупрофен, суліндак, фенілбутазон).
 3. Стоматит (більшість нестероїдних протизапальних препаратів).
 4. Сіалдиніт (фенілбутазон).
 5. Пропасниця (ібупрофен).
 6. Лікарський вовчок (фенілбутазон, ібупрофен).
 7. Кардит (фенілбутазон).
 8. Васкуліт (фенілбутазон, індометацин, напроксен).
 9. Кардіоваскулярні, цереброваскулярні побічні реакції (целікоксиб, рофероксиб, мелоксикам).
 10. Панкреатит (суліндак).
 11. Гострий проктит (мефенамінова кислота, ацетилсаліцилова кислота).
 12. Асептичний менінгіт (ібупрофен, рідше інші НПЗП), найбільш часто у хворих системним червоним вовчаком.
 13. Медіастинальна лімфаденопатія (суліндак).
 14. Істина еритроцитарна аплазія (фенілбутазон, індометацин, фенпрофен).
 15. Тромбоцитопенія (більшість нестероїдних протизапальних препаратів).
 16. Нейтрофілопенія (більшість нестероїдних протизапальних препаратів).
 17. Гемолітична анемія (мефенамінова кислота, ібупрофен, напроксен).
 18. Шкірні прояви – фотосенсибілізація, мультиформна ерітема, кропив'янка, токсичний епідермальний некроліз (більшість нестероїдних протизапальних препаратів, особливо піроксикам).
- Тригерними механізмами виникнення побічних реакцій при застосуванні НПЗП є різні причини. В першу чергу необхідно звернути увагу на фактори, що обумовлюють підвищення ризику розвитку побічних реакцій при терапії НПЗП.

Доведені фактори:

- вік (старше 65 років)
- наявність патології шлунково-кишкового тракту в анамнезі (пептична виразка шлунку і дванадцятипалої кишки, шлунково-кишкова кровотеча)
- прийом НПЗП у високих дозах або одночасний прийом декількох протизапальних препаратів
- одночасне застосування глюкокортикостероїдних препаратів

- тривалий (більше 3 місяців) прийом НПЗП
- комплексна терапія з приміненням антикоагулянтів і антиагрегантів

Можливі фактори ризику:

- наявність ревматоїдного артриту
- жіноча стать
- паління
- вживання алкоголю
- інфікування *Helicobacter pilori*.

Кліренс НПЗП в організмі обумовлений їх біотрансформацією в печінці, при якій відбувається перетворення нестероїдних протизапальних препаратів в їх неактивні метаболіти, які попадають потім у системний кровообіг і виділяються з організму. На жаль, НПЗП, піддаючись ферментативним перетворенням в печінці, досить часто пошкоджують її. Підвищення активності ферментів печінки (АЛТ, АСТ, лужної фосфатази) особливо амінотрансфераз (АЛТ, АСТ) нерідко відбувається на тлі прийому НПЗП. Цей процес уперше був описаний у випадку примінення ацетилсаліцилової кислоти у хворих системним червоним вовчаком. З інших проявів гепатотоксичності, які супроводжуються прийомом НПЗП, описані важкий ідіосинкратичний гепатит на тлі використання індометацину, диклофенаку, фенілбутазону і суліндаку; випадки холестазу, які супроводжують лікування багатьма НПЗП. Гепатотоксичність НПЗП так чи інакше проявляється приблизно у 60-70 хворих. Тому для попередження небезпечних ускладнень необхідно досліджувати стан печінки кожного місяця на початку терапії нестероїдними протизапальними препаратами, кожні 3-6 місяців після їх використання протягом не менше 3-х років.

ПОБІЧНІ ДІЇ ВІТАМІННИХ ПРЕПАРАТІВ

Медична практика використовує вітамінні препарати у двох основних напрямках: для замісної терапії і медикаментозної терапії. Замісна вітамінотерапія призначається у тих порівняно рідких випадках, коли під впливом патологічного процесу відбувається зниження вітамінного забезпечення організму (хронічні інфекції (туберкульоз, бруцельоз), захворювання шлунку, кишківника, печінки), не зважаючи на достатній і багатий раціон харчування), або коли патологічний або фізіологічний процес надмірно підвищує потребу організму у вітамінах (вагітність, лактація, стресові ситуації.) Завдяки накопиченню знань по фар-

макології вітамінів, виявлено цілий ряд цінних їх властивостей, які закономірно появляються у здорових людей і тварин. У цьому випадку вітаміни розглядають як медикаментозні речовини. Низька токсичність вітамінів і їх належність до харчових факторів, з одного боку, а також задовільні результати вітамініотерапії з іншого – у частини лікарів породили безконтрольне відношення до цієї групи ЛЗ. Тому почастишали випадки побічних дій вітамініотерапії.

Ретинол (вітамін А). Може викликати гостре отруєння. Такі випадки нерідко зустрічаються серед китобоїв і деяких жителів полярних областей внаслідок вживання в їжу великої кількості печінки кита, полярних птахів, або білого ведмеда (в гр. печінки білого ведмеда міститься 27 000 МО ретинолу). Однократний прийом 300 гр. такої печінки призводить у дорослих до важкого отруєння (гострому гіпервітамінозу), 50-100 гр – легке отруєння. Інтотоксикація проявляється дуже сильними головними болями, головокружінням, нудотою і блюванням, порушенням психіки – у одних випадках – дратівливістю, агресивністю, а в інших – заторможеністю навіть сонливістю. У важких випадках подовжується час рекальцифікації і антитромбінової активності. Виникає шелушіння шкіри ексfolіативного характеру. У дітей гострий гіпервітаміноз перебігає дещо інакше: різко підвищується температура тіла, розвивається сонливість, з'являється сильна блювота, вибухає родичок. У важких випадках порушується дихання. На шкірі виникають екзантеми і петехії. Через 1-2 доби названі явища зникають самостійно або після люмбальної пункції. Хронічні отруєння ретинолом у дітей супроводжуються дратівливістю, втратою апетиту, випаданням волосся. Порушенням ходи, набряками і болісністю нижніх кінцівок. Рентгенологічно проявляється продуктивний периостит. На шкірі відмічається себорейні висипання, слизова оболонка кровоточить. У дорослих хронічне отруєння ретинолом супроводжується тривалими проносами, втратою апетиту, збільшенням печінки. Розвивається екзофтальмія, бувають випадки помутніння рогівки. Постійно проявляються гіперестезії і парестезії. Часті внутрішні і зовнішні кровотечі, обумовлені гіпопротомбінемією. Сповільнене загоєння ран. Гіпервітамінози А можуть бути викликані тривалим призначенням ретинолу. Цікаво, що призначення великих доз каротину інтоксикації не викликає. Явища гіпервітамінозу А проходять самостійно відразу після відміни препарату. При гострих отруєннях можливе призначення тироксину як антагоністу ретинолу, важкість стану зменшує і аскорбінова кислота.

Кальциферол (вітамін D). Можливе гостре отруєння. Воно перебігає дуже важко: при явищах геморагічного васкуліту, менингеального і дисцефального синдромів, супроводжується гострим нефритом з уремічним компонентом і токсичною гіпсохромною анемією. В іншому випадку при гострому гіпервітамінозі D2 у дорослих відмічається ригідність мускулатури і спонтанні рухи.

Хронічний D2-гіпервітаміноз особливо часто розвивається у дітей, яким кальциферол призначають без розбору, не враховуючи прийняту раніше кількість препарату і справжньої необхідності профілактики рахіту.

Явища D2-гіпервітамінозу у дітей і дорослих подібні. Хворі скаржаться на загальну і м'язеву слабкість, нудоту. Температура тіла періодично підвищується. Хворі апатичні, сонливі, свідомість може бути пригнічена (описані випадки стійкого порушення інтелекту і після клінічного одужання). Апетит різко знижений аж до повної відмови від їжі. Збільшується спрага. Нудота безперервна, блювота 10-5 разів на добу. Біль в животі супроводжується проносом, інколи, закрепамми. Пульс прискорений, артеріальний тиск підвищений. Межі серця розширені, тони приглушені, вислуховується непостійний систолічний шум. В сечі виявляється багато солей кальцію, білок, лейкоцити і еритроцити, поодинокі гіалінові циліндри. В експерименті знайдено зниження функціональної активності щитовидної залози і виражений зоогенний ефект.

Провідною патогенетичною ланкою отруєння є гіперкальціємія: вміст кальцію в крові збільшується і досягає 22-23 мг%. Солі кальцію відкладаються у стінках судин, міокарді, епітелії ниркових каналців і клубочків, в легеневій тканині, інколи, у рогівці і кон'юнктиві ока. Таке відкладення солей кальцію викликає дегенеративні зміни міокарда шлуночків і провідності. Рентгенологічно спостерігається потовщення надкiстковими, остеопороз, зони кальцифікації навколо тіл хребців, плюсневих кісток. Кістки мають схильність до переломів.

Поряд з порушеннями мінерального обміну спостерігаються зміни ліпідного обміну: розвивається стійка гіперхолестеринемія і утворення атеросклеротичних бляшок на судинах. Вважають, що токсичні дози кальциферолу викликають порушення обмінних процесів у циклі Кребса, пригнічуючи перетворення лимонної кислоти в ізолимонну, що призводить до накопичення лимонної кислоти. Відмічено підвищення АТФ-фазної активності мітохондрій, що відображає збільшення трати енергії на підт-

римання осмотичного режиму.

Крім того, є дані про те, що однією із можливих фізіологічних функцій кальциферолу є регулювання активності ацетилхолінергічної системи, яка бере участь у реалізації м'язевих скорочень. При відміні кальциферолу симптоми отруєння повільно зникають. Для зняття інтоксикації необхідне введення ретинолу, тиаміну і великих доз (до 300 мг) аскорбінової кислоти. Глюкоза, магнію сульфат і серцево-судинні засоби приймаються за показами. Призначають велику кількість рідини, бідну кальцієм дієту. Збільшення виділення кальцію з сечею є ранньою діагностичною ознакою D2-гіпервітамінозу. При призначенні великих доз кальциферолу аналіз сечі необхідно виконувати щонеділі.

Токоферол (вітамін Е), філохінон (вітамін К). Даних про побічні дії токоферолів на організм людини немає. В експерименті на тваринах виявляють обмінні порушення, гіпертрофію і збільшення маси наднирників, збільшення маси матки. Передозування філохінонів супроводжується для тварин зниженням рівня еритроцитів і вмісту гемоглобіну і підвищенням концентрації протромбіну в 1,5-2 рази. У людей знайдені мінучі зміни: підвищення згортання крові і тромботичної готовності.

Водорозчинні вітаміни групи В і аскорбінова кислота широко використовуються для лікування різноманітних захворювань серцево-судинної системи і шлунково-кишкової системи, а також в хірургічній, неврологічній і акушерській практиці. Лікувальний ефект вітамінів групи В пов'язують як із самими вітамінами (наприклад судинорозширюючий ефект нікотинової кислоти), так і з продуктами їх звичайних перетворень (наприклад кокарбоксілаза – котіамін – одним із коферментів тиаміну).

Побічні дії водорозчинних вітамінів різноманітні

Тіамін (вітамін В) малотоксичний. Отримані тільки поодинокі експериментальні дані, які свідчать про можливість розвитку цирозу печінки при В1-гіпервітамінозі. Можливі алергічні реакції на тіамін. У легких випадках ці реакції носять переважно характер шкірних проявів: кропив'янка, свербіж, інколи набряк Квінке. При більш виражених реакціях шкірні прояви супроводжуються нудотою і блювотою, головокружінням, шумом у вухах, головними болями і тахікардією. У важких випадках, які трапляються рідко, спостерігаються кишкові геморагії з лихоманкою і типовими нападами бронхіальної астми з характерною задухою, хрипами, до яких інколи приєднуються судоми. Найбільш важкою реакцією організму на тіамін є анафілактичний шок з втратою свідомості, колапсом. Такі виражені побічні реакції можуть

привести до летального наслідку.

У теперішній час отримані експериментальні дані про В1-гіпервітаміноз

При тривалому (1-8 місяців) введенні тіаміну щурам у них розвивалися різні зміни. Перша фаза супроводжувалася різким підвищенням активності дегідрогеназ серцевого м'язу, печінки, мозку. Тварини ставали збудженими і агресивними. У другій фазі відмічалися різке зменшення ваги тіла, важкі кон'юнктивіти, в'ялість і утрата реакції на зовнішні подразники. Ферментна активність у цій фазі була знижена. Тварини гинули при наростаючих явищах паралічу кінцівок, у деяких випадках при важкому приступі клонічних судом. У клініці гіпервітамінозу В1 не спостерігали.

Рибофлавін (вітамін В2) малотоксичний і не викликає алергічної реакції. Проте в легенях у щурів, яким тривало вводять масивні дози рибофлавіну, закономірно спостерігалися запальні вогнища і абсцеси. Зміни легеневої тканини нагадують зміни у людей похилого віку.

Кислота нікотинова (вітамін РР) до недавнього часу вважався речовиною, яка не викликає побічних реакцій. Але описані кілька випадків контактного дерматиту у працівників ампульного цеху, де розливали цей розчин. Є випадки анафілактичного шоку у хворих, які добре перенесли перші ін'єкції кислоти нікотинової. При внутрішньошкірному введенні можлива поява реакції, тому не викликає сумніву про можливість алергічної реакції на нікотинову кислоту.

Вивчено експериментальний гіпервітаміноз на тваринах (щурах, мишах, кроликах і собаках). Визначено, що уже в кінці першого місяця після введення щоденно підшкірно 30-40 мг/кг нікотинової кислоти різко відставали у вазі тіла. На шкірі спини і живота розвивалися виразки, а також атаксія. До середини 2-го місяця живими залишилася лише третина тварин, а до 120 дня – загинули усі. При розтині знайдено повнокрів'я всіх органів, дегенеративні зміни міокарда. При вивченні мазків із піхви піддослідних самок виявлено різкі порушення астрального циклу, а приплід у них порівняно зі здоровими був у 5-6 разів меншим. При гістологічному вивченні у тканинах яєчників самок виявлено некротичні зміни. Постійно визначалися зміни крові: підвищення показників гематокриту, збільшення числа еритроцитів, поява патологічних форм. Таким чином, гіпервітаміноз РР у тварин перебігає як важке захворювання, яке уражає паренхіматозні органи і викликає порушення репродуктивної функції. Безпосе-

редньою причиною загибелі тварин є дисбактеріоз і розвиток септицемії.

Виявлено порушення деяких імунологічних реакцій при РР-гіпервітамінозі. В ході спостережень виявилось достовірне зниження фагоцитарної активності лейкоцитів, різке зниження реакції зв'язування комплементу. У піддослідних тварин була підвищена чутливість до стафілококу і стрептококу, що свідчить про те, що при гіпервітамінозі – РР знижується імуноутворююча функція організму, а, отже, і загальний опір інфекції.

Наведені дані співпадають з даними клінічних спостережень про те, що введення великих доз нікотинової кислоти потягує перебіг черевного тифу. Різко підвищується проникність серозних оболонок у піддослідних тварин. Крім того встановлено, що при дачі кислоти нікотинової 50 мг/кг кількість коферментних форм цього вітаміну в печінці різко збільшується, проте підвищення активностей ферментів в інших органах не спостерігалось. Цими даними можна пояснити, чому американці запропонували лікувати атеросклероз великими дозами нікотинової кислоти (30-50 мг/кг щоденно протягом 12-5 місяців). Кислота нікотинова у цих дозах дійсно пригнічує ендогенний синтез холестерину у фазі перетворень мевалонової кислоти. Проте лікар повинен зважити всі за і проти перш ніж призначити великі дози нікотинової кислоти.

Піридоксин (вітамін В6) малотоксичний. При одноразовому введенні він не викликає загибелі тварин навіть у дозі 3 г/кг внутрішньовенно. Але у людини при добовій дозі 250-300 мг піридоксину можуть виникати шкірні висипи, різке головокружіння, конвульсії. Описано кілька реакцій анафілактичного шоку після введення 6-10 ін'єкцій препарату.

Вивчення хронічної інтоксикації вітаміном В6 показало, перш за все, порушення обміну речовин: вуглеводного, білкового, енергетичного. Було встановлено, що рівень молочної кислоти прогресивно збільшується у серцевому м'язі, скелетних м'язах, печінці, нирках, а у крові зменшується. Паралельно наростанню молочної кислоти відбувається зменшення рівня глікогену в тканинах тих же органів. Таким чином, вплив на вуглеводний обмін характеризується вичерпанням запасів глікогену. Зниження загального білку відбувається зі зростанням гіпервітамінозу. Ліпідний обмін також порушується: наростає рівень загального холестерину. Збільшується рівень АТФ у всіх органах. Цей факт може бути пояснено тим, що вміст тих ферментів, які потребують ТАФ (НАД і НАДФ) при В6-гіпервітамінозі різко зменшується.

Такі глибокі порушення обміну, звичайно, виявляють вплив на всю життєдіяльність організму. Тому у піддослідних тварин на початку 2-го місяця відмічається облісіння, затримка у збільшенні маси і летальність. Можливо, летальність пов'язана зі зниженням опірності інфекціям. Важливим є те, що тривале введення лікувальних доз піридоксину в клініці пригнічує функцію протизгортаючої системи крові.

Цианокобаламін (вітамін В12). Багато питань щодо побічних реакцій цього вітаміну ще не вирішені, проте невропатологи застерігають від можливих ускладнень при призначенні великих доз вітаміну В2 у хворих з в'ялим ураженням спинного мозку. Але деякі науковці вважають, що призначення цианокобаламіну у великих дозах таким хворим викликає позитивний терапевтичний ефект. Є повідомлення про цитостатичну дію препарату, а також про канцерогенну і прискорюючу метастазування. Твердо встановленим можна вважати розвиток алергічних реакцій (кропив'янка, набряк Квінке) при введенні цианокобаламіну людині. Відомо також, що при поєднаному введенні препаратів цианокобаламіну і тіаміну алергічні реакції розвиваються частіше, ніж при роздільному їх призначенні. Із інших побічних реакцій на введення цианокобаламіну відоме погіршення перебігу стенокардії (посилення болювого синдрому, почашання приступів) і розвиток ліпоїдної інфільтрації печінки при хворобі Боткіна. В експерименті тривале введення (30 днів) препарату приводить до різкого пригнічення функції щитовидної залози.

Кислота фолієва відноситься до вітамінних препаратів з вираженою токсичністю: при одноразовому введенні її в дозі більш 100 мг у людини розвиваються симптоми, які нагадують отруєння гістаміном. Описані і різні алергічні і вегетативні реакції у відповідь на введення цього препарату: пятнисто-папульозні висипи, головокружіння, різке почервоніння обличчя, задишка, загруднинний біль, тахікардія.

Кислота пангамова застосовується у вигляді кальцієвої солі. У більшості випадків, особливо у людей похилого віку кальцій пангамат викликає диспепсичні явища і набряки нижніх кінцівок. При більш довшому його застосуванні з'являється дратівливість, плаксивість, безсоння, нестійкість ходи. Симптоми побічних реакцій проходять відразу після відміни препарату. Таким чином, вітаміни групи В характеризуються різнобічними побічними діями і викликають важкі реакції, інколи зі смертельним наслідком. Тривале призначення навіть не дуже високих доз вітамінів групи В може супроводжуватися не тільки важкими порушен-

нями функцій внутрішніх органів, але і стійкими патологічними змінами нейрогуморальної кореляції обміну речовин в організмі.

Кислота аскорбінова. Гострі отруєння нею не описані, але тривале введення навіть терапевтичних доз викликає значні зміни в організмі. У першу чергу, різко знижується проникність капілярів і гістогематичних бар'єрів. Внаслідок цього значно погіршується харчування тканин і органів, у тому числі обмін рідини в передній камері ока, що погіршує функцію органу зору. Порушується харчування ембріону, що призводить до викиднів в експерименті, а у жінок є однією із важливих причин патології вагітності. Існує також підтвердження підвищення естрогенів в організмі вагітної жінки під впливом аскорбінової кислоти. Встановлено, що додаткове включення аскорбінової кислоти навіть у терапевтичних дозах (30-50 мг на добу) до раціону дошкільників призводить до посилення у них основного обміну. У випадку призначення 100-200 мг на добу і більше розвиваються більш серйозні порушення в організмі. При цьому відмічається зменшення кількості еритроцитів і значний нейтрофільний лейкоцитоз з різкою лімфопенією. Уже одноразове введення великих доз аскорбінової кислоти викликає тахікардію і зміни зубця Т на ЕКГ. Тривале введення великої кількості аскорбінової кислоти стійко закріплює порушення трофіки міокарда: на ЕКГ постійно відмічаються негативні і гостроверхівкові зубці Т. В експериментах доведено, що біохімічною основою усіх цих змін є патологічний зсув в обмінних процесах: у ряді органів відбуваються зміни активності тканинних дегідрогеназ. Показано, що після тривалого застосування навіть незначно підвищених кількостей аскорбінової кислоти організм людини стає чутливим навіть до самої незначної його недостатності. При цьому розвивається гострий С-гіповітаміноз. Всі ці дані свідчать, наскільки невинувдане тривале застосування аскорбінової кислоти. Одного часу його намагалися обґрунтувати впливом аскорбінової кислоти на процеси імунотворення і опору інфекціям. Проте тривале застосування препарату в різних кількостях з профілактичною метою не підтвердило підвищення опору інфекціям у осіб з С-гіпервітамінозом.

Доведено, що гіповітамінози (тим більше авітамінози) знижують опірність організму інфекціям. Цей факт породив думку, що надлишок вітамінів повинен попереджувати інфекції, стимулювати імунні процеси. Проте, досвід показав, що вітаміни не володіють такими властивостями. Отримано дані, які свідчать про те, що при гіпервітамінозі РР у піддослідних тварин підви-

щується чутливість до бактеріальних токсинів, особливо до дифтерійного токсину. Знижується кількість фагоцитів, при чому не тільки фагоцитуючих клітин, але і таких, у яких фагоцитоз завершено. При запущеному РР – гіпервітамінозі резистентність організму настільки знижується, що розвивається дисбактеріоз. Крім того посилюється проникність судинної стінки до збудника дизентерії, що може призвести до специфічного перитоніту. Зрештою, якщо говорити про опірність організму, треба відмітити, що різко підвищується смертність у експериментальних тварин, яким до впливу іонізуючою радіацією попередньо водили аскорбінову кислоту.

ДІЄТИЧНІ ДОБАВКИ

В основі концепції створення дієтичних добавок (ДД) є мета – посилити позитивний вплив їжі на організм людини. Адже роль харчування в збереженні і зміцненні здоров'я добре відома. Проте навіть при добре вивченій фізіологічній ролі того чи іншого інгредієнту ДД ефективність багатьох із них в профілактиці захворювань не виявляється. Не підтверджується даними доказової медицини вживання деяких нутрієнтів, які входять до складу ДД, мають наукове обґрунтування. Це стосується наприклад, фолієвої кислоти при вагітності, вітаміну Д у похилому віці, фото естрогенів у постменопаузальний період. Проте для багатьох досліджень, які проводилися з метою обґрунтування необхідності вживання ДД, характерні методологічні недоліки, наприклад некоректна статистична обробка результатів, помилки при включенні в дослідженні, неповне надання даних. Американською асоціацією клінічних досліджень у 2003 році проведено огляд майже 3 тисяч клінічних досліджень продуктів традиційної східної медицини, повідомляється про серйозні методологічні помилки у більшості із них. Багато досліджень були організовані, щоб довести користь цих продуктів і майже нічого не повідомляли про безпеку їх застосування.

Є повідомлення щодо доказової медицини про ефективність нутрієнтів і інших компонентів ДД за даними Американської асоціації клінічних досліджень 2003 року.

Протягом останніх десятиліть зріс інтерес учених і клініцистів до питання про ефективність застосування омега-3 ПНЖК для лікування і профілактики різноманітних захворювань Існують суперечливі дані з цього питання. В кінці 90-х років група італійських учених підвела ризик у дискусіях про перспективність застосування омега-3 ПНЖК в кардіології. Результати свід-

чать, що при застосуванні раціональної дієти і сучасного лікування з включенням в терапію омега3-ПНЖК в дозі 1 г на добу протягом 3,5 років достовірно знижується показник смертності внаслідок ішемічної хвороби серця і кількість випадків повторних інфарктів міокарда. Проте у 2006 році англійські вчені довели, що омега 3-ПНЖК не впливає статистично значимо на зниження загальної смертності, частоти розвитку захворювань серцево-судинної системи. Існують також суперечливі дані щодо застосування Омега 3-ПНЖК для профілактики онкозахворювань і деменції.

Фолієва кислота – попереджає розвиток дефектів нервової трубки у новонароджених. Підвищує рівень гемоглобіну в крові у вагітних. Може збільшити фармакологічну дію і побічні ефекти флуоксетину, метотрексата та інших препаратів.

Вітамін Е – не ефективний в лікуванні і попередженні захворювань серцево-судинної системи. Існує імовірність взаємодії вітаміну Е з іншими препаратами симвастатином, ніацином. Може знижувати ефективність хіміотерапії.

Кальцій – ефективний для зниження ризику остеопоротичних переломів у жінок у менопаузальний період. Може послабити абсорбцію біофосфонатів хінолінів і тетрацикліну.

Соеві протеїни і ізофлавоноїди – не зменшують вираженість вазомоторних симптомів у період менопаузи.

Со Палмето – не ефективний для лікування доброякісної гіперплазії простати. Взаємодіє з пероральними контрацептивами і препаратами гормонозамісної терапії. Пролонгує час кровотечі при використанні з антиагрегантними і антикоагулянтними засобами.

Глюкозамін – зменшує вираженість болю при остеопорозі. Може підвищувати інсулінову резистентність.

Хондроїтинсульфат – ефективний при лікуванні кульшових і колінних суглобів. У високих дозах може збільшувати ефект антикоагулянтних препаратів.

Пробіотики – знижують виникнення антибіотикозалежної діареї.

Ехінацея – не ефективна при лікуванні гострій респіраторно-вірусній інфекції у дітей. Може викликати алергічні висипання.

ПОБІЧНІ ДІЇ СЕРЦЕВОСУДИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: НІТРАТІВ, ЛІПІДОЗНИЖУЮЧИХ, СЕРЦЕВИХ ГЛІКОЗИДІВ

Нітрати, або точніше, нітровоазоділататори – група препаратів, які володіють вазоділятуючою дією, а тому володіють чіткою антишемічною дією, за рахунок якої вони здатні купувати і попереджувати приступи стенокардії, значно підвищувати переносимість хворим фізичного навантаження і покращувати якість їх життя.

Нітрати класифікуються за хімічною структурою, медикаментозною формою, тривалістю дії. Із препаратів, які відносяться до групи органічних нітратів, у теперішній час використовуються три: нітрогліцерин, ізосорбіда динітрат і ізосорбід-5-мононітрат. Нітрати легко проникають через слизові оболонки, а також через шкіру, тому вони доступні у багатьох медикаментозних формах.

Ці лікарські форми можна поділити на такі:

1. Нітрати, які всмоктуються через слизову оболонку рота. До них відносяться таблетки нітрогліцерину для прийому під язик, так звані буккальні (тобто призначені для аплікації на слизову оболонку щік чи десен) лікарські форми нітрогліцерину та ізосорбіду динітрату, аерозолі нітрогліцерину і ізосорбіду динітрату для розжовування.

2. Для прийому всередину. Це різні таблетки і капсули ізосорбіда динітрату і ізосорбіда – 5-мононітрату, нітрогліцерину.

3. Для нашкірного застосування. Мазі нітрогліцерину і спеціальні наклейки (пластирі) нітрогліцерину для аплікації на шкіру. Такі пластирі розраховані на дію протягом 24 годин.

4. Для внутрішньовенного введення. Ампули з розчином нітрогліцерину і ізосорбіда динітрату.

Нітрати також можна підрозділити за тривалістю дії:

1. Препарати короткої тривалості дії (до 1 год.) Сюди відносяться таблетки нітрогліцерину для прийому під язик, різні аерозолі нітрогліцерину і ізосорбіду динітрату.

2. Препарати помірно пролонгованої дії (від 1 до 6 год.) Сюди відносяться звичайні таблетки динітрату (наприклад вітчизняний препарат нітросорбід), таблетки ізосорбіду-5-мононітрату, а також таблетки нітрогліцерину із сповільненим вивільненням для прийому всередину (сусак, нітронг, нітрокор і інші). До цих препаратів відносяться також буккальні форми.

3. Препарати значної пролонгованої дії: спеціальні таблетки

або капсули ізосорбїду-динїтрату (кардикет, ізокет) і ізосорбїду-5-мононїтрату (ефокс), пластирї з нїтрогліцерином (депонїт). Дїя таких таблеток і капсул може продовжуватися до 15 год., а пластирїв – до 24 год.

Побічні дїї нїтратїв

Нїтрати не є токсичними препаратами. Теоретично вони можуть викликати метгемоглобїнемію, проте, ця дїя можлива тїльки при призначеннї їх у дозах, у десятки раз бїльше терапевтичних.

Реальнї побічні дїї пов'язанї з їх здатнїстю викликати вазодилатацію. Частїше всього вони проявляються у появі головного болю, інколи достатньо інтенсивного. При першому прийомї нїтратїв головнїй бїль з'являється у бїльшостї хворих. При регулярному прийомї бїль значно зменшується, а інколи і зовсїм проходить. У деяких хворих, проте, при регулярному прийомї нїтратїв інтенсивнїсть головного болю не зменшується (як правило, у таких хворих в анамнезї виявляються травми голови). У таких випадках від прийому нїтратїв слїд відмовитися.

При надлишковому вазодилатуючому ефектї нїтрати можуть викликати головокружїння, слабкїсть. У рїдких випадках виникає нудота. При сильному зниженнї тиску може виникати колаптоїднїй стан. В останньому випадку хворого необхідно в першу чергу уложити, ноги припїднати. Ця процедура значно зменшує вираженїсть вазодилатуючого ефекту нїтратїв і практично завжди приводить до покращання стану хворого. Колапс у вдповїдь на прийом нїтратїв виникає звичайно у хворих, якї ранїше не приймали нїтратїв, або у тих, у яких був тривала перерва у прийомї нїтратїв.

Розвиток звикання (толерантностї) до нїтратїв. Під звиканням, або толерантнїстю розумїють погїршення ефекту препарату при регулярному його застосуваннї. Ступїнь розвитку звикання до нїтратїв значною мїрою варїабельна у рїзних хворих. Так, показано, що при регулярному призначеннї нїтросорбїду по 1-20 мг 4 рази на добу протягом мїсяця у 10-15% хворих на стабїльну стенокардію розвивається повна втрата ефекту, у 60-70% – ефект значно погїршується і тїльки у 10-15% хворих ефект препарату залишається незмїнним. Вираженїсть звикання до нїтратїв тим бїльше проявляється, чим бїльш тривало і постїйно пїдтримується концентрація препарату у кровї. Тому при призначеннї трансдермальних форм нїтратїв, якї пїдтримують рївномїрну концентрацію препарату в кровї протягом доби, дуже швидко може розвинутися звикання. Звикання до нїтратїв може розвинутися

дуже швидко – протягом декількох днів або навіть годин. Таке спостерігається у тих випадках, коли тривало підтримується рівномірна концентрація нітратів. Наприклад, нерідко при внутрішньовенному введенні нітратів у блоках інтенсивної терапії перші ознаки погіршення ефекту з'являється уже через 1-12 год. після початку введення. Звикання до нітратів – явище більш або менш зворотнє. Якщо розвинулося звикання, то після відміни препарату чутливість до нього звичайно відновлюється протягом кількох днів.

Розвиток синдрому відміни і синдрому рикошету. Різка відміна терапії нітратами може викликати погіршення стану хворого: почашання нападів стенокардії напруги, поява нападів стенокардії (у тому числі у хворих, у яких раніше у стані спокою їх не було), різке зниження переносимості фізичного навантаження. У дуже рідких випадках різка відміна нітратів може викликати розвиток інфаркта міокарда. Поява синдрому відміни можлива і при різкому припиненні неефективної терапії. Нерідко лікар бачить неефективність терапії і вирішує різко її відмінити. Розвиток синдрому відміни у таких випадках може розвинутися несподівано. Синдром відміни нітратів може розвинутися не тільки на тлі повної відміни препаратів, але і на тлі переривчастої терапії нітратами. Такий синдром короточасної відміни нітратів носить назву синдрому від'ємного наслідку або синдрому рикошету. Поява синдрому рикошету можлива навіть після однократного прийому деяких нітратів, у першу чергу тих, дія яких закінчується дуже швидко внаслідок того, що швидко спадає їх концентрація в крові. В таких випадках настає ніби «негативний наслідок» нітратів. Він може проявлятися погіршенням стану хворого, а у рідких випадках – розвитком ішемії міокарда. Описано розвиток синдрому рикошету після прийому нітроглицерину, суस्ताка-форте і нітрокорра. Виникнення синдрому відміни може спостерігатися і у нічний час, після того, як хворий зняв зі шкіри на ніч наклейку нітроглицерину. Синдром рикошету не розвивається після використання ізосорбїду-динітрату та ізосорбїду-5-мононітрату помірно пролонгованої і значно пролонгованої дії. Це пояснюється тим, що концентрація препарату при їх призначенні спадає достатньо повільно. Тому ці препарати можна використовувати переривчастими курсами.

Протипокази для призначення нітратів

Більшість протипоказів до призначення нітратів є відносними. Ці препарати необхідно з обережністю призначати у хво-

рих з пониженим артеріальним тиском. Проте у хворих зі стабільним станом геодинаміки чіткої межі АТ, нижче якої нітратаи призначати не можна, не існує. У хворих з нестабільним станом геодинаміки, наприклад при інфаркті міокарда, який ускладнений кардіогенним шоком, гострою лівошлуночновою недостатністю, нітратаи належить призначати з великою обережністю і тільки під прикриттям препаратів, які дозволяють контролювати рівень артеріального тиску.

Застосування нітратів протипоказано при підвищеному внутрішньочерепному тиску, крововиливі у мозок.

Застосування нітратів може погіршати стан хворих із вираженим пролапсом мітрального клапану і збільшити ступінь регургітації у них. При обструктивній гіпертрофічній кардіоміопатії нітратаи можуть збільшити ступінь обструкції і значно погіршити стан хворого. Через це застосування нітратів у цих хворих небажано.

Раніше існувала думка, яка підтверджувалася на результатах експериментів, проведених на тваринах на початку 20-го віку, про те, що при прийомі нітратів збільшується внутрішньоочний тиск. Але вона не знайшла об'єктивного підтвердження. Більш того, при відкритій формі глаукоми нітратаи знижують внутрішньоочний тиск. При закритій формі глаукоми нітратаи не впливають на внутрішньоочний тиск, проте, і при цій формі захворювання вони не можуть вважатися протипоказаними.

Можливість комбінування нітратів з іншими препаратами

Бета-адреноблокатори. Нітратаи дуже добре комбінуються з бета-адреноблокаторами. При використанні токої комбінації часто спостерігається взаємне потенціювання антиангінального ефекту. Побічні дії нітратів і бета-блокаторів при сумісному призначенні, навпаки, взаємно послаблюються.

Дигідроперидинові антагоністи кальцію. Оскільки нітратаи є вазоділятуючими засобами, то їх комбінація з іншими препаратами, які також володіють вазоділятуючими властивостями, не обгрунтована. Так, не потрібно, комбінувати нітратаи з дигідроперидиновими антагоністами кальцію – ніфедипіном, амлодипіном, фелодипіном, які також володіють вираженим вазоділятуючими властивостями. При сумісному призначенні нітратів з цими препаратами, по-перше, виникає не посилення їх дії, а ослаблення, по-друге, значно зростає ризик побічних ефектів, у першу чергу тих, які пов'язані з надлишковим вазоділятуючим

ефектом: значне зниження артеріального тиску, головокружіння, обморочний стан. При сумісному застосуванні нітратів з дигідроперидиновими антагоністами кальцію можлива також поява парадоксальної про ішемічної дії, тобто, провокація нападів стенокардії. Причиною цього може бути значне зниження артеріального тиску і погіршення внаслідок цього перфузії атеросклеротично вражених звужених коронарних артерій, а також збільшення потреби міокарда у кисні унаслідок виниклої тахікардії.

Сповільнюючі пульс антагоністи кальцію. Нітрати добре поєднуються з цією групою препаратів – верапамілом, дилтіаземом. При цьому спостерігається взаємне потенціювання антиангінального ефекту, побічні ж дії кожного із препаратів можуть послаблюватися. Так ці препарати послаблюють вираженість тахікардії, яка викликається нітратами.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Нітрати вступають у взаємодію інгібіторами АПФ, при цьому може спостерігатися взаємне потенціювання дії кожного із препаратів. Інколи ця дія може бути корисною, допомагаючи перебороти зниження чутливості до нітратів, посилити їх ефект, коли розвинулося звикання до нітратів. Проте ця ж дія може бути і не бажаною, посилити побічні дії нітратів, зокрема зниження АТ аж до колаптоїдного стану.

Серцеві глікозиди. При сумісному призначенні нітратів і серцевих глікозидів явищ фармакологічної взаємодії не спостерігається.

Діуретики. Нітрати добре комбінуються з усіма діуретиками. Призначення діуретиків може послаблювати вираженість звикання до нітратів і може використовуватися як один із способів боротьби зі звиканням до нітратів.

Силденафіл (віагра). Цей препарат має достатньо визначену схожість у механізмі дії з нітратами. Тому при сумісному застосуванні нітратів і віагри спостерігається взаємне потенціювання їх ефектів, що може привести до значного зниження АТ, інколи – до виникнення ішемії міокарда. Описані випадки розвитку інфаркту міокарда.

Ліпідознижуючі препарати. Нараховується 4 класи ліків, які знижують атерогенні ліпіди і довели свою антисклеротичну дію:

- статини
- препарати нікотинової кислоти повільного вивільнення
- секвестранти жовчних кислот
- фібрати.

Серед усіх класів найбільш надійними, ефективними, безпечними і, які показані для більшості хворих атеросклерозом, є статини. У нашій країні зареєстровані такі статини: ловастатин (мевакор, холетар, медостатин), симвастатин (зокор, симгал, вазиліп), правастатин (ліпостат), флувастатин (лескол) і аторвастатин (ліпрімар).

Хоча статини серед усіх антисклеротичних ЛЗ є самими безпечними, проте 2 рази на рік необхідно досліджувати так звані печінкові ферменти (АСТ, АЛТ) для контролю за функцією печінки і фермент КФК для контролю за м'язевою системою. Навіть легке порушення функції печінки зустрічається при лікуванні статинами менше ніж 1% випадків і є зворотнім. Ще рідше, у 0,01% випадків відмічаються м'язеві болі і м'язева слабкість.

Протипоказання до призначення статинів: активні захворювання печінки, підвищення чутливості до якого-небудь статину, вагітність і період годування грудьми.

Відносні протипоказання: захворювання печінки в анамнезі, хронічний алкоголізм, печінкова недостатність (кліренс креатинину менше 30 мл/хв. Хворим з вираженими порушеннями функції нирок дози вище 20 мг на добу належить призначати з обережністю.

З обережністю необхідно призначати статини разом з фібрами (небезпека міолізу з розвитком гострої печінкової недостатності).

Негативні побічні дії. Головне ускладнення при лікуванні статинами – міопатія, яка проявляється сильними м'язевими болями, різкою слабкістю, а інколи гострою печінковою недостатністю. Вираженість цього ускладнення підвищується зі збільшенням дози препарату, або приєднанням до лікування фібрів, рідше – нікотинової кислоти, циклоспоринів, макролідних антибіотиків і протигрибкових засобів.

Інші побічні дії статинів: дисфункція печінки, маркером якої є ріст ферментів, які характеризують функцію печінки (цитолітичний синдром).

Секвестранти жовчних кислот (СЖК). Ступінь антиатеросклеротичної дії цих препаратів майже така, як і у статинів. Механізм дії цих ЛЗ пов'язаний зі зв'язуванням жовчних кислот необхідних для синтезу холестерину і виведення їх із калом.

Побічні дії: у 68 % хворих побічні дії проявляються закрепками (39%), накопиченням газів у животі (32%), відрижкою (27%), болями у животі (15%), проносами (10%), нудотою (16%),

інколи спостерігається зниження каротину у крові. **Недоліки СЖК:** неприємний смак у роті, велика доза, необхідність 2-3 – кратного прийому. **Протипоказання** до прийому СЖК: **абсолютні:** гомозиготна сімейна гіперхолестеринемія (повний дефект рецепторів системи печінки до ЛПНГ), повна обструкція жовчних шляхів, перешкода секреції жовчних кислот у кишківника; **відносні:** хронічна патологія кишківника, яка супроводжується атонією, закрепамми, кровотечами (виразковий коліт, геморої).

Фібрати є гіпотригліцеридемічними засобами, тобто ЛЗ, що знижують рівень тригліцеридів. **Побічні дії:** Найбільш реальними ускладненнями при лікуванні фібра там залишається небезпека утворення каменів у жовчному міхурі. Наступні по частоті побічні дії пов'язані зі шлунково-кишковим трактом і проявляються болями в ділянці шлунку, метеоризмом, ззагою; рідше виникають: діарея, нудота, блювота, шкірні висипи, незвичайна втомлюваність. До дуже **серйозних, але рідких ускладнень** відноситься міопія різної вираженості, нефротична дія, лейкопенія і анемія. За різними даними непереносимість фібратів становить 5%.

Протипоказання до застосування: первинний міліарний цироз печінки (фібрати можуть підвищити рівень холестерину); жовчнокам'яна хвороба (підвищується ризик ускладнень); порушення функції печінки; гіпотиреоз (може сприяти розвитку міопатії); виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки; порушення функції нирок, таким хворим необхідно рекомендувати менші дози фібратів; вагітність і лактація.

Нікотинова кислота. Гіполіпідемічний механізм дії нікотинової кислоти полягає у тому, що вона пригнічує активність ліпаз в жирових депо, тормозить синтез ЛПДНГ і ЛПНГ, посилює виділення тригліцеридів із крові.

Побічні дії. До найбільш **частих побічних ефектів** нікотинової кислоти відноситься розширення судин шкіри, яке супроводжується почервонінням шкіри обличчя, шиї, рідше верхньої частини грудної клітини, інколи відчуттям жару і поколювання у шкірі. Ці явища попереджуються попереднім (за 1 год.) прийомом аспірину у дозі 0,22-0,35 г.

Другою відносно частою групою побічних ефектів нікотинової кислоти є шлунково-кишечні: нудота, пронос, рідше – ззага, блювота, зниження або підвищення апетиту. До серйозних побічних дій відносяться порушення функції печінки і підвищення рівня глюкози в крові. Всі ці побічні дії проходять після

зниження дози препарату або його відміни.

Противоказання до застосування нікотинової кислоти: виразкова хвороба шлунку і 12-палої кишки; гастрит у стадії загострення; подагра і гіперурикемія; цукровий діабет; хронічний гепатит або цироз печінки; підвищення чутливості до нікотинової кислоти.

Враховуючи побічні дії високих доз ліпідознижуючих препаратів і їх високу вартість, необхідно дотримуватися наступних правил:

- починати медикаментозну терапію з указаних початкових доз;
- при відсутності достатнього ліпідокорегуючого ефекту початкової дози підвищувати дози можна не раніше, ніж через 2-3 місяця лікування;
- переходити до комбінованої терапії тільки після неефективності максимальної дози при монотерапії і застосування цієї дози протягом 2 місяців;
- використовувати максимально ефекти не медикаментозних засобів (дієта, фізичні тренування відповідно до функціональних можливостей хворого, усунення факторів ризику, при вторинних дисліпідеміях – лікування захворювання, яке викликало цю дисліпідемію – цукровий діабет, захворювання нирок, щитовидної залози, надмірне вживання алкоголю.

Окремо потрібно зупинитися на **побічних діях серцевих глікозидів**, оскільки ці препарати застосовуються не тільки, як антиаритмічні, але й як засоби для лікування хворих з серцевою недостатністю, а тому мають широке використання в кардіології.

Як відомо, **фармакологічні ефекти серцевих глікозидів полягають у:**

- підвищенні скоротливої функції (позитивна ізотропна дія)
- зменшенні частоти серцевих скорочень (позитивна хронотропна дія)
- сповільненні провідності у AV-з'єднанні (негативна дромотропна дія)
- підвищенні збудливості (позитивна батмотропна дія)
- опосередкована і пряма діуретична дія.

Навіть при використанні серцевих глікозидів у терапевтичних дозах у клініці спостерігаються випадки анорексії, нудоти і головного болю. При призначенні більш високих доз побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту стають більш вираженими, а також можуть з'явитися екстрасистолія і брадикардія.

Часто спостерігаються розлади зору.

Реакції підвищеної чутливості включають тромбоцитопенію, еозинофілію і ураження шкірних покривів.

Побічна дія серцевих глікозидів на міокард проявляється в зміні скоротливості і розвитку аритмій.

Дигіталіс може провокувати синдром слабкості синусового вузла. Він часто є засобом вибору для лікування передсердних тахіаритмій, але і сам може викликати різні варіанти передсердних аритмій. Описані випадки тріпотіння і миготіння передсердь. При передозуванні глікозидів порушення провідності в ділянці АВ вузла дуже характерні. Самим частим проявом інтоксикації серцевими глікозидами є шлуночкові порушення ритму (екстрасистолія по типу бігіменії, шлуночкова тахікардія).

При інтоксикації серцевими глікозидами описано багато випадків нервово-психічних розладів, ступор, заторможеність, сонливість, афазія, дратівливість, підвищена збудливість, ікота, ейфорія, депресія, галюцинації, делірій, дезорієнтація, судоми. Нерідко при лікуванні серцевими глікозидами розвивається гінекомастія.

Серцеві глікозиди можуть викликати фотофобію, зниження гостроти зору, миготіння світла перед очима, зміни кольоросприйняття, часто з зафарбуванням у жовтий або зелений колір, рідше в інші кольори.

Ризик інтоксикації серцевими глікозидами збільшується у хворих із захворюваннями нирок, а також у хворих похилого віку. Аритмії частіше виникають при використанні серцевих глікозидів у хворих, які перенесли інфаркт міокарда, при зниженому рівні калію або підвищеному рівні кальцію. Токсичність посилюється при гіпомагніємії:

Лікування гострого отруєння серцевими глікозидами: введення в/м унітіолу 5% по 5 мл 4 рази на добу. При аритміях – введення 0,1% розчину атропіну 1-2 мл в/в; лідокаїну по 10 мл кожні 3-5 хв в/в до усунення аритмій.

ПОБІЧНА ДІЯ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІЮ, ІНГІБІТОРІВ АПФ, БЛОКАТОРІВ АНГІОТЕНЗИВНИХ РЕЦЕПТОРІВ

Термін антагоністи кальцію був вперше запропонований Fleckenstein в 1969 році для визначення фармакологічних властивостей препаратів, які володіли одночасно коронарним вазодилатуючим і від'ємним ізотропним ефектами. Дія цих препаратів на міокард

дуже нагадувала ознаки дефіциту кальцію, описані Ringer в 1882 р. Перший представник антагоністів кальцію – верапаміл був синтезований в 1959 році на 10 років раніше, ніж з'явився термін «антагоністи кальцію». В 1963 році було розпочато використання верапамілу для лікування стенокардії. В 70-ті роки минулого століття були створені і почали застосовуватися два інших представники антагоністів кальцію – ніфедепін і ділтіазем. Антагоністи кальцію – неоднорідна група препаратів. Виходячи із хімічної структури, їх поділяють на дві великі групи- дігідроперидинові антагоністи кальцію (ніфедипін, амлодипін, лацидипін, і ін.) і недігідроперидинові антагоністи кальцію: фенілалкінамини (верапаміл) і бензотіазепіни (ділтіазем) Фармакологічні властивості антагоністів кальцію досить значно відрізняються. Дуже важливою для клініцистів є класифікація антагоністів кальцію, яка розділяє всі препарати на дві великі групи залежно від дії на симпатичну нервову систему. Перша група дігідроперидинові – це ті, що збільшують частоту пульсу, а друга – недегідроперидинові – ті, що сповільнюють частоту пульсу. Дігідроперидинові антагоністи кальцію у першу чергу діють на гладку мускулатуру периферичних артерій, вони є фактично периферичними вазодилататорами. Вони в терапевтичних дозах практично не впливають на скоротливість міокарда і тому не викликають погіршення його функції. Дигідроперидинові антагоністи кальцію також не впливають на атріовентрикулярну провідність, тому вони не володіють антиаритмічними властивостями. З цієї причини вони, на відміну від негідроперидинових антагоністів кальцію, можуть призначатися хворим із порушеннями атріовентрикулярної провідності. Необхідно підкреслити, що дігідроперидинові антагоністи кальцію можуть призначатися у ряді ситуацій, коли протипоказаний або не бажаний прийом не тільки бета-адреноблокаторів (при захворюваннях периферичних артерій, бронхіальній астмі і інших захворюваннях, які супроводжуються бронхоспазмом), але і недігідроперидинові антагоністи кальцію – верапаміл, і ділтіазем (при синдромі слабкості синусового вузла, атріовентрикулярній блокаді). Все це свідчить про те, що нерідко дігідроперидинові антагоністи кальцію виявляються препаратами вибору тільки тому, що не можна призначити інші гіпотензивні препарати. Антагоністи кальцію є однією із основних груп гіпотензивних препаратів. Для лікування артеріальної гіпертензії їх стали використовувати з середини 70-х р.р. Їх ефективність виявилася настільки високою, що з початку 90-х р.р., вони зайняли перше місце за частотою призначення серед всіх гіпотензивних засобів.

Небажані властивості антагоністів кальцію

Наявність вазодилатуючих властивостей дігідроперидинових антагоністів кальцію визначає, у першу, чергу, і їх основні побічні дії. Розширення периферичних судин рефлекторно збільшує тонус симпатичної нервової системи і приводить до появи тахікардії, виникненню відчуття серцебиття, почервонінню шкірних покривів. Інколи спостерігається надмірне зниження артеріального тиску. Одним із крайніх проявів надмірної вазодилатуючої дії дігідроперидинів є парадоксальна про ішемічна дія – провокація нападу стенокардії внаслідок погіршення перфузії коронарних артерій із-за значного зниження артеріального тиску або внаслідок збільшення потреби міокарду в кисні із-за виниклої тахікардії.

Верапаміл і ділтіаєм значно рідше, ніж дігідроперидинові антагоністи кальцію, викликають появу набряків на ногах. Для них нехарактерні побічні дії, пов'язані з надлишковою вазодилатацією, які є типовими для дігідроперидинових антагоністів кальцію (тахікардія, відчуття жару, почервоніння шкірних покривів і ін.). Найбільш типова побічна дія верапамілу і ділтіаему – поява атріовентрикулярної блокади. Верапаміл також нерідко викликає появу закрепів, особливо у людей похилого віку – це 4% хворих.

Взаємодія з іншими препаратами

Одночасне застосування верапамілу і бета-адреноблокаторів, антиаритмічних препаратів, засобів для інгаляційного наркозу може привести до взаємного посилення їх кардіодепресивних ефектів (AV блокада, брадикардія, гіпотонія, серцева недостатність). При одночасному застосуванні з хінідіном у хворих з гіпертрофічною обструктивною кардіоміопатією можливий розвиток вираженої гіпотонії і набряку легень. При одночасному застосуванні верапамілу з іншими гіпотензивними засобами відмічається взаємне потенціювання їх ефектів. Верапаміл здатен значно підвищувати концентрацію дігосину в плазмі, що вимагає зменшення дози серцевого глікозиду при сумісному призначенні. Побічна дія верапамілу на центральну нервову систему потенціюється карбамазепіном і солями літію, причому психотропний ефект літію при сумісному призначенні з верапамілом послаблюється. Концентрація циклоспорину або теофіліну в плазмі крові при сумісному призначенні з верапамілом зростає. Рифампіцин, фенітоїн, фенобарбітал і циметедін здатні меншувати концентрацію верапамілу в плазмі і знижувати ефективність останнього. Верапаміл потенціює дію міорелаксантів.

Проблема безпеки тривалого лікування антагоністами кальцію

Неодноразово висловлювалися заперечення, що тривала терапія антагоністами кальцію взагалі і ніфедепіном, зокрема, може від'ємно впливати на прогноз захворювання. Приводом для таких висловлювань послужили дослідження, проведені у середині 80-х років, які продемонстрували, що використання ніфедепіну короткої дії у хворих нестабільною стенокардією і гострим інфарктом міокарда може підвищити імовірність виникнення інфаркту міокарда і підвищити смертність хворих. Тому антагоністи кальцію короткої дії у виді монотерапії вважаються протипоказаними при названих захворюваннях. Ніяких достовірних даних про те, що тривале лікування сучасними антагоністами кальцію хворих артеріальною гіпертензією і стабільно перебігаючою ішемічною хворобою серця може від'ємно вплинути на прогноз захворювання не має.

Існують протиріччя про можливість і доцільність застосування антагоністів кальцію при серцевій недостатності. В теперішній час вважається, що, як правило, антагоністи кальцію не показані при цьому стані. Проте є дані про те, що, при сумісному призначенні верапамілу з інгібіторами АПФ покращується функція лівого шлуночка.

Протипоказання до застосування: протипоказання до застосування для сповільнюючих пульс антагоністів кальцію дуже відрізняються від таких для дигідропіридинових антагоністів кальцію. Верапаміл і ділтіазем не потрібно призначати при синдромі слабкості синусового вула, AV – блокаді, вираженій синусовій брадикардії (при частоті серцевих скорочень у спокої менше 55 на 1 хв).

Побічні дії інгібіторів АПФ

З курсу фізіології відомо, що ренінова система призначена підтримувати артеріального тиску і баланс натрію в організмі, відповідно реагуючи на зміну ниркового кровообігу. Ренін, який синтезують нирки при ішемії юкстагломерулярного комплексу, ензиматично розщеплює білок плазми ангіотензіноген і активує утворення в печінці ангіотензину I. Останній під впливом специфічних ферментів в легенях перетворюється в активний оксапептид – ангіотензин II, який може безпосередньо підвищувати артеріального тиску шляхом вазоконстрикції периферичних судин, а також через підвищення секреції альдостерону корковою

речовиною наднирникових залоз, що призводить до збільшення вмісту натрію і води і підвищення артеріального тиску. Блокатори АПФ знижують утворення ангіотензину II, вазопресину, норадреналіну, виявляють вазодилатуючу дію, зменшують тиск наповнення шлуночків і правопередсердного тиску, помірно збільшують серцевий викид. Дуже важливо, що при тривалому застосуванні ці ефекти не тільки не зменшуються, але й зберігаються або навіть наростають.

Серцево-судинна система: менше ніж у 2% пацієнтів – артеріальна гіпотензія, ортостатична гіпотензія; у дуже рідких випадках – болі в грудній ділянці, сильне серцебиття, порушення серцевого ритму, стенокардія. Можливі розвиток гострого інфаркту міокарда або інсульта у хворих, які належать до групи ризику (III стадія серцевої недостатності за Василенком-Стражеском, пацієнти, які приймають 80 мг фуросеміду, низький систолічний тиск (менше 90 мм.рт.ст), низька концентрація Na в плазмі (менше 30 ммоль/л, або висока концентрація K (більше 5,5 ммоль /л), ниркова недостатність (креатинін більше 200 мкмоль/л), тяжкий атеросклероз, підозра на стеноз ниркової артерії, хронічні обструктивні захворювання бронхіального дерева і легеневе серце.

Центральна нервова система і периферична нервова система: найбільш часто – головокружіння, головний біль; у 2-3% випадків – підвищена втомлюваність, астенія; у рідких випадках – депресія, сплутаність свідомості, порушення сну, парестезії, шум у вухах, нечіткість зору.

Шлунково-кишковий тракт: менше ніж у 2% пацієнтів – нудота; у дуже рідких випадках – кишечка непрохідність, панкреатит, печінкова недостатність, гепатит, жовтуха, болі в області живота, блювота, диспепсія, закрепи, анорексія, стоматити, підвищення активності печінкових трансаміназ і концентрації білірубину в плазмі (ці зміни носять зворотний характер і нормалізуються після припинення прийому препаратів).

Дихальна система: менше ніж у 2% – кашель; у дуже рідких випадках – легеневі інфільтрати, бронхоспазм, задишка, ринорея, фарингіт, дисфонія (охриплість голосу).

Сечовидільна система: у рідких випадках – порушення функції нирок, ниркова недостатність, оглігурія; підвищення рівня сечовини, креатинину (ці зміни, звичайно, носять зворотній характер і нормалізуються після відміни препарату).

Алергічні реакції: менше ніж у 2% пацієнтів – шкірні висипи; рідко – ангіоневротичний набряк обличчя, кінцівок, губів, язика,

голосової щілини і (або) гортані; у дуже рідких випадках – поліморфна ерітема, ексфоліативний дерматит, синдром Стівена-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, зуд, кропив'янка. Є повідомлення про складний симптомокомплекс, який включає лихоманку, серозит, аваскуліт, міальгію, міозит, артралгію, артрит, позитивний тест на антинуклеарні антитіла, підвищення ШОЕ, еозинofilію і лейкоцитоз.

Система кровотворення: у окремих випадках – нейтропенія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз.

Дерматологічні реакції: зуд, алопеція, гіперемія шкіри обличчя.

Лабораторні показники: можливий розвиток гіперкаліємії, гіпонатріємії, зниження рівня гемоглобіну і гематокриту.

Інші: підвищення потовиділення, судоми, імпотенція, глосит, зміни смакових якостей, шум у вухах.

Вагітність і лактація. Інгібітори АПФ можуть викликати захворювання або загибель плоду або новонародженого при призначенні у другому та третьому триместрах вагітності. Використання інгібіторів АПФ під час цього періоду супроводжувалося негативною дією на плід і новонародженого, включаючи артеріальну гіпотензію, наркову недостатність, гіперкаліємію, і /або гіпоплазію черепа. Можливий розвиток олігогідрамніона, можливо внаслідок зниження функції нирок плода. Ці ускладнення можуть приводити до контрактури кінцівок, деформації черепа, включаючи його лицьову частину, гіпоплазію легень. Описані ускладнення неможливі під час першого триместру вагітності із-за обмеженої дії інгібіторів на плід у цей період. У тих випадках, коли застосування препарату при вагітності вважається необхідним, потрібно проводити періодичне УЗД для оцінки інтраамніотичного простору. При виявленні олігогідрамніона, прийом препаратів необхідно зупинити, за винятком тих випадків, коли його застосування вважається життєво необхідним для матері. Проте і лікарі і пацієнти повинні знати, що олігогідрамніон може з'явитися уже після появи незворотніх пошкоджень у плода. Новонароджені, матері яких приймали інгібітори АПФ, повинні ретельно спостерігатися у відношенні артеріальної гіпертензії, олігурії, гіперкаліємії.

Передозировка інгібіторів АПФ: виражена артеріальна гіпотензія, яка починається через 6 годин після прийому препарату, ступор. Рівні еналаприлу в плазмі крові, які перевищують в 100 і 200 разів максимальні рівні, спостерігалися при прийомі в терапевтичних дозах, після прийому 30 мг і 40 мг еналаприлу від-

повідно. Лікування: в/в інфузії ізотонічного розчину. Якщо препарат був прийнятий недавно, то рекомендується промивання шлунку. Еналаприл може бути видалений із системи кровообігу за допомогою гемодіалізу.

Медикаментозна взаємодія. При використанні інгібіторів АПФ у складі комбінованої терапії з іншими препаратами може спостерігатися адитивний ефект. Наприклад: якщо інгібітор АПФ використовувати у поєднанні з діуретиком, який викликає втрату калію, то відбувається зменшення гіпокаліємії, яка викликана діуретиком. Одночасне застосування інгібіторів АПФ з калійзберігаючими сечогінними препаратами, а також примінення калію у хворих з порушеннями функції нирок, може привести до суттєвого підвищення калію в сироватці. Якщо застосування перерахованих засобів вважається оправданим, їх необхідно застосовувати з обережністю, регулярно визначаючи рівень калію в сироватці.

При застосуванні інгібіторів АПФ можливе зниження літію, тому необхідно регулярно визначати рівень літію при одночасному застосуванні препаратів літію.

Кашель – вкрай неприємна побічна дія інгібіторів АПФ, яка виникає у 20% хворих без будь-якої іншої видимої причини. Звичайно, він супроводжується підвищеним подразненням глотки і частіше спостерігається у жінок. Як правило, поява стійкого і сильного кашлю – покази до відміни інгібіторів АПФ. Можливо кашель – найголовніша перешкода більш широкого використання цього класу препаратів, які у інших відношеннях вважаються особливо безпечними і добре переносяться. Із-за цієї проблеми було зроблено багато спроб знайти нові способи пригнічення ренін-ангіотензинової системи. Сподівалися, що це допоможе уникнути кашлю. Одним із можливих вирішень цієї проблеми міг би стати антагоніст рецепторів ангіотензину. Проте ці сполуки ще не досягли широкого клінічного застосування. На теперішній час є **два можливих шляхи пригнічення кашлю або його послаблення**: 1) призначення іншого інгібітора АПФ – цілазаприл; 2) модифікація режиму дозування попереднього інгібітора АПФ. Повне або часткове зникнення кашлю спостерігалось через декілька днів – 2-3 тижні. Таким чином, викликаний інгібіторами АПФ кашель представляє собою серйозну клінічну проблему через такі **причини**, як:

- висока частота кашлю – 20% і більше хворих, які приймають інгібітор АПФ
- сильний і стійкий кашель – найчастіша причина від-

міни інгібітора АПФ

– якщо не признати за інгібітором АПФ здатність викликати кашель, то це може призвести до непотрібних обстежень, у тому числі фіброволоконної бронхоскопії

– у хворих із серцевою недостатністю кашель можна прийняти за симптом клінічного погіршення.

Який механізм лежить в основі зникнення кашлю. Оскільки невідомо, яким шляхом інгібітори АПФ викликають кашель, залишається неясним і механізм зникнення цієї побічної дії. Висунуто декілька теорій: АПФ ідентичний кініназі II – ферменту, який руйнує брадикінін. Тому генез кашля пробували пояснити обміном брадикініну. Ця гіпотеза підтверджується тим, що інгібітор АПФ посилює кропив'янку, викликану підшкірним введенням брадикініну. Крім того, деякі інгібітори АПФ можуть викликати ангіоневротичний набряк, в якому роль медіатора може грати брадикінін. У хворих з гіперреактивністю дихальних шляхів брадикінін викликає бронхоспазм. Абсолютно не можна вважати доведеним, що сухий кашель, характерний для інгібіторів АПФ, обумовлений накопиченням брадикініну. Є передбачення, брадикінін стимулює аферентні нервові C-волокна, що веде до звуження бронхів через аксон-рефлекс. Таким чином, можна передбачити, що інгібітори АПФ індукують запалення. Цілазаприл не володіє такими властивостями, на відміну від інших інгібіторів АПФ, тому не викликає кашлю.

Блокатори рецепторів ангіотензину II. Це сама сучасна група препаратів. Ангіотензин II – потужний судинозвужуючий засіб, синтез якого відбувається під впливом ниркового ферменту реніну. Одним із ефектів ангіотензину II є стимуляція вироблення альдостерону, який затримує виділення нирками солі і рідини. Ліки, які блокують рецептори (місце взаємодії ангіотензину II з клітиною), перешкоджають звуженню судин і полегшують виведення солі і води із організму. Внаслідок цього тиск знижується. Ця група препаратів відрізняється дуже доброю переносимістю і практично не викликає побічних дій. В 2006 році компанія Солвей Фарма надала українському ринку новий ефективний і безпечний препарат із групи блокаторів рецепторів ангіотензину II – Теветен, який володіє подвійним механізмом дії: він не тільки блокує судиннозвужуючий ефект ангіотензину II, але і усуває судиннозвужуючий вплив з боку симпатичної нервової системи.

ПОБІЧНІ ДІЇ ПСИХОТРОПНИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Значним досягненням нашого часу є становлення психофармакології і широка клінічна апробація психотропних засобів. Психіатри і невропатологи отримали зрештою достатньо активні ЛЗ, які дозволяють цілеспрямовано вплинути на нервово-психічні процеси. Згідно з сучасною класифікацією психотропні препарати поділяються на **такі групи**:

1. Нейролептичні засоби.
2. Транквілізатори.
3. Седативні засоби.
4. Антидепресанти.
5. Препарати літію.
6. Засоби, стимулюючі центральну нервову систему.

Багато вчених вважає, що якби не велика користь, яку приносить психотерапія, то частота і серйозність побічних реакцій, які спостерігаються у пацієнтів, могли би різко обмежити застосування психотропних засобів.

Можливі побічні реакції психотропних засобів можна об'єднати в такі групи:

- психопатологічного характеру (депресія, зміни стану свідомості)
- невропатологічного характеру (різноманітна екстрапірамідна симптоматика, судомний синдром)
- соматичного характеру (у тому числі перебігаючі за типом медикментозної алергії).

Існує ще один важкий наслідок побічної дії, властивий усім психотропним засобам, який має не тільки медичне значення, але і велике соціальне значення, – **це медикаментозна залежність**. Утворюючи у людини своєрідний певний психічний стан, психотропні засоби здатні викликати деяку подібність ейфорії і абстиненції, які є роковою причиною медикаментозної залежності. Наркоманії, які викликаються психотропними засобами, опісані для всіх без винятку препаратів даної групи.

Пригнічуючий вплив нейролептичних, або антипсихотичних речовин використовується при афективних розладах і станах збудження. Саме у зменшенні збудження і полягає антипсихотичний ефект цих речовин. Основну групу нейролептичних засобів складають похідні фенотіазіну (пропазин, аміназин), а головним їх представником є аміназин. Аміназин (хлорпромазин, мегафон, плегомазин) знижує больову чутливість і потенціює дію знебо-

люючих, наркотичних і снодійних засобів. Він володіє седативним ефектом, сприяє розслабленню скелетної мускулатури, знижує температуру тіла, виявляє протиблювотну, протиікотну, антигіпертензивну дію. Сума цих властивостей дозволяє широко застосовувати аміназин в хірургічній, акушерській, терапевтичних клініках. Але головними галузями застосування аміназину є невропатологія і психіатрія. Типові побічні ефекти розвиваються залежно від фази дії аміназину. **Перша фаза** триває 10-12 годин і супроводжується різким почашанням пульсу, падінням артеріального тиску, можливий розвиток ортостатичного колапсу. Лихоманка, вимушені рухи м'язів обличчя і плечового поясу, диспепсичними розладами. **Друга фаза** – це фаза адаптації організму. Але, якщо застосування тривале, то на 2-3-му тижні може наступити друга хвиля побічних явищ, які умовно можна розділити на виражені системні порушення і мало диференційовані загальні явища.

Системні порушення спостерігаються у жінок у 2-3 рази частіше, ніж у чоловіків. Тут у першу чергу розглядаються гематологічні порушення: лейкопенія, агранулоцитоз, підвищення згортання крові. Ці побічні явища, хоча і не часто (1-6% хворих з різними даними), вимагають уваги, тому, що можуть приводити до смертельного наслідку.

Другим за частотою (0,2-5%) важким побічним ефектом є токсичний вплив на паренхіму печінки і алергізуючий вплив на клітини жовчних ходів, що приводить до розвитку алергічної жовтяниці, яка у 4% хворих закінчується летально.

Третім за частотою побічним ефектом є ураження шкіри і слизових оболонок у вигляді дерматозного і дерматозно-папульозного дерматиту, глоситу, кон'юнктивіту, набряку Квінке. Ці прояви носять дуже виражений характер і зустрічаються у 2-4,6% хворих.

Необхідно відмітити, що ці алергічні реакції на аміназин можуть мати контактний характер. Професійні захворювання під дією аміназину зустрічаються у 1-3% працівників, зникають після припинення контакту, але поновлюються з вираженістю при поновленні контакту.

До **найсерйозніших побічних реакцій** при тривалому застосуванні великих доз аміназину є психічні порушення. Частіше всього вони проявляються в глибокій депресії, на тлі якої розвиваються напади психомоторного збудження, часто зі спробами самовбивства. Описуються епізодичні помутніння свідомості з деперсоналізацією і дереалізацією. Ці ускладнення спостері-

гаються частіше у хворих неврозами.

Як **рідкі наслідки побічних дій** фенотиазинової терапії описуються: цукровий діабет, некротичний нефроз, еритропенія, еозинofilія, диспротеїнемія, шкірний меланоз, атрофія зорового нерву, порушення ЕКГ, пізній хореїдний синдром, стійкі екстрапірамідні порушення.

До загальних побічних явищ відносяться неясні блукаючі больові відчуття і парестезії, диспепсичні і дизуричні симптоми, тимчасове падіння або підвищення температури тіла, порушення акомодациї, інколи стерті ендокринні порушення.

Другою підгрупою нейролептичних препаратів є алкалоїди раувольфії зміїної.

Головний представник цієї групи є **резерпін**. Інші представники раувольфії зміїної (дезерпідин, ресцинамін) повторюють ефекти резерпіну, тому застосовуються обмежено. Резерпін (серпазил, рауседил, раунорин, раупазил, сезараупін) – речовина своєрідної дії. Він володіє седативним ефектом; збуджує деякі ділянки головного мозку, про що свідчить підвищення больової чутливості і зменшення знеболювального ефекту морфіну і інших анальгетиків; збільшує ефект судомних отрут (стрихнін, коразол) і зменшує протисудомний ефект, він не блокує адренорецепторів, а володіє чіткою холінергічною дією. Встановлено, що резерпін помітно знижує рівень норадреналіну і серотоніну в тканинах мозку та інших тканинах, що приводить до порушення передачі симпатичних імпульсів у тому числі і судинозвужуючих. Резерпін стимулює підкоркові парасимпатичні центри. В результаті такого поєднання центральних і периферичних впливів резерпін знижує артеріальний тиск, викликає брадикардію і посилює моторику і секрецію в шлунку і кишківнику. Резерпін широко використовується як надійний гіпотензивний засіб і як нейролептик в психіатрії. Саме в психіатричній практиці широко розкриваються побічні дії резерпіна, тому що тут він застосовується у великих дозах. Негативна його дія проявляється на психіці, серцево-судинній системі, шлунково-кишковому тракці.

Найбільш типовою побічною дією резерпіна є глибока депресія, яка виникає у психічно хворих людей на більш пізніх етапах лікування і при застосуванні великих доз. Депресії передують заспокоєння збуджених хворих, сонливість, зняття емоційної напруги. Депресія як правило супроводжується синдромом Паркінсона. Розвиток депресії пояснюється зниженням норадреналіну і серотоніну в тканинах мозку. У хворих, які при-

ймали резерпін як гіпотензивний засіб депресія не розвивалася, але розвинулася сонливість і пригніченість настрою.

До частих побічних дій резерпіну належать різка гіпотонія і брадикардія, які поєднуються між собою, і є загрозою розвитку ортостатичного колапсу і гострої серцево-судинної недостатності. Можливе виникнення порушення серцевого ритму – екstrasistolічна аритмія.

Особливої уваги заслуговує *побічна дія резерпіну на шлунково-кишковий тракт*. У процесі лікування у хворих виникають болі в животі, нудота, проноси, які пояснюють ваготропною дією резерпіну. У окремих випадках можливі такі більш серйозні ускладнення, як загострення виразкової хвороби аж до кровотечі. Це пояснюється тим, що резерпін різко і тривало стимулює шлункову секрецію. Такий сильний парасимпатичний ефект супроводжується розширенням судин слизової оболонки шлунку. Поєднання цих факторів і приводить до загострення виразкової хвороби і розвитку кровотечі.

Алергічні побічні дії резерпіну проявляються рідко у вигляді набряку слизової оболонки носа і окремих частин шкіри. Ці реакції пояснюють не стільки алергічною природою, а порушенням під дією резерпіну виділення гіпофізом (гіпоталамусом) гормону вазопресину. До рідких побічних реакцій відносять дизуричні явища, порушення менструального циклу, статевого потягу. Загальною для всіх нейролептиків побічною дією є медикаментозна залежність. Відміна препаратів після тривалого прийому супроводжується синдромом абстиненції непереборним бажанням повторного прийому препарату. Залежність від нейролептиків розвивається не так швидко і не так яскраво виражена, як при застосуванні класичних наркотиків (морфіну чи кокаїну), але досить сильна і вимагає удосконалення лікувальних заходів щодо застосування цієї групи психотропних засобів із метою призначення їх тільки за абсолютними показами.

Транквілізатори, або атарактичні препарати, являють собою найбільш популярну групу психотропних засобів. Незалежно від хімічної структури всі транквілізатори утворюють загальний заспокійливий ефект, який проявляється у зменшенні напруження, хвилювання, тривоги і страху, афективної нестійкості і збудженості. Такого роду комплексний ефект настає без заторможення свідомості, логічного мислення і здатності до абстрактних розумових висновків. Механізм дії транквілізаторів пов'язують з заторможенням інтерневрального переносу імпульсів у ділянці підбугор'я, проте за даними електроенцефалограми

вони впливають і на інші ділянки головного мозку. Загальний комплекс транквілізуючого ефекту показує, що речовини цієї групи не володіють антипсихотичними властивостями, сфера їх застосування обмежується непсихотичними станами з переважанням астено-депресивних і астено-іпохондричних явищ невротичного або соматичного генезу. Такі стани можуть часто супроводжувати захворювання внутрішніх органів, але можуть бути окремими симптомами неврологічних синдромів.

У психіатричній практиці транквілізатори призначаються як допоміжні засоби в період ремісії захворювань, наприклад у період ремісії шизофренії. Серед похідних пропандіола ведучим препаратом є мепротан (мепробамат, транквілін, мільтаун). Побічні дії при лікуванні мепротаном незначні. Хворі скаржилися на головокружіння, слабкість, в'ялість, нудоту, тобто ті скарги, які характерні для неврастенічних станів. Мепротан є малотоксичним, крім того, якщо його поєднувати в терапії з нейролептиками, побічні дії останніх виникають помітно рідше. Мепротан у рідких випадках може викликати алергічні реакції по типу кропив'янки, артралгії, набряк Квінке і диспепсичні розлади. Всі ці явища швидко проходять після відміни препарату.

Останнім часом досить часто використовуються *транквілізуючі ефекти похідних дифенілметану (амізилу)*. Ці речовини блокують М-холінореактивні системи висхідної частини ретикулярної формації, чим знижують активність коркових структур. Е результаті нормалізуються різко підвищені при неврозах умовно-рефлекторні реакції. Амізил характеризується слабкою антифобічною дією. У хворих з психоневрологічними порушеннями він знижує стан тривоги, зменшує емоційний стрес. Терапевтичні дози амізилу викликають в'ялість, загальну втомлюваність, апатію, а також викликають холінолітичний ефект – тобто викликають сухість слизових оболонок, порушення акомодатії, збільшення частоти пульсу. Великі дози супроводжуються ознаками психічної заторможеності: приглушеністю, зниженням здатності зосередитися, втратою реального мислення. В таких випадках подальше лікування необхідно припинити.

Із похідних бензодіазепіна найбільш розповсюджені препарати: хлосепід (еленіум) і сібазон (седуксен), які показані при невротичних станах, що супроводжуються тривогою, збудженням, напруженням, підвищеною дратівливістю, безсонням. Крім транквілізуючої дії на центральну нервову систему, похідні бензодіазепіну викликають м'язеву релаксацію і дають помірний снотворний ефект (більш виражений у перші дні застосування).

Стан сонливості і відчуття фізичної втоми, пов'язане з розслабленням мускулатури, приводить до зниження працездатності. Це необхідно враховувати як проти показ для призначення препаратів бензодіазепіну особам, професія яких вимагає напруження уваги і точної координації рухів (оператори, водії транспорту, особам інтелектуальної роботи).

У виражених випадках **дискоординаційних симптомокомплекс переходить у так званий синдром імпрегнації**, який проявляється невпевненою ходою, тремором кінцівок, головокружінням, відчуттям згинання колін. Синдром імпрегнації викликає хлосепід (еленіум) і менше сібазон (седуксен), інші препарати цієї групи менш токсичні. Синдром імпрегнації викликається через повільне виділення із організму (до 48 год.). Із інших побічних явищ при призначенні бензодіазепінів відмічається зниження гостроти зору, диплопія, порушення акомодациї, підвищення внутрішньоочного тиску, шкірний свербіж, нудота, закрепи, порушення менструального циклу, зниження лібідо. Інколи на початку лікування спостерігається парадоксальна реакція у вигляді дратівливості і психомоторного збудження.

Останніми роками з'явилися нові препарати, які суттєво відрізняються від бензодіазепінів не тільки малою токсичністю, але і такими особливостями дії, які дозволяють їх виділити в окрему **групу денних транквілізаторів**. Ці препарати (мебікар, літоніт, оксілідін, фені бут) як і інші транквілізатори, знімають дратівливість, зменшують тривогу, знімають страх. Але, на відміну від інших транквілізаторів, вони не викликають зниження м'язевого тону сонливості, психічної в'ялості, а в стресових ситуаціях покращують самоопанування, підвищують адекватність поведінки і рішень, підвищують операторську діяльність людини. Саме ці властивості дозволяють назвати ці препарати денними транквілізаторами, тобто тими, які приймаються у денний час (в робочий час).

Механізм дії цих речовин полягає в тому, що вони знижують лабільність коркових нейронів і блокують ретикулярну формацію стовбура головного мозку, впливають на емоціогенні структури лімбічної системи, знижуючи активність окисного фосфорилування і зменшуючи активність дихальних і окисно відновлювальних ферментів нейронів. Важливою особливістю денних транквілізаторів є незначна кількість побічних реакцій. Так, при прийомі оксолідіна в окремих випадках відмічається сухість у роті, легка нудота. При парентеральному введенні інколи з'являється відчуття легкого сп'яніння. При прийомі мебікару можливі алер-

гічні реакції у вигляді шкірного свербіжу і висипань. Підвищена доза фенібуту може викликати сонливість. при прийомі літофіта натще виникає скороминуче почервоніння шкіри обличчя і шиї, яке супроводжується свербіжем, характерним для всіх препаратів нікотинової кислоти (а лімоніт – препарат нікотинової кислоти).

До препаратів групи денних транквілізаторів медикаментозна залежність не розвивається.

Четверту групу речовин психотропної дії становлять **антидепресанти, або тімолептичні засоби**. Основна властивість цих препаратів полягає у зменшенні депресивних станів. Проте при підвищенні дози поряд з антидепресивним починає відмічатися і стимулюючий ефект, все більш наростаючий при збільшенні дози препаратів. Особливо важливо врахувати цю особливість при призначенні препаратів даної групи хворим на шизофренію з депресивним синдромом. Застосування антидепресантів у таких хворих неминуче приводить до поряд зі зменшенням депресії до посилення марення, галюцинацій і до наростання збудливості. Імізин (тофраніл, іміпрамін, меліпрамін), окрім антидепресивного ефекту, виявляють також слабку папавериноподібну, сильну антигістамінну дію і гіпотермічний ефект. Методом умовних рефлексів показано, що імізин посилює процес збудження в корі, одночасно послабляючи всі види внутрішнього торможення. Подразнюючий процес посилюється і в підкорці, що проявляється підвищенням харчової реакції, статевим збудженням і тахікардією. Імізин впливає переважно на синаптичні холінергетичні системи.

Часті побічні реакції імізину: сухість у роті, порушення акомодації, головний біль, нудота, блювота, свербіж, парестезія, затримка сечовиділення. Можливі напади м'язової слабкості, які супроводжуються різким падінням артеріального тиску. **Найбільш важкими побічними діями є психотичні розлади:** марення, галюцинації, сплутаність свідомості і збудженість, маніакальні стани. Ці побічні реакції виникають при тривалому прийомі великих доз імізину. Крім того, після з'єднання з білками імізин набуває виражених антигенних властивостей, тому можуть виникнути алергічні реакції.

Останнім часом з'явилися менш токсичні **антидепресанти антимоноаміноксидазного механізму дії**, наприклад, іналамід. Ці речовини знижують артеріальний тиск і можуть застосовуватися при стенокардії. До **побічних реакцій цієї групи** відносять мінучий головний біль, головокружіння, нудота, пітливість, виражена гіпотензія. В окремих випадках може розвинути пар-

доксальна реакція: піднімається артеріальний тиск (до 170\120 мм.рт.ст.), збільшується частота пульсу і дихання, підвищується температура тіла, розширюються зіниці. Через 5-6 днів після відміни препаратів всі ці явища зникають без серйозних наслідків.

У 1949 році було виявлено сильну специфічну антиманіакальну дію солей літію, особливо у хворих маніакально-депресивним психозом. Лікувальна дія солей літію проявлялася і у маніакальній і у депресивній фазах. Клінічна ефективність солей літію висока і становить 100%. Позитивний ефект відмічається через 8-10 днів. Застосування цих препаратів у 8 разів скорочує частоту і в 10 разів зменшує тривалість маніакальних або депресивних станів. Солі літію мають переваги перед іншими психомоторними засобами. Ці препарати не викликають у хворих заторможеності і сонливості, не впливають на працездатність і в той же час успішно корегують підвищену психомоторну активність. У солей літію є властивість не тільки купувати, але і попереджувати афективні розлади. Механізм дії цих препаратів до кінця не вивчений. Найбільш імовірним є механізм транквілізуючої дії полягає у зміні мембранних потенціалів, через що модулюється збудливість нейронів в критичних ділянках мозку. Достовірних даних які саме структури головного мозку є чутливими до солей літію в літературі немає. В психіатричній практиці для отримання антиманіакального ефекту солі літію призначаються у великих дозах, хоча літій має властивість кумулюватися. Тому за таких умов розвивається побічний переважно токсичний ефект. Отруєння літієм розвивається раптово і може виникнути на будь-якому етапі, починаючи з 7 дня.

Спочатку відмічається шлунково-кишковий синдром – нудота, блювота, болі в животі, пронос. Потім приєднується м'язова слабкість, спрага, часте сечовиділення, загальна слабкість, заторможеність, тремор рук. Зазвичай ці симптоми безслідно проходять після відміни препарату, проте описані важкі випадки зі смертельним наслідком. У таких випадках розвивається вираженна спрага, посилюється поліурія, прогресує порушення діяльності центральної нервової системи. Описані також випадки непереносимості солей літію.

На кафедрі Одеського медичного університету створений новий оригінальний препарат, який є органічним з'єднанням нікотинової кислоти з літієм (літоніт). Препарат характеризується більш сильним транквілізуючим ефектом, ніж солі літію і нікотинової кислоти окремо. Він виявляє заспокійливу дію на хворого, знижує збуджуючу дію амфотамінів і дає дуже чіткий

антиагресивний ефект. Позитивним є низька токсичність цього препарату (4-5 разів менше ніж у препаратів солей літію).

Остання група психотропних ЛЗ – це *психомоторні стимулятори*, або психоаналептичні засоби (фенамін, мерідил). Речовини цієї групи збуджують вищу нервову систему, створюють відчуття бадьорості, знижують сонливість і втомлюваність, покращують фізичну і розумову працездатність. Дія цих препаратів проявляється швидко а при внутрішньовенному введенні – миттєво.

Такий приємний бадьорий діяльний стан, який викликається психостимуляторами, привернув увагу до молоді. В кінці 1967 року в Хайт-Ашбері (квартал в Сан-Франциско, США) відкрилася спеціальна клініка. За 15 місяців побувало близько 3 000 наркоманів, серед яких багато вводили амфетаміни внутрішньовенно. Це сама серйозна побічна дія психостимуляторів – легкість, з якою виникає залежність від них і дуже великі масштаби розповсюдженості цієї медикаментозної залежності. В підгрупу психостимуляторів включаються похідні пурину (кофеїн), фенілалкінаміни і їх аналоги, ноотропні препарати. Головний представник амфотамінів – фенамін. Збуджуюча його дія спрямована переважно на адренореактивні системи висхідної частини ретикулярної формації. Кора збуджується вторинно. Внаслідок цього він є антагоністом аміназину, а також наркозних і снодійних засобів і використовується для лікування патологічної сонливості і пригніченості. Фенамін різко знижує відчуття голоду, що привело до того, що його і його аналоги (мефолін, грацідін) використовують для лікування ожиріння. Побічна дія фенамін і його аналогів – це симпатичний вплив на серцево-судинну систему (підвищення артеріального тиску, тахікардія, різке збільшення потреби в кисню міокардом) і на центральну нервову систему (рухове і психічне збудження). Амфотаміни суворо протипоказані при артеріальній гіпертензії, атеросклерозі і серцевій недостатно.

ПОБІЧНІ ДІЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДІВ

Представники: преднізолон ацетат, метил преднізолон, фторокорт, лоринден, мазь триамцинолона.

Існує два види загрози тривалій глюкокортикоїдній терапії: пригнічення функції наднирників і розвиток змін, подібних синдрому Іщенко-Кушінга. При застосуванні в протизапальних дозах можливий розвиток непереносимості глюкози, остеопорозу, вугрів.

Реакції підвищеної чутливості: не дивлячись на те, що глюкокортикоїди володіють імунодепресивною й протизапальною діями, зустрічаються **алергічні реакції:** кропив'янка, збільшення кількості еозинофілів в крові. Описані анафілактичний шок після інтраназального введення гідрокортизону, а також небезпечні для життя реакції анафілактичного типу на внутрішньовенне введення гідрокортизону у хворих астмою.

Канцерогенна дія. Істинна карценогенна дія глюкокортикоїдів не установлена, проте добре відомо, що злаякісні новоутворення часто виявляють у хворих, які піддаються імунодепресивному лікуванню за допомогою тих чи інших препаратів.

Серцево – судинна система

Мінералокортикоїдна дія кортикостероїдів може обумовити затримку солей і води, що в свою чергу інколи приводить до розвитку артеріальної гіпертензії. Описані відповідні зміни на ЕКГ. Гіпокаліємія може приводити до аритмій, серцевої недостатності і до раптової зупинки серця. Тривале лікування глюкокортикоїдами може супроводжуватися артеріїтом. Припинення тривалого лікування у хворих ревматизмом часто викликає розвиток вузликового периартеріїту.

Дихальна система.

Останнім часом широко застосовуються глюкокортикоїди у вигляді аерозолей при алергічних ринітах і бронхіальній астмі. Вони можуть викликати атрофічні зміни, грибкові і інші ураження слизової оболонки носа. Інші автори вважають, що такі аерозолі успішно застосовуються при астмі і, крім кандидозу ротової порожнини у 5-10% хворих, не викликають збільшення частоти захворювань органів дихання. Частота і ступінь системних глюкокортикоїдних ефектів залежить від стероїду, який використовується в аерозолі. З іншого боку, у виникненні побічних ефектів можуть бути винні складові частини аерозолей.

Нервова система

Психостимулюючий ефект глюкокортикоїдів залежить від дозування, тривалості лікування і особистості хворого. Діапазон психічних розладів коливається від порушень поведінки, пов'язаних з підвищеною збудливістю, безсонням, ейфорією, зміною настрою до психотичних епізодів, які включають маніакальні,

депресивні і параноїдні стани, а також гострі інтоксикаційні психози. Тривале лікування глюкокортикоїдами може призвести до атрофії головного мозку.

Неврологічні явища. При тривалому лікуванні глюкокортикоїдами можуть з'явитися симптоми латентної епілепсії, можливим є набряк диску зорового нерва і підвищення внутрішньочерепного тиску, особливо у дітей. З іншого боку, застосування глюкокортикоїдів може частково попередити набряк мозку при хірургічних операціях. При інтратекальному введенні стероїдів можливе підвищення вмісту білку в спинномозковій рідині. Існує загроза виникнення арахноїдиту й менінгіту. Водночас відмічена сприятлива дія глюкокортикоїдів при лікуванні енцефаліту.

Ендокринна система і обмін речовин

Підвищенні рівні глюкокортикоїдів в плазмі, які досягають при денній дозирівці більше 50 мг гідрокортизону. Звичайно протягом 2-х тижнів призводять до ятрогенного синдрому Іщенка-Кушінга. Спонтанний або індукований синдром Іщенка-Кушінга характеризується, головним чином, артеріальною гіпертензією, появою вугрів, порушеннями зору і статевої функції, гіпертрихозом або вірилізмом, ожирінням, закругленням обличчя, психічними симптомами, набряками, сповільненим загоєнням ран. Крім того, можуть спостерігатися підвищення внутрішньочерепного тиску, глаукома, катаракта, панкреатит.

ПОБІЧНІ ДІЇ ОНКОПРЕПАРАТІВ (ХІМІОТЕРАПІЇ)

З огляду на недостатній вибір антиканцерогенів неможливо уникнути певного uszkodження здорової тканини, яке викликане побічними ефектами.

Нудота і блювання. Не всі цитостатики викликають блювання, та й пацієнти щодо подібних реакцій істотно відрізняються один від одного. Серед усіх цитостатиків найбільш здатних викликати блювання, є цисплатин та сполуки, що мають платину (кармкстин, лемустин), тому необхідно проводити необхідну профілактику. Нудота може тривати 5-7 днів після початку лікування, тому протиблювотне лікування слід розраховувати саме на цей період. Для більшості пацієнтів, які лікуються препаратами з платиною, комбінація метоклопраміду й дексаметазону має найкращий протиблювотний ефект. Ці препарати необхідно призначати у адекватних дозах (3-4 мг метокло-

праміду на 1 кг маси тіла хворого призначається протягом першої доби). Прте таке дозування препарату може викликати побічні ефекти у вигляді екстрапірамідних розладів (посмикування обличчя, розлади руху язика), особливо у людей молодого віку до 30 років. Дексаметазон призначається у дозі 6 мг у 20 мл фізіологічного розчину внутрішньовенно протягом 10-15 хвилин під час введення цисплатину.

Алопеція пов'язана із застосуванням деяких цитотоксинів. Особливо доксорубіцину та циклофосфаміду. Якщо призначено ці ліки, важливо заздалегідь попередити пацієнта про це (у разі потреби про необхідність перуки). Втрачене волосся майже завжди відновлюється після припинення терапії.

Психологічні впливи: думки про доцільність приходу до лікаря, емоційні реакції на родину і друзів, вплив на обов'язки на роботі та вдома, почуття тривоги та напруження, поганий настрій, депресія, клопоти при паркуванні машини тощо. Терапевт мусить усвідомлювати той психологічний вплив, який справляє хіміотерапія на пацієнтів протягом кількох місяців. Якщо хворому дати пораду в прийнятній для нього формі, то більшість пацієнтів терпляче ставляться до повідомлення про діагноз та добре переносять початок лікування і перебувають тривожними і пригніченими лише у процесі лікування. Усвідомлення цього важливо для лікаря, а постійні запевнення в успіхові лікування та підтримка хворому конче необхідні.

Зріст. Обстеження дітей, які лікувалися від злоякісних новоутворень, свідчить про те, що поєднання цитостатиків з радіацією може викликати зупинку у фізичного росту. Щодо того, чи можуть вони серйозно зашкодити роумовому розвитку, аргументи суперечливі.

Фертильність. У більшості дітей, яких лікували цитостатиками, до початку статевої зрілості, дітородна функція збережена. Щодо дорослих, то вони можуть її втратити. Це стосується насамперед чоловіків. Для жінок ця проблема мінлива. Вона залежить від їх менструального циклу до захворювання та періоду до очікуваної менструації. Багато жінок, що страждають злоякісними новоутвореннями, можуть бути субфертильними вже на час встановлення діагнозу, а аменорея є звичним явищем упродовж того часу, коли жінка лікується. Однак це не загальне явище, оскільки, цитотоксини потенційно тератогенні пацієнтам обох статей. Тому на час хіміотерапії необхідно користування контрацептивними засобами.

Встановлено, що діти, які одержували протиракову терапію,

можуть успішно народжувати дітей після досягнення дітородного віку. Кількість успішних вагітностей у цій ситуації становить близько половини відповідної кількості серед нормального населення, а частота природжених вад у другому поколінні дітей не вища ніж очікуваних.

Вторинна злоякісність. Вплив цитотоксинів у незначній кількості пацієнтів може пов'язуватися із розвитком другого, можливо злоякісного захворювання. Серед типових випадків – гострий мієломний лейкоз, який розвивається через 5 років після використання агентів алкилації. Дослідження понад 5 000 випадків раку яєчників, який лікували агентами алкилації, показало, що ризик розвитку гострого лейкозу тут у 36 разів вищий, ніж серед нормального населення. Однак, з цим рідкісним явищем пов'язані лише певні типи протиракових ліків.

ПОБІЧНІ ДІЇ ЛЗ ДЛЯ МІСЦЕВОЇ АНЕСТЕЗІЇ

Місцевоанестезуючі засоби, місцеві анестетики – це ЛЗ рослинного походження або отримані синтетичним шляхом, які викликають оборотну втрату спочатку больової, а потім інших видів чутливості внаслідок прямого контакту з електрозбудливою мембраною нервових клітин, зокрема їх відростків, а також си-напсів.

В основі анестезуючої дії лежить пригнічення здатності мембрани генерувати потенціал дії сповільнення транспорту йонів і проведення імпульсу нервовими волокнами, а також гальмування аксонного транспорту білків.

Місцеві анестезуючі засоби належать до 2 хімічних груп: складні ефіри параамібензойної кислоти (анестетики Ester-типу) й анестетики Amide-типу. Місцеві анестетики Ester-типу включають прокаїн (новокаїн), тетракаїн, кокаїн, бензокаїн, бенкаїн, оксетакан, бутетамін, хлоропрокаїн, циклометикаїн, прокаїн, проксиметакан, тетракаїн. До місцевих анестетиків Amide-типу належать лідокаїн, бупівакаїн, дибукаїн, етидокаїн, тримекаїн, цинхокаїн, диклонін, етидокаїн, артикаїн, мепівакаїн, прилокаїн, прамокаїн, ультракаїн.

Для практичного застосування засоби для місцевої анестезії поділяють на групи:

- 1) для поверхневої анестезії (анестезин, дикаїн);
- 2) переважно для провідникової та інфільтраційної анестезії (новокаїн, тримекаїн, ультракаїн, бензофурокаїн);

3) переважно для епідуральної і субарахноїдальної анестезії (лідокаїну гідрохлорид, тримекаїн, бупівакаїн);

4) для всіх видів місцевої анестезії (лідокаїну гідрохлорид).

Загальний механізм дії: нервова тканина містить велику кількість ліпідів, тому ліпофільність основ місцевих анестетиків, які вивільняються, забезпечує проникнення їх у мембрани нервових клітин. Вважають, що взаємодія з ліпідною фазою мембран визначає генералізовану (неспецифічну), а зв'язування з протеїнами мембран – вибірково (специфічну) дію місцевого анестетика. У мембрані нервової клітини основа перетворюється на йонізовану катіонну форму, після чого набуває здатності зв'язуватися з рецептором. Внаслідок взаємодії місцевих анестетиків з рецепторами мембран нервових клітин заряд мембрани (потенціал спокою) стабілізується. На цю ділянку фіксованого спокою і «наштовхується» хвиля збудження (деполяризації) у нервовому волокні. Стійке місцеве збудження, яке переходить у гальмування (парабіоз), і є фізіологічною основою місцевої анестезії. Нервові структури при цьому втрачають збудливість і провідність.

Потужність дії залежить від розчинності в жирах: чим вище ліпідорозчинність препарату, тим він потужніший. А тривалість дії залежить від зв'язку з протеїнами: чим більше зв'язок з білками, тим довше дія. Так, бупівакаїн, тетракаїн добре ліпідорозчинні і мають високий відсоток зв'язування з білками, тому вони є препаратами тривалої дії та потужніші за інші.

Ускладнення, пов'язані з прийманням місцевих анестетиків, розділяють :

- токсична дія;
- дія на центральну нервову систему;
- дія на серцево-судинну систему;
- місцеві реакції;
- побічна дія, яка обумовлена зміненою чутливістю до місцевих анестетиків;
- ідіосинкразія;
- алергія.

Системна токсична дія

Системна токсичність розвивається на тлі високої концентрації місцевого анестетика в плазмі. Це, як правило, наслідок передозування при внутрішньосудинному або субарахноїдальному введенні препарату. Оскільки, центральна нервова система більш чутлива до токсичного впливу місцевих анестетиків, вона уражується першою.

Передозування відноситься до системних ускладнень. Неприятливі наслідки можуть проявитися відразу при ненавмисному внутрішньосудинному введенні або при нестандартних умовах всмоктування, наприклад, в запалених або щільно іннервованих тканинах, а також наслідки можуть виявлятися пізніше, як реакція передозування, наступна за ін'єкцією надмірної кількості анестетика.

Безпосереднє лікування несприятливих реакцій на місцеві анестетики або вазоконстриктори залежить від присутніх симптомів. Якщо реакція носить слабковиражений і швидко перехідний характер, обмежуються спостереженням контролем страху пацієнта та припиненням лікувальних заходів. При наростаючій системній реакції вкрай важливо забезпечити додатковий доступ кисню і контроль дихання, так як недостатня вентиляція легенів підвищує ризик розвитку судом і порушень з боку серцево-судинної системи.

Прояв симптомів інтоксикації залежить від концентрації анестетиків в сироватці крові. При рівні анестетика в сироватці менше 5 мг/л (дорівнює 500 мг артикаїну, лідокаїну або мепівакаїна) симптомів інтоксикації звичайно не спостерігається. Перші ознаки інтоксикації центральної нервової системи можуть проявитися у вигляді головного болю. Як правило, максимальний рівень концентрації в сироватці крові досягає у дітей, пацієнтів з низькою масою тіла, або в разі внутрішньосудинної ін'єкції.

При підвищенні концентрації препарату в сироватці крові від 5 до 10 мг/л спостерігається запаморочення, відчуття тривоги, сплутана свідомість, м'язові скорочення, що є першими ознаками інтоксикації центральної нервової системи. Якщо цей рівень продовжує підвищуватися далі (тобто знаходиться в межах від 10 до 15 мг/л), то спостерігаються такі розлади діяльності центральної нервової системи як судоми, утруднене дихання. Стан також ускладнюється ознаками порушення діяльності серцево-судинної системи.

При більш високому рівні концентрації препарату в сироватці крові (від 15 до 20 мг/л) спостерігаються ще більш серйозні ознаки інтоксикації: конвульсії, кома, зупинка дихання.

При рівні концентрації препарату в сироватці крові, що перевищує 20 мг/л настає смерть унаслідок зупинки дихання і серцевої діяльності.

При появі перших симптомів інтоксикації необхідно негайно припинити введення анестетика. Помірна ступінь побічних ефектів не вимагає ніякого медикаментозного лікування. У випадку,

коли симптоми інтоксикації носять тривалий характер, необхідно вживати заходів. Розвиток інтоксикації пов'язане зі швидкістю метаболізму місцевого анестетика.

Сприятливі фактори для передозування місцевих анестетиків:

Фактори пацієнта: вік, вага, інші препарати, стать, наявність захворювань, спадковість, психологічна установка та навколишнє середовище.

Фактори препарату: вазоактивність, концентрація, доза, техніка ін'єкції, швидкість введення, васкулярні.

Підвищення рівня концентрації місцевого анестетика може виникнути внаслідок таких факторів:

1. Біотрансформація препарату протікає дуже повільно.
2. Нетрансформовані залишки препарату занадто повільно виводяться з організму нирками.
3. Введення надто великої дози препарату.
4. Абсорбція препарату з ділянки ін'єкції занадто швидко.
5. Ненавмисна внутрішньосудинна ін'єкція.

Центральна нервова система

Місцевоанестезуючі речовини, потрапляючи в системний кровооб, впливають на функції інших систем організму: стимулюють центральну нервову систему, викликають неспокій, тремор, а в токсичних дозах – судоми, після чого може розвинутися депресія, навіть смерть внаслідок пригнічення дихання. Світлобоязнь, дзвін у вухах, оніміння навколо рота, неспокій, м'язові посмикування, слухові і зорові галюцинації, тоніко-клонічні судоми, втрата свідомості, зупинка дихання.

Серцево-судинна система

Гострі розлади кровообігу в результаті застосування місцевоанестезуючих засобів найчастіше мають психогенну основу й обумовлені адреналіном або є наслідком токсичної дії препарату на серцево-судинну та/або центральну нервову систему. Побічні ефекти такого роду включають тахікардію, підвищене потовиділення, стан напівнепритомності, головний біль. Кардіодепресивний ефект місцевих анестетиків зумовлений зниженням збудливості і сповільненням провідності у міокарді – зменшується частота і сила скорочень серця. Так, новокаїнамід і лідокаїну гідрохлорид застосовують у клініці як активні антиаритмічні засоби. Місцеві анестетики (крім кокаїну) викликають

артеріальну гіпотензію, головним чином за рахунок прямої дії на стінку судин, а також шляхом блокади судинозвужувального ефекту норадреналіну, ангіотензину, простагландинів. Спазмолітичний ефект препаратів зумовлений їх впливом на гладкі м'язи внутрішніх органів: гіпертензія, тахікардія, зниження скоротливості міокарда і падіння серцевого викиду, гіпотонія, синусова брадикардія, шлуночкові порушення ритму, зупинка кровообігу.

Побічна дія, обумовлена зміненою чутливістю до місцевих анестетиків

Засоби для наркозу, снодійні, транквілізатори, нейролептики і наркотичні анальгетики посилюють дію місцевих анестетиків (потенціювання – фармакологічний синергізм), а стимулятори нервової системи, навпаки, зменшують.

Похідні пара-амінобензойної кислоти (новокаїн, анестезин, дикаїн) знижують протимікробну активність сульфаніламідних препаратів.

Антихолінестеразні засоби підвищують анестезуючу дію новокаїну, сповільнюючи руйнування його псевдохолінестеразою плазми крові.

Необхідно зауважити, що багато побічних ефектів місцевих анестетиків, наприклад, набряк у місці введення, артеріальна гіпотонія, тахікардія, колапс, зустрічаються як при алергічних, так і при неалергічних реакціях на ці препарати.

Алергічні реакції

Алергічні реакції на місцеві анестетики можуть розвиватися на консерванти (бісульфіт і пара-бензойна кислота), що входять до їх складу. Анафілактичний шок на введення місцевих анестетиків притаманний засобам Ester-типу (новокаїн та ін.). Серед місцевих анестетиків I-ї групи часто спостерігаються перехресні алергічні реакції. Перехресні реакції між препаратами I та II групи відсутні. Місцеві анестетики II групи рідше викликають побічні ефекти, ніж препарати I групи (лідокаїн, прилокаїн і мепівакаїн).

До групи препаратів, які також широко використовуються в анестезіології й нерідко викликають розвиток алергії, належать м'язові релаксанти (суксаметоній, векуроній, цизатракурій, атракурій, мівакурій, рокуроній та інші). Частота алергічних реакцій, що розвиваються під впливом м'язових релаксантів становить 60-70 % від числа всіх реакцій під час проведення загальної ане-

стезії, а приблизно 15 % – з лактексом і антибіотиками. У 3-4 % спостережень причиною реакцій бувають колоїдні плазмозамінники. Клінічні прояви гіперчутливості до м'язових релаксантів поділяють на:

- загальні: колапс, тахікардія, аритмія, зупинка серця;
- респіраторні: бронхоспазм;
- шкірні: гіперемія, загальна еритема, дифузна кропив'янка, ангіоневротичний набряк;
- кишкові: діарея;
- гематологічні: дисеміноване внутрішньосудинне згортання.

З метою діагностики гіперчутливості до даної групи ЛЗ рекомендується використання шкірного тестування, зокрема внутрішньошкірний тест і прик-тест з різними концентраціями міорелаксантів до місцевих анестетиків, а також лабораторні методи специфічного вивільнення гістаміну під впливом міорелаксантів і радіоалергосорбентний тест, оскільки, алергічна реакція на цю групу препаратів частіше перебігає за IgE-залежним (анафілактичним) типом.

Місцеві реакції

Розвиток кропив'янки частіше викликають місцеві анестетики; алергічний васкуліт – препарати крові й латекс; еритродермію й вузлувату еритему – новокаїн, алергічний контактний дерматит – місцеві анестетики (анестезин, бензокаїн, прокаїн, тетракаїн та інші ефіри параоксибензойної кислоти), анафілактичний шок – місцеві анестетики й міорелаксанти.

Особливе місце в алергології й анестезіології посідає проблема *псевдоалергічних реакцій*, розвиток яких опосередкований тими ж медіаторами, що й при справжній алергії. Клінічні ознаки імітують алергію, але імунні механізми в цьому не беруть участь. Виявляються подібні реакції найчастіше таким чином:

- гостра недостатність кровообігу аж до повної картини шоку (анафілактичної реакції);
- прояви з боку дихальних шляхів (від риніту до тяжкого нападу бронхіальної астми);
- у вигляді порушень функції шлунково-кишкового тракту, аж до тяжкої діареї;
- шкірні прояви у вигляді кропив'янки, можливі також висипи;
- у вигляді гематологічних реакцій, нефриту, гепатитів та інших вісцеральних проявів, які можуть бути неімунного генезу.

Більшість лікарських псевдоалергічних реакцій пов'язана з прямим вивільненням гістаміну з опастистих клітин і базофілів під впливом таких лікарських препаратів, як анестетики, міорелаксанти, плазмозамінники, рентгенконтрастні речовини, вітаміни групи В, ЛЗ із вмістом йоду, бромур та інші. Крім того, анестетики, міорелаксанти і рентгенконтрастні речовини здатні викликати активацію системи комплементу за альтернативним шляхом, що також призводить до дегрануляції тучних клітин і вивільнення гістаміну. Частіше подібні реакції виникають у пацієнтів із захворюваннями печінки і нирок, що викликають додаткові порушення інактивації гістаміну в організмі й накопичення його в тканинах.

Для діагностики причинно значущих лікарських алергенів використаний комплекс алергологічних методів, який включає збір алергологічного анамнезу, тести *in vitro* (реакція дегрануляції базофілів за Шеллі, показник пошкодження нейтрофілів, реакція інгібіції міграції лейкоцитів, метод імунотермістометрії). Серед лікарських алергенів переважають засоби для премедикації (димедрол, атропін), анестетики (тіопентал, каліпсол), атарактик (сибазон), антистресові препарати (лідоканін, новокаїн). При цьому в 1/2 випадків стан гіперчутливості обумовлений 2-3 лікарськими препаратами одночасно, що викликає у пацієнтів найбільш тяжкі клінічні форми алергічної реакції.

Анестезія неминує супроводжується поліпрагмазією, і внесок кожного препарату (у тому числі міорелаксантів і колоїдних розчинів) в генез реакції буває важко визначити. Симптоми анафілактоїдних і анафілактичних реакцій на неінгаляційні анестетики включають еритему, бронхоспазм, артеріальну гіпотонію, периферичний судинний колапс, кропив'янку, набряки та біль у животі. Незважаючи на низьку системну токсичність місцевих анестетиків, повністю уникнути побічних ефектів не вдається. Системні побічні ефекти, як правило, пов'язані з одним з компонентів у складі місцевого анестетика.

Хоча надійність шкірних проб з місцевими анестетиками остаточно неустановлені, підбір безпечного засоби для місцевої анестезії рекомендується починати саме з них. Місцевий анестетик, який використовується для проведення шкірних і провокаційних проб, не повинен викликати перехресних реакцій з препаратом, який раніше викликав алергію. Щоб уникнути псевдонегативних реакцій препарати, які використовуються для проведення шкірних проб не повинні містити судинозвужувальні засоби.

Для лікування краще застосовувати препарати, до складу яких входить судинозвужувальний компонент, оскільки, вони посилюють знеболюючу і обмежують системну дію, а алергічні реакції на сульфіти, що додаються до них для стабілізації, виникають рідко. Це – ауробін, брілукаїн-адреналін, брілукаїн-адреналін форте, маркаїн адреналін, ультракаїн Д-С, ультракаїн Д-С форте, прилокаїн з адреналіном.

Анафілактичні реакції під час загальної анестезії

Поширеність анафілактичних реакцій під час загальної анестезії становить від 1:5 000 до 1:15 000. В 4-6% випадків ці реакції призводять до смерті. Найчастіше їх викликають міорелаксанти і засоби, що використовуються для вступної анестезії (тіопентал натрію, тіамілал натрію, суксаметонія хлорид, панкуроній, тубокуркрін). Ці препарати безпосередньо стимулюють викид гістаміну. Анафілактичні реакції часто розвиваються при першому застосуванні препаратів. Вважається, що вони обумовлені надлишковим вивільненням гістаміну, не опосередкованим IgE, і підвищеною чутливістю органів-мішеней до цього медіатора.

Якщо планується хірургічне втручання, а в минулому відзначалися ускладнення під час загальної анестезії, рекомендується наступне:

- 1) використовувати інші види анестезії (спинномозкову);
- 2) з'ясувати, які засоби для анестезії застосовувалися в минулому;
- 3) провести шкірні проби і дослідження специфічних IgE, у тому числі і IgE до латексу;
- 4) не застосовувати засоби використовувані раніше;
- 5) включати в премедикацію H1-блокатори і кортикостероїди.

При підозрі на непереносимість місцевих анестетиків, звичайно, бажано їх не застосовувати. Але повністю відмовитися від використання препаратів цієї групи на практиці дуже складно, оскільки їх заміна на анестетики загальної дії значно підвищує ризик можливих ускладнень.

ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ: КЛАСИФІКАЦІЯ, ТИПИ МОНІТОРУВАННЯ, ОЦІНКА ПРИЧИНОНАСЛІДКОВОГО ЗВ'ЯЗКУ

У теперішній час уже нікого не потрібно переконувати у тому, що ліки викликають не тільки лікувальний ефект, але і небажані побічні дії. В основі лікувальної дії більшості ліків лежать фізико-хімічні або хімічні взаємодії з біорецепторами організму. Наприклад, знижується артеріальний тиск, стихає біль, зменшується пульс, але появляється понос або запор, тобто побічні реакції, які не передбачались при прийомі ліків. Пояснюється це тим, що прийнятий медикаментозний препарат взаємодіє не тільки з основними розпізнаючими рецепторами, але і розноситься кров'ю по всьому організму і взаємодіє з різними системами організму. Це призводить до зміни його функцій, а значить, до формування якого-небудь фармакологічного ефекту, не передбаченого при прийомі даного лікувального засобу. Це є однією із причин виникнення побічних реакцій. Крім того, частина ліків, які біотрансформуються, втрачають свою початкову активність, а виникаючі нові речовини (метаболіти) можуть володіти іншими біологічними властивостями і викликати непередбачувані (побічні) ефекти. Таким чином, у лікувального засобу є його головна – лікувальна дія, на яку розраховують, і побічна, як правило, небажана дія.

До цього часу існують труднощі, пов'язані з розпізнанням ятрогенних захворювань, незважаючи на організацію цілої сітки центрів державного або регіонального рівня по моніторингу побічної дії лікарського засобу.

У 1979 році Vere описав схильність побічних реакцій на лікарські засоби маскувати основне захворювання і обґрунтував 5 причин:

1. Побічні реакції можуть бути настільки незвичайними і несподіваними, що важко запідозрити їх зв'язок з прийомом, здавалось би, нешкідливих ЛЗ.

2. Порушення, які викликаються ЛЗ, можуть імітувати звичайні захворювання.

3. Побічні реакції проявляються з віддаленим терміном.

4. Ліки можуть викликати рецидив якогось захворювання або порушення у чутливих людей .

5. Клінічна картина захворювання може бути настільки складною, що ті реакції, які викликаються лікарськими засобами, перебігають непомітно.

Існує класифікація побічних реакцій (побічних дій) ЛЗ, за якою виділяють чотири типи:

Tun A

- токсичність, пов'язана з передозуванням ЛЗ (як приклад, гепатотоксичність при прийомі високих доз парацетамолу);
- другорядні побічні ефекти (седативний ефект антигістамінних препаратів);
- вторинні побічні ефекти (дисбактеріоз при прийомі антибіотиків);
- токсичність, яка пов'язана із взаємодією ЛЗ (побічна дія теофіліну при взаємодії з еритроміцином);

Tun B

- непереносимість лікарського засобу;
- ідіосинкразія;
- гіперчутливість (імунологічна);
- севдоалергічні реакції (неімуннологічні).

Tun C

- медикаментозна залежність

Tun D

- канцерогенні ефекти;
- мутагенні ефекти;
- тератогенні ефекти.

Близько 80% всіх побічних ефектів ЛЗ відносять до типу А. Побічні реакції більшості ЛЗ, що використовуються, добре відомі і описані у довідниках. Найбільш часто зустрічаються побічні реакції при застосуванні ЛЗ в терапевтичних дозах і обумовлені його фармакологічними властивостями. Наприклад, трициклічні антидепресанти або хлорпромазин не тільки діє на центральну нервову систему, але і викликає сухість у рот і двоїння у очах.

У деяких випадках побічний ефект препарату може бути корисним. Ізопреналін, який застосовується як бронходилатуючий засіб, впливає стимулююче на серце і викликає розвиток тахікардії і аритмій. Цей ефект препарату може бути використаний для відновлення серцевого ритму при асистолії. При збільшенні дози ЛЗ ризик побічних реакцій підвищується.

При розробці нових ЛЗ або похідних уже відомих препаратів намагаються збільшити їх специфічність. Так, сальбутамол стимулює переважно бета 2 – адренорецептори легень має незначний вплив на бета1 – рецептори серця. Преднізолон і кортизон володіють однаковою протизапальною активністю, проте, перший у меншому ступені затримує натрій в організмі.

Побічні дії ЛЗ залежать від основного захворювання. Так, по-

бічні явища глюкокортикоїдів при дифузних захворюваннях сполучної тканини можуть бути подібними із симптомами основного захворювання (наприклад, психози, остеопороз, міокардиодистрофія), що затрудняє диференційну діагностику.

Токсичність, яка пов'язана з передозуванням ЛЗ.

У високих дозах багато препаратів викликають побічні реакції. Наприклад, парентеральне введення великих доз пеніциліну (більше 200 млн ОД на добу) особливо у хворих з нирковою недостатністю, може викликати сонливість, спутанність свідомості, судомні напади. Можливо, це пов'язано з введенням великої кількості калію, який міститься у препараті пеніциліну, або гіпонатріємією.

Для оцінки токсичності ЛЗ визначають *широту терапевтичної дії або терапевтичну широту (терапевтичне вікно)*. ЛЗ, які мають велику широту терапевтичної дії рідко викликають токсичні ускладнення при використанні їх в терапевтичних дозах. При малій терапевтичній широті важко уникнути токсичних реакцій, як, наприклад, при застосуванні аміноглікозидів. Аміноглікозиди при тривалому застосуванні у 26% хворих викликають порушення функції нирок, як правило, зворотнє. Крім того, аміноглікозиди можуть викликати ототоксичну дію.

Для деяких ЛЗ не можна уникнути токсичної дії ліків. Так, цитостатики не тільки пригнічують ріст пухлинних клітин, але і пошкоджують всі клітини, які швидко діляться, і пригнічують функцію кісткового мозку.

Другорядні побічні ефекти – це небажані побічні ефекти, які неможливо уникнути, і пов'язані вони з фармакодинамікою.

Як правило, вони викликані відсутністю вибірковості і селективності. Наприклад, ізадрин стимулює збудження бета2-адренорецепторів гладенької мускулатури не тільки бронхів, але і серця, викликаючи розвиток аритмії. У цьому випадку аритмогенний ефект є другорядним побічним ефектом препарату. Застосування НПЗП може викликати вторинний побічний ефект у вигляді улцерогенної дії на оболонку шлунково-кишкового тракту в результаті пригнічення синтезу простагландинів групи Е. Седативна дія антигістамінних препаратів 1 покоління пов'язаний з їх здатністю проникати через гематоенцефалічний бар'єр. При застосуванні високоактивних антибіотиків і інших протимікробних засобів, відбувається порушення нормальної бактеріальної мікрофлори організму, що призводить до суперінфекції, дисбактеріозу і кандидомікозу. Частіше всього уражаються легені і

кишківник. Кандидоз частіше розвивається при застосуванні тетрациклінів.

Токсичність, пов'язана з і взаємодією ЛЗ – це побічні ефекти ЛЗ, які частіше виникають при фармакокінетичних взаємодіях.

Так, теофілін, який застосовується у звичних терапевтичних дозах, може викликати токсичні дії при комбінації з еритроміцином, який інгібує печінковий метаболізм теофіліну і призводить до передозування останнього.

Реакції типу В не є дозозалежними і, крім непереносимості, не пов'язані з фармакологічною активністю ЛЗ. В їх основі лежать індивідуальні особливості організму – алергія на генетично-обумовлені порушення ферментативних систем. Особливість реакцій цього типу полягає в тому, що їх важко передбачити. За звичай, ці реакції не описані до реєстрації ЛЗ і викликаються при його широкому клінічному застосуванні.

Медикаментозна непереносимість – небажані ефекти ЛЗ, пов'язані з приміненням терапевтичних і субтерапевтичних доз. Може спостерігатися індивідуальна медикаментозна непереносимість будь-якого ЛЗ.

Ідіосинкразія – нехарактерна реакція ЛЗ, яка не може бути обумовлена його фармакологічною активністю. Під терміном ідіосинкразія розуміють генетично обумовлену патологічну реакцію на певний лікарський препарат. Ця реакція характеризується різко підвищеною чутливістю хворого до відповідного препарату з незвично сильним або тривалим ефектом. В основі ідіосинкразії лежать реакції, обумовлені спадковими ефектами ферментопатій. Відомі чисельні приклади ідіосинкразій. Так, при лікуванні сульфаніламидами або примахіном хворих з дефіцитом глюкозо-6-фосфатогідрогенази розвивається гемолітична анемія, при посиленій барбітуратами індукції синтетази епілон-амінокапронової кислоти розвивається приступ ниркової порфірії. Злоякісна гіпертермія під впливом наркотиків відноситься до цієї ж категорії реакцій. Дефіцит метгемоглобін редуктази при лікуванні нітратами призводить до метгемоглобінемії. У дітей раннього віку при лікуванні левоміцетином на 2-9 день може розвинутися ускладнення у вигляді так званого синдрому Грея: метеоризм, діарея, блювота, ціаноз, і у подальшому розвиток кровообігу, що призводить до смерті.

Реакції гіперчутливості або алергічні реакції – це реакції, які виникають тоді, коли задіюються імунні механізми. Інколи алергічні реакції розглядаються як ідіосинкразія, оскільки вони відносяться до непередбачуваних і не є дозозалежними. Проте

алергічні реакції відрізняються від ідіосинкразії тим, що задіюється імунна система. Реакції гіперчутливості залежно від механізму розвитку діляться на потенційовані медикаментозно-специфічними антитілами і медикаментозно-специфічними Т-лімфоцитами. Більшість медикаментозних препаратів володіють слабкими антигенними властивостями, проте алергічні реакції виникають у відповідь на введення дуже багатьох ЛЗ. Вони виникають, якщо призначений препарат є:

- є хімічним гаптеном і зв'язується з білками з наступним утворенням антитіл;
- має властивості білків деяких тканин, викликаючи аутоімунну реакцію;
- викликає продукцію антитіл, які перехресно реагують з білками тканин;

Виділяють **такі типи реакцій гіперчутливості**:

- реакції негайної чутливості або анафілаксії (тип I);
- цитотоксичні реакції (тип II);
- реакції імунних комплексів (тип III);
- реакції сповільненої гіперчутливості. (тип IV).

Псевдоалергічні реакції – побічні реакції, які клінічно імітують алергічні реакції, але не мають імунологічного механізму розвитку. Вони пов'язані з прямим або непрямим вивільненням ендогенних біологічно активних речовин – гістаміну, серотоніну із тучних клітин під дією ЛЗ. Псевдоалергічні реакції можуть імітувати алергічні реакції типу I (анафілактоїдні). Наприклад, при лікуванні ацетилсаліциловою кислотою таншими НПЗ; при внутрішньовенному введенні ванкоміцину, анестезуючих засобів; рентгеноконтрастних речовин. Псевдоалергічні реакції можуть імітувати алергічні реакції типу II (цитотоксичні) і викликати гемоліз. Наприклад, при застосуванні протималарійних препаратів, сульфаніламідів.

Псевдоалергічні реакції можуть імітувати алергічні реакції типу III (реакції імунних комплексів. Наприклад, нітрофурантоїн викликає пневмоніти, новокаїнамід викликає вовчаночний синдром.

Реакції типу C (медикаментозна залежність) полягають у тому, що хворим необхідний повторний прийом препарату, щоб купувати симптоми, які виникли після припинення прийому цього препарату (абстинентний синдром). Медикаментозна залежність може бути фізичною, яка проявляється розвитком абстинентного синдрому, або психічною – без нього. Медикаментозна залежність характеризується зміною реактивності ор-

ганізму до препарату, і проявляється модифікацією ефектів і розвитком толерантності до препарату, що вимагає прийому більших і більших доз.

Варіанти медикаментозної залежності:

- токсикоманії – група станів, які викликані тягою до прийому психотропних препаратів (психоміметики);
- наркоманії – це токсикоманії до ЛЗ, які відносяться до групи наркотичних (наркотики, барбітурати, похідні ефедрину).

Реакції типу D. Канцерогенні ефекти – побічні ефекти ЛЗ, які викликаються розвитком злоякісних пухлин. Встановити достовірний взаємозв'язок між розвитком пухлини і прийомом ЛЗ буває важко через тривалий період часу, що розділяє ці події. Так, встановлено взаємозв'язок між розвитком раку ендометрію і тривалим прийомом естрогенів; раку сечового міхура і застосуванням циклофосфаміду.

Мутагенні ефекти – побічні ефекти ЛЗ, які призводять до розвитку генетичних порушень і хвороб (генних, хромосомних, геномних мутацій).

Тератогенні ефекти – побічні ефекти ЛЗ, які впливають прямо токсично на плід і репродуктивні органи у дорослих. Тератогенні ЛЗ можуть володіти прямою ембріотоксичною дією або порушувати метаболізм білків із розвитком ембріопатії, фетопатії. До цієї групи відносяться ЛЗ, які володіють цитотоксичною дією, протипухлинні, протисудомні засоби, цитостатики, деякі антибіотики, протигрибкові препарати, гормони.

У багатьох країнах світу існує офіційно прийнятий поділ ліків на групи залежно від ступеня їх тератогенності. Зокрема FDA виділяє такі категорії дії ліків на плід:

- **категорія А** – препарати, тератогенну дію яких не виявлено ні в клініці, ні в експерименті (проте повністю виключити ризик тератогенності проведені дослідження не дозволяють);
- **категорія В** – препарати, які не проявляють тератогенності за даними експерименту, проте клінічних даних з цього питання немає;
- **категорія С** – препарати, проявляють несприятливий вплив на плід в експерименті, але адекватного клінічного контролю немає;
- **категорія D** – препарати, які проявляють тератогенно, але необхідність їх прийому перевищує потенційний ризик ураження плода; ці препарати призначають за життєвими показами; жінка повинна бути проінформована про можливі наслідки для плоду;
- **категорія Х** – препарати, у яких доведена їх тератоген-

ність в експерименті і у клініці; вони протипоказані при вагітності.

Рекомендації у випадку виявлення побічної дії ЛЗ

Якщо є докази побічної дії ЛЗ, але існує необхідність призначення даного препарату, необхідно використати таку тактику і стратегію: при опитуванні хворого важливо установити, чи були у нього раніше побічні реакції при прийомі ліків і їх характеристика; у якій фазі лікування виникла поточна реакція, які супутні ЛЗ і у яких дозах застосовувалися в період виникнення реакції, як їх хворий переносив раніше, чи зупинилась реакція після відміни ЛЗ.

Неважно установити зв'язок між реакцією і ЛЗ, якщо хворий отримує монотерапію. Проте при наявності супутнього лікування можуть виникнути труднощі в диференціації ЛЗ, який викликав побічну реакцію. Час початку реакції також може мати значення. Так, якщо пацієнт отримував ЛЗ протягом багатьох років, імовірно розвиток побічної реакції невеликий.

Реакція гіперчутливості звичайно не розвивається після першого прийому, оскільки утворення медикаментозно залежних IgE – антитіл не проходить негайно, якщо тільки пацієнт не приймав раніше даний ЛЗ або близький за хімічною структурою. Уперше виникла реакція може бути псевдоалергічною, але не пов'язаною з імунними механізмами. Наприклад, при прийомі ванкоміцину, радіоконтрастних речовин, блокаторів нервово-м'язової передачі.

Вибір методів дослідження побічної дії ЛЗ залежить від фази розвитку реакції. Для тестування побічних реакцій використовуються дані анамнезу і медичних документів, фізикальні і лабораторно-інструментальні дослідження.

Діагностика реакцій типу А (токсичність, другорядні і вторинні ефекти) зазвичай не викликають труднощів, вони передбачувані, бо є результатом фармакологічної дії ЛЗ. Основна тактика зводиться до використання менших доз ЛЗ; проте, якщо ці ефекти виникають при використанні субтерапевтичних доз, можливо необхідним буде застосування альтернативних ЛЗ.

При побічних реакціях, які є результатом медикаментозної взаємодії, повторне призначення даного препарату вимагає корекції доз або зміни супутньої терапії.

При реакціях типу В, особливо медикаментозної непереносимості, повторне призначення ЛЗ може, якщо реакція була неважною. У випадку ідіосинкразії вимагається велика обережність у вирішенні питання про можливість повторного застосування

ЛЗ. Важкість реакції визначає тактику. Якщо реакція була важкою, то краще уникати повторного застосування препарату. При неважкій реакції можна провести провокаційний тест і при негативному його результаті препарат можна призначити повторно. Інколи застосовують метод плацебо для виключення плацебозалежних ефектів і підтвердження ідіосинкразії.

При реакціях гіперчутливості необхідно провести всі можливі діагностичні дослідження. У випадку достовірно від'ємних результатах ЛЗ можна призначити повторно. У решта випадків необхідно зважувати користь і ризик анафілактичності і краще уникати призначення даного ЛЗ.

Методи тестування побічних ефектів

Лабораторно-інструментальні дослідження допомагають в діагностиці тих побічних реакцій, які пов'язані зі специфічним ураженням органів (дослідження печінкових тестів, остаточного азоту, кількості клітин крові, аналізу сечі, рентгенографія легень і т.д.)

Існує дуже невелика кількість специфічних тестів, які підтверджують побічну дію ЛЗ. До них відносяться імунологічні і біохімічні маркери, які підтверджують участь імуннопатологічних механізмів в розвитку реакцій.

Біохімічні маркери є триптази альфа і бета. Підвищення в крові концентрації альфа-триптази свідчить про збільшення кількості тучних клітин, а підвищення концентрації бета-триптази свідчить про активацію тучних клітин, що спостерігається при анафілактичних і анафілактоїдних реакціях. Таким чином, підвищення концентрації бета-триптази викликають ті ЛЗ, які стимулюють тучні клітини через імунологічні механізми (інсулін, пеніцилін) або не імунологічні (опіати, мязеві релаксанти). Так, як $T_{1/2}$ триптази становить близько 2 год., визначення її концентрації може мати перевагу перед визначенням концентрації гістаміну, який має високу швидкість розпаду.

Рекомендації. Визначення концентрації триптази необхідно проводити у перші 1-2 год. від початку анафілактичної реакції. Нормальний рівень її становить 1 мкг/л; підвищення концентрації вище цього рівня свідчить про активацію тучних клітин; підвищення концентрації вище цього рівня свідчить про активацію тучних клітин; підвищення концентрації більше 5 мкг/л типово для анафілактичних реакцій, опосередкованих через активацію тучних клітин. Разом з тим необхідно враховувати, що рівень бета-триптази може залишатися нормальним при відсутності

геодинамічних порушень під час анафілактичної реакції.

Імунологічні маркери. До імунологічних маркерів можна віднести тест з радіоалергосорбентом у діагностиці анафілактичних реакцій, пов'язаних і непов'язаних з IgE, тоді як анафілактичні реакції обумовлені саме IgE і можуть бути тестовані з радіоалергосорбентом.

Дослідження антиядерних антитіл сприяє діагностиці медикаментозно залежного вовчка. Проте навіть наявність в організмі медикаментозно-залежних антитіл може бути достовірним доказом зв'язку захворювання з побічною дією ЛЗ.

Внутрішньо-шкірні і скарифіковані тести in vivo використовуються для діагностики алергічних реакцій негайного типу (включаючи анафілаксію), опосередкованих через утворення медикаментозно-залежних IgE-антитіл. Такі можуть викликати: ЛЗ поліпептидної природи, мультівалентні або високомолекулярні (лікарські глобуліни, інсулін, стрептокіназа); деякі низькомолекулярні антибіотики.

Позитивний результат свідчить про присутність медикаментозно-залежних IgE-антитіл; а від'ємний – або про відсутність, або про неможливість їх визначення за допомогою даного діагностичного методу, що може бути пов'язано з відсутністю інформації про імунохімію ЛЗ чи їх метаболітів.

Внутрішньо-шкірні тести можуть бути нечутливими, неспецифічними і навіть небезпечні для життя. Описане летальне внутрішньо-шкірне тестування до пеніциліну.

У минулому застосовувалися нашкірні тести для діагностики деяких контактних дерматитів. З урахуванням того, що вони доводять імунологічну роль Т-лімфоцитів у розвитку деяких медикаментозно-залежних реакцій, ці тести можуть мати більш широке застосування, включаючи діагностику різних шкірних висипів як проявів медикаментозної гіперчутливості негайного або сповільненого типу.

Тести in vitro застосовуються для виявлення медикаментозно-залежних IgE-антитіл до антибіотиків, проте вони ще менше чутливі, ніж внутрішньо-шкірні тести. Дані тести використовуються для виявлення випадків індивідуальної алергічної реакції на антибіотики.

Тести із введенням ЛЗ для виявлення їх побічної дії ще більш потенційно небезпечні, ніж шкірні тести. Їх введення може бути оправдано тільки у тих випадках, коли ці ліки є єдиними препаратами для лікування даного захворювання і не має еквівалентної заміни. Наприклад, аллопуринол для лікування подагри. Інші

тести, такі як, де грануляція еозинофілів, пасивна гемаглютинація, трансформація лімфоцитів, інгібування міграції лімфоцитів (макрофагів) мають дуже невисоку чутливість і навіть у випадку від'ємної відповіді не виключають наявності ятрогенної реакції.

Гістологічні методи. Для підтвердження ятрогенної реакції єдиним достовірним методом є гістологічне дослідження біопсійного матеріалу. Так, застосування ко-амоксиклаву може бути причиною розвитку ятрогенного гепатиту. Такі повідомлення почали надходити з 1991, хоча препарат почав застосовуватися з 1990 року. Це обумовлено тим, що початок реакції віддалений і у 70% випадків вона розвивається уже після закінчення курсу лікування (максимально через 6 тижнів). Проте гістологічне дослідження довело, що ко-амоксиклав викликає гепатит.

ПРОБЛЕМА КОНТРОЛЮ ЗА БЕЗПЕКОЮ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ (МІЖНАРОДНИЙ І ВІТЧИЗНЯНИЙ ДОСВІД)

Основними вимогами, яким повинні відповідати сучасні лікарські препарати, поряд з ефективністю, є якість і безпека їх застосування. Створення і розвиток системи фармаконагляду повинні забезпечити збір, вивчення і розповсюдження даних про побічні реакції лікарських засобів для прийняття відповідних регуляторних рішень. Наведені актуальні питання організації контролю безпеки лікарських засобів на основі сучасного міжнародного досвіду. Розглянута прогресивна ініціатива Нідерландів про залучення лікарів і фармацевтів для інформування у випадках небажаних ефектів ліків. Основний акцент зроблений на розмежування функцій клінічного фармацевта порівняно з провізором і лікарем у системі фармаконагляду. У такому зв'язку підвищується інтеграція клінічного фармацевта в процесі моніторингу безпеки препаратів, головним чином, на стаціонарному етапі лікування.

У даний час в Україні створена і розвивається державна система контролю якості і безпеки лікарських засобів. На основі Закону «Про лікарські засоби», відповідних наказів Міністерства Охорони Здоров'я розроблена правова і адміністративна база, в основу якої закладені діючі міжнародні нормативні акти. Створена система фармакологічного нагляду повинна «забезпечувати прийняття відповідних рішень по відношенню ліцензійованих лікарських препаратів на основі отриманої інформації про побічні

реакції лікарських засобів в умовах їх звичного застосування”.

Основними завданнями фармакологічного нагляду є:

- організація роботи щодо виявлення і реєстрації побічних реакцій на лікарські засоби;
- аналіз і сестиматизація повідомлень про побічні реакції вітчизняних і міжнародних лікарських препаратів, що надходять в Центр, а також повідомлень, а також повідомлень опублікованих у вітчизняній і зарубіжній літературі;
- підготовка і представлення керівництву пропозицій, узагальнених даних про побічну реакцію лікарських засобів для прийняття адміністративних заходів (зміни і доповнення в інструкцію щодо застосування, обмеження або заборона застосування лікарських препаратів у медичній практиці та інше);
- організація роботи з широкого ознайомлення медичних і фармакологічних працівників, а також населення з питаннями безпеки лікарських засобів;
- підготовка методичних рекомендацій щодо профілактики і лікування ускладнень медикаментозної терапії;
- надання методичної допомоги в організації і роботі представників по моніторингу побічної дії ліків в Україні.

Вітчизняний і міжнародний досвід, пов’язаний з виявленням і вивченням побічної реакції, свідчить про те, що для підвищення результативності з даної проблеми в країні з великою територією і багатомільйонним населенням організація мережі регіональних центрів є абсолютно необхідною. Відповідно до наказів МОЗ України керівники органів охорони здоров’я повинні здійснювати контроль за своєчасним наданням інформації про побічні реакції/побічні дії ЛЗ.

Основні завдання виробників щодо вивчення побічних реакцій/побічних дій ЛЗ:

- аналіз, сестиматизація, верифікація повідомлень про побічні реакції;
- виявлення збільшення частоти виникнення відомих побічних реакцій;
- інформування медичної спільноти про побічних реакцій/побічних дій ЛЗ і про інші проблеми, пов’язані з медикаментозними ускладненнями;
- підготовка пропозицій у зв’язку з виникаючими проблемами в сфері безпеки ліків;
- організація спеціальних досліджень у регіоні з метою отримання додаткової інформації, якщо це необхідно (наприклад,

радіаційні впливи, виявлення частоти виникнення будь-яких видів побічних реакцій – агранулоцитозів, тератогенних ефектів, співвідношення користь/ризик і ін.).

З чого розпочинати роботу по вивченню побічних дій ліків:

Робота представника по вивченню побічних дій ліків починається з :

- аналізу даних медичних установ, де проводиться збір інформації про побічну дію;
- організація зустрічей (періодично) з медичним персоналом з метою пояснення необхідності і важливості проведення даної роботи, а також з метою роз'яснення поставлених завдань (що і як повинні робити);
- розповсюдження карт-повідомлень про побічні реакції (з певною періодичністю) серед медперсоналу;
- надання медичному персоналу інформації, яка стосується термінології в ділянці побічної дії лікарського засобу;
- організація забезпечення зберігання і ведення бази даних про побічні реакції/побічні дії ЛЗ.

Оцінка повідомлень про побічні реакції/побічні дії ЛЗ

Відділом фармаконагляду проводиться аналіз, сестиматизація і верифікація повідомлень, що надійшли. Крім того, кожне повідомлення необхідно оцінити з метою визначення ступеню достовірності зв'язку виникнення побічних реакцій з лікарським засобом. Для оцінки повідомлень про побічні реакції необхідні:

- якісна документація (наприклад, точність і чіткість заповнення карти-повідомлення);
- знання і вміння користуватися кодуванням інформації, яку вводять в карту-повідомлення. З цією метою використовуються кодова система ВООЗ кодуються ліки, симптоми, захворювання і т.д.);
- облік вимог органів охорони здоров'я країни, які пред'являються до ліків, контролю ліків і інше;
- проводиться оцінка ступеню достовірності зв'язку побічної реакції, яка виникла з дією лікарського засобу; виділяють шість ступеней достовірності, що визначаються за такими показниками: часовий інтервал між введенням препарату і розвитком побічної реакції; знання фармакологічних властивостей препарату; знання клінічних проявів побічної реакції (симптоми, ознаки, анатомічні дані, механізми; відповідна реакція на відміну і повторне введення препарату.

В Україні основним методом для виявлення побічної реакції (побічної дії) лікарського засобу є метод спонтанних (випадкових) повідомлень про підозрілу небажану дію препарату. Адміністративний метод зобов'язує медперсонал інформувати за встановленою формою про побічні реакції/побічні дії ЛЗ **Інформація про побічні реакції/побічні дії ЛЗ повинна надходити у відділ фармакологічного нагляду Державного фармакологічного центру від:**

- лікарів;
- фармаковиробників;
- уповноважених міжнародних організацій;
- медичних інформаційних джерел і наукових видавництв;
- суспільних організацій, які представляють інтереси споживачів і громадян;
- комісії з питань етики (під час клінічних досліджень).

Основною фігурою системи контролю безпеки лікарських засобів є лікар, який повинен брати участь у виявленні і вивченні побічних реакцій. Проте світовий і європейський досвід передбачає надходження інформації про побічні реакції/побічні дії ЛЗ від усіх медичних працівників – лікарів, фармацевтів, медичних сестер і судмедекспертів, а в американській системі FDA – ще і від самих пацієнтів. Крім добровільної реєстрації і розгляду повідомлень у більшості країн, у тому числі і в Україні, існує адміністративний метод, який зобов'язує медперсонал інформувати про побічні реакції ЛЗ.

Повідомлення про побічні дії необхідні для:

- ранньої перевірки достовірності сигналів про ті побічні реакції, які може викликати препарат. Перші повідомлення про підозрілу побічну реакцію ще не дають можливості зробити будь-які висновки і заключення про якість препарату і перспективність його подальшого використання;
- прийняття адміністративних заходів: із накопиченням повідомлень про препарат може виникнути необхідність у прийнятті відповідних рішень (наприклад, включення в інструкцію нових даних про побічну дію, покази і протипокази, про обмеження у використанні аж до заборони);
- розповсюдження інформації про побічні дії, що реєструються;
- підвищення рівня знань і кваліфікації спеціалістів, що в свою чергу стимулюватиме їх активність у реєстрації і виявленні побічної реакції.

Незважаючи на те, що вивчення непереносимості і виявлення

побічних реакцій/побічних дій ЛЗ проводиться на стадіях доклінічного і клінічного вивчення препаратів, правдиве уявлення про їхню непереносимість може бути отримане тільки у процесі широкого медичного застосування на достатньо великій кількості хворих. Так, за законами статистики, виявлення побічних реакцій, які виникають з частотою 1 на 1 000, можливе при умові, що препарат отримали не менше 3 000 хворих за добре контрольованих умов, при яких підвищується імовірність виявлення рідких і серйозних побічних реакцій, хронічної токсичності, використанні лікарських засобів у хворих різних категорій, а також наслідків взаємодії ліків.

Попри усе, навіть при добре налагодженій системі фармакологічного нагляду, у світі (за критеріями ВООЗ кількість повідомлень повинна становити 10% від загальної кількості лікарів і близько 200 повідомлень на 1 млн. жителів у рік) достатньо розповсюдженим є *недоотримання випадків про побічні реакції/побічні дії ЛЗ. Їх причини такі:*

- нерозпізнання побічних реакцій/побічних дій ЛЗ;
- неясність, невпевненість випадку;
- незнання як повідомити;
- недостаток часу;
- стурбованість медичним дослідженням;
- стурбованість проблеми (скарги, судово тяжба);
- бажання опублікувати випадок самотійно.

Як відомо, лікаря вчили лікувати хворого, а не повідомляти про побічну реакцію/побічну дію ЛЗ, тому у даний час підвищується роль клінічного фармаколога у виявленні, описанні і наданні інформації про побічну реакцію/побічну дію ЛЗ. При цьому лікар і фармацевт передбачають, що можливу побічну реакцію/побічну дію ЛЗ **легко виявити**, якщо є:

- короткий часовий зв'язок;
- відома реакція (чіткий зв'язок з фармакологічною дією лікарського засобу);
- чіткі прояви (наприклад, шкірні висипи) і важко виявити, якщо:

- віддалена за часом реакція;
- випадок виникає поряд із важким захворюванням;
- неочевидні ураження (наприклад пульмонологічний фіброз)

Одночасно для оцінки підозрілої побічної реакції необхідно відслідкувати фактори, які впливають на виявлення причино-наслідкового зв'язку з даним лікарським засобом. При цьому до незалежних узгоджуваних комісій поряд з лікарями входять

клінічні фармацевти.

- часове взаємовідношення ;
- наявність захворювання або супутнього стану;
- застосування інших лікарських засобів;
- попередня терапія і історія захворювання;
- взаємозв'язок з даним лікарським засобом (відміна, повторне призначення);
- фармакологічні властивості лікарського засобу (природа і частота побічної дії);
- дозова залежність.

Згідно з російсько-американського проектом “Раціональний фармацевтичний менеджмент” (1996), відсоток звертань пацієнтів в інформаційний центр із запитаннями про побічну реакцію/побічну дію ЛЗ становить лише 9,6% від загальної кількості тих питань, що задаються. А дослідження семи аптек м. Рязані виявило, що жодній людині, яка зверталася за ліками, провізори не видавали інформації про можливе виявлення побічної реакції/побічної ЛЗ за час його прийому. У той же час дані Farm Assist Programme свідчать про досить значний вплив фармацевтів на вибір лікарського засобу при всезростаючому вживанні ЛЗ населенням.

Причини незадовільного звернення до фармацевтів полягають у такому:

- відсутність мотивації пацієнтів;
- відсутність конфіденційності при спілкуванні пацієнта з провізором і лікарем;
- неуважність з боку провізора чи лікаря;
- незадовільне використання у т.ч. телефонного зв'язку, що сприяє більшій довірі і відкритості при розмові з провізором.

Згідно з даними опитування Американської асоціації пенсіонерів (1996) тільки 59% із постраждалих від побічних реакцій/побічних дій ЛЗ звернулися до свого лікаря і тільки 2% спілкувалися про це з фармацевтом. Наприклад, у Нідерландах, повідомлення про препарат пароксетан, які надходили від пацієнтів, спрямовані по лінії допомоги фармацевтами, порівнювалися зі звичайними повідомленнями від лікарів. Виявлено, що такі повідомлення надходять у середньому на сім місяців раніше, проте дослідження підкреслюють, що вони були більше “сірими” нечіткими і неповними порівняно з наведеними професіоналами.

Узагальнюючи загальний світовий досвід, необхідно виділити різні ролі фармацевтів:

- клінічний фармаколог – консультант по лікарському за-

собу (Франція, Нідерланди);

- провізор (Італія, Великобританія, скандинавські країни;
- фармацевт – альтернатива лікаря (більшість країн, що розвиваються).

Відомо, що у США за 1 рік від 44 000 до 98 000 випадків реєструється у госпіталізованих хворих, а загальні затрати, смертність пацієнтів з побічних реакцій/побічних дій ЛЗ у два рази перевищує подібну групу хворих без побічних реакцій/побічних дій ЛЗ. При цьому більшість серйозних побічних реакцій/побічних дій ЛЗ відмічаються у стаціонарах, і з розширенням фармацевтичного ринку, особливої актуальності набуває наявність посади клінічного фармацевта у штаті клініки.

У зв'язку з цим функціональними обов'язками клінічного фармаколога є ознайомлення пацієнтів із терапевтичною практикою, взаємодія з клініцистами в одній команді при корекції дозового режиму препаратів, але, головним чином, контроль питань безпечного застосування ліків при моніторингу побічних реакцій/побічних дій ЛЗ на госпітальному етапі спостережень.

У 2001 р. у різних країнах світу вклад клінічних фармакологів становив: Чілі – 67%, Нідерланди – 40%, Австралія – 33%, Канада – 28%, Іспанія – 23%, США – 21 %, Сінгапур – 20%, Португалія – 16%, Малайзія – 14% від загальні кількості повідомлень про побічні реакції/побічні дії ЛЗ, що надійшли.

Ілюстрацією задовільної організації роботи в системі безпеки ЛЗ є приклад Нідерландів. **Вона характеризується:**

- 4000-5000 повідомлень на рік;
- до 40% серйозних повідомлень надходить від клінічних фармацевтів;
- великий вклад практикуючих лікарів і провізорів;
- наявність регіональних організацій фармаконагляду.

Необхідно відмітити, що участь фармацевта в системі контролю безпеки лікарських засобів зростатиме при умові, що він усвідомлює її значимість, необхідність і буде заінтересований у цій участі. Особливу роль належить надавати роз'яснювальній роботі: фармацевти повинні бути впевнені, що їх повідомлення про підозрілі побічні реакції/побічні дії ЛЗ будуть сприйняті серйозно і отримають належний відгук. У випадку надходження інформації про побічну реакцію/побічну дію ЛЗ клінічному фармацевту рекомендується зв'язатися з лікуючим лікарем за додатковою уточнюючою інформацією. Це сприятиме формуванню відношення до існуючої проблеми і набуванню правильних навиків у роботі по інформуванню реєстрованих побічних реакцій.

цій/побічних дій ЛЗ.

Таким чином, що повинен знати лікар про можливу побічну реакцію/побічну дію ЛЗ:

- повне описання можливої побічної реакції/побічної дії ЛЗ, включаючи прогноз;
- як пацієнт, фармацевт і лікар її виявляють;
- які причини її виникнення;
- коли вона може виникнути;
- чи є чіткі симптоми або тести, які можуть передбачити її і попередити;
- чи можливо попередити її виникнення;
- чи є лікування від цієї побічної реакції;
- чи буде вона зникати (як це виявити);
- чи будуть наслідки для пацієнтів або для його дітей.

Все це свідчить про те, що повідомлення про побічну реакцію/побічну дію ЛЗ є предметом безпосереднього вивчення клінічної фармакології і фармації у цілому, а також невід’ємною частиною фармацевтичної турботи.

Необхідно забезпечити тісний контакт відділу фармаконагляду щодо вивчення побічних реакцій ліків з іншими організаціями для:

- направлення повідомлень про побічні реакції/побічні дії ЛЗ, що реєструються в регіоні: інформацію про серйозні і невідкладні повідомлення про побічні реакції/побічні дії ЛЗ необхідно направляти у перші 48 годин з моменту її надходження у районний відділ, а всі інші – протягом 15 днів;
- з метою отримання необхідної допомоги в роботі і організації регіональних відділень;
- з метою обміну інформацією за всіма питаннями, які відносяться до проблеми побічні реакції/побічні дії ЛЗ з ВООЗ та іншими організаціями.

СПЕЦІАЛЬНІ ПИТАННЯ СУБСТАНДАРТНИХ ТА ФАЛЬСИФІКОВАНИХ ЛЗ

Останні 3 роки в засобах масової інформації країн СНД почали з’являтися публікації під різними лякаючими заголовками. Як наприклад: «Підроблені ліки – зброя вбивства»; «Засіб від здоров’я»; «Підроблені ліки вбивають по 200 тис. людей в рік» і т.д. Чому про це заговорили саме тепер? 20 років тому в аптеках продавали в основному ліки вітчизняного виробництва. Ними і

лікувалися. Купівля таких ліків, на етикетці яких значилися би такі країни-виробники, як Франція, Швеція, була справою нерядовою, що вимагало від покупця удачі, зв'язків, соціального статусу. Про підроблені ліки у цей час мови не йшло, і не було таких термінів, як контрафактні ліки, ліки-фальсифікатори. У першій половині 90-х р. в республіки СНД розпочався потік ліків закордонного виробника і потік реклами, яка надавалася до них. Цей процес не можна було назвати імпортом, оскільки імпорт товарів означає упорядкований процес ввозу товару в країну. Тут же і ввіз, і розповсюдження ліків стали стихією, яка роздрібнювалася на дрібні і неконтрольовані потоки. Ліки ввозили валізами і продавали всюди: на вокзалах, в гастрономах, на вуличних лотках. Легкість проникнення на ринок неякісного товару була очевидна і покупцям і спеціалістам. Останні до того ж володіли об'єктивними і тривожними даними хімічного складу окремих серій препаратів, завезених в країну. Але в цей період не йшлося ще про підроблені, а тільки про неякісні, низькоякісні ліки.

Тривога із-за підроблених ліків розповсюдилася пізніше тоді, коли Україна і Росія прийняли законодавчі і організаційні заходи, необхідні кожній державі для забезпечення громадян якісними ліками. В 1996 р. прийнято Закон України «Про лікарські засоби», згідно з яким спеціальним органом державного контролю ліків стала Державна інспекція за контролем якості ЛЗ Міністерства охорони здоров'я України (у подальшому – Держінспекція). У 1997-1998 р.р. створені територіальні Державні інспекції і Центральна лабораторія за аналізом якості ЛЗ. Деяко пізніше аналогічні служби створені і в Росії.

У 1999 році в Ілчєвському порту було знайдено 50 тон фальшивих субстанцій для виготовлення ліків. У 2000 році Госінспекція України повідомила про виявлення декількох випадків фальсифікації ліків вітчизняного виробництва. В наступні роки систематично надходили такі повідомлення. Необхідно відмітити, що в Україні смертельних випадків не було зафіксовано, хоча, побічні дії реєструвалися.

Із чого складаються ЛЗ.

1. Розбавлюючі речовини, до яких відносяться: аеросил, авіцел, гліцин, лактоза, крохмал, гідрофосфат кальцію, мікрокристалічна целюлоза, манніт, сорбіт, карбонат магнію, гідрокарбонат натрію;

2. Зв'язуючі речовини: альгінова кислота і її натрієва сіль, бентоніти, гуміарабік, природні камеді, трагакант, макрогол, желатин, цукор, метилцелюлоза, карбоскиметилцелюлоза, мікро-

кристалічна целюлоза, патока, декстрин, полівініловий спирт, полівінілпіролідон.

3. Розрихлюючі речовини: в цій якості використовують уже перераховані речовини, а також агар-агар, полісорбат 80, лаурілсульфат натрію, в шипучих таблетках – суміші питної соди з винною або лимонною кислотою.

4. Сковзячі і змазуючі речовини (щоб таблетки не прилипали до прес-форм); до них відноситься крахмал, аеросил, тальк, масло какао, стеаринова кислота, її кальцієва і магнієва сіль, макрогол, лаурилсульфат натрію.

А ще в таблетки додають барвники і речовини, які корегують смак, а на деякі речовини наносять оболонку, використовуючи окрім названих речовин, муку, рослинне масло, карбонат кальцію, оксид титана, водорозчинні полімери.

Як виглядає якісний лікарський засіб?

Висока якість ЛЗ означає, що воно ефективне і нешкідливе. Якісність фармацевтичної продукції передбачає виконання таких умов:

1. Діюча речовина введена у вигляді хімічно чистої субстанції з низьким вмістом домішок, особливо тих, які шкідливі навіть у дуже малих кількостях.

2. Вміст діючої речовини точно відповідає заявленій.

3. У ролі допоміжних компонентів використовуються високоякісні речовини, які не містять небезпечних домішок.

4. ЛЗ якісно упакований, правильно транспортувався і берігався; заявлена дата виробництва відповідає реальній.

Згідно з міжнародними нормами, хімічний склад субстанцій і готових лікарських форм контролює виробник ліків. Масовий же вхідний контроль якості ЛЗ в оптовій і роздрібній торгівлі здійснюється за зовнішнім виглядом. Для цього відповідно до наказу МОЗ України № 436 від 30.01.2000 р., призначається спеціальна уповноважена особа. Якщо підrobка виявляється, то її вилучають з торгівлі, а потім аналізують. Візуальному контролю підлягає самий ЛЗ і його упаковка. Упаковка ЛЗ є його своєрідним паспортом. ЛЗ затримують, якщо упаковка виглядає неохайно, видно порушення герметичності або повторного заклеювання, щось написано від руки, не вистачає штрих-коду і т.д. Солідні фірми – виробники турбуються про високу якість упаковочного матеріалу і поліграфії, суворо дотримуються стандартів оформлення, використовуючи спеціальні захисні знаки, вводять тиснення, наклеюють голограми. Досвідчений спеціаліст може запідозрити підrobку за найменшим відхиленням в оформ-

ленні упаковки, будь-то інший відтінок друкарської фарби або зміщення зображення, інша якість картону, не кажучи уже про відсутність захисних знаків, інколи видимих тільки при спеціальному освітленні. Свої прикмети достовірності є у флакончиків і у пластин, в які поміщають таблетки або капсули. Важливо навіть і те, як розміщений в коробці вкладиш-анотація: в «правильній» упаковці пластини з ліками лежать усередині зігнутого навпіл вкладиша. Але фальсифікатори також удосконалюються, і якості підроблених упаковок інколи настільки висока, що навіть самим виробникам буває важко відрізнити підробку від оригіналу. При зовнішньому огляді ЛЗ увагу звертають на колір, однорідність, розмір і форму таблеток, прозорість розчинів для ін'єкцій, в яких не повинно бути мутного кольору або твердих частинок. Не допускається до продажу, наприклад, ЛЗ, який за зовнішнім виглядом являє собою «таблетки з нерівними краями і вкрапленнями чорного кольору». Якісні таблетки не повинні кришитися і розсипатися.

Що таке підроблений лікарський засіб ?

Підробка ліків – це зловмисне або усвідомлене виробництво, розповсюдження, поставка і продаж ЛЗ. Всесвітня організація охорони здоров'я дає таке визначення фальсифікованого ЛЗ - «ЛЗ, справжнє найменування і або походження якого спеціально скрите. Замість цього незаконно використано позначення існуючого продукту з його торговою маркою, упаковкою, логотипом і іншими ознаками».

В офіційній термінології по відношенню до фармацевтичних засобів поняття «підроблені» і «неякісні» розрізняють за змістом. Неякісні (субстандатрні) ЛЗ – це препарати з правильною маркуванням, виготовлені легальним виробником, проте які не відповідають встановленим вимогам нормативних документів, оскільки не дотримані належні умови їх виробництва, транспортування і зберігання. Буває також, що визнаний підробкою ЛЗ є нормальним за якістю, просто якимсь незаконним шляхом поступило у продаж, тобто, підприємство-виробник офіційно такої серії не випускало. Відомі також такі випадки, коли підробка виявилася істотно більш високої якості, ніж оригінал. Таким чином, головна властивість підробки – її зробив не той, хто вказаний на етикетці. Чому так важливо, хто саме виробив ліки? Тому, що влаштована система забезпечення якості лікарських засобів, яка встановлює обов'язкові правила для кожної стадії надходження ліків до споживача. Стадія виробництва регулюється вимогами належної виробничої практики. Препарат, який легально посту-

пає на фармацевтичний ринок, повинен бути зареєстрованим як продукція конкретного виробництва. Головним інструментом забезпечення якості ліків є те, що підприємство – виробник дотримується вимог GMP і проходить у цьому відношенні регулярне інспектування відповідними державними органами.

Якщо виробник прикривається чужим іменем, він випадає із загальноприйнятої системи забезпечення якості. Зникає гарантія якості. Відомо, де, в яких умовах, за якою технологією і із якої субстанції виготовлений ЛЗ, як здійснюється аналітичний контроль виробництва. Адже від цих обставин залежить наявність в ЛЗ домішок. Домішки є завжди, питання в тому, які і в якій кількості, особливо токсичні. Наприклад, за даними компанії Aventis, у підробленому антибіотику – клафоран, що з'явився на ринку в 1999-2000 р., знайдено підвищений вміст домішок метилового спирту, відомого своєю токсичністю. Важкі наслідки, викликані в деяких країнах прийомом підроблених лікарських сиропів, були обумовлені тим, що для виготовлення сиропів використовувався гліцерин, який містив домішки диетиленгліколю.

Залежно від того, що скриється за підробленою або украденою етикеткою, розрізняють такі типи підроблених ЛЗ:

1. **«Препарат-пустунка»** – він містить яку-небудь індиферентну речовину і не містить діючої речовини. Таблетки-пустунки можуть складатися тільки із допоміжних речовин, таких як мед, тальк, крохмал. Комбіновані лікарські таблетки-пустунки можуть містити не всі діючі речовини. Так, виявлені у Вологодській області в Росії таблетки фальсифікованого пенталгіну містили тільки три із п'яти передбачених рецептурою компонентів. У підробленому пенталгіні-Б, начебто Одеським заводом «Біостимулятор», також була відсутня частина діючих речовин.

2. **«Препарат-імітація»** – в ньому оригінальна діюча речовина замінена більш дешевою і менш ефективною. Найбільш наочний приклад такого виду – підробка популярного антибіотика сумамед. Підроблений препарат сумамед з'явився на ринку республік СНГ в 2001 році. Підроблені капсули зовні виглядали точною копією препарату, який вироблявся Словенською компанією Pliva, але замість оригінальної діючої речовини містили стрептоцид. Така підробка вважається самою небезпечною, оскільки заміна не тільки не забезпечує необхідного терапевтичного ефекту, але і становить загрозу алергічної і навіть шоквої реакції для людей з підвищеною чутливістю до невідомої речовини-замінника.

3. – **«Препарат зі змінами оригінальної речовини»** – він мі-

стить оригінальну діючу речовину, але у більших чи менших кількостях. Погано, якщо надто багато чи мало – у першому випадку – посилається небезпека передозування, а в другому – не забезпечується належний терапевтичний ефект.

4. **«Препарат-копія»** – або **«аналог»** – він містить таку ж речовину і в тих же дозах, що і оригінальний препарат, і схожий за назвою. Цей тип підробки дуже розповсюджений у країнах СНД. Наприклад, російська компанія «Ферейн» випускає препарат ношпа-бра, упаковка якого один до одного повторює упаковку но-шпу французької компанії Sanofi-Synthelabo, а коштує у 4 рази дешевше.

5. **«Просрочений препарат»** – термін придатності виправляють на упаковці самі реалізатори. Дільці, які діють з великим розмахом, закупають за кордоном за зниженими цінами у великій кількості просрочені ЛЗ, змінюють упаковку і продають на території СНД. Просрочені ЛЗ не тільки менш ефективні, але і з часом багато речовин розкладаються, і в препараті накопичуються продукти, які можуть виявитися шкідливими для людини. Менш небезпечними із усіх підробок для людини може бути «препарат-копія», або «аналог» західного ЛЗ. А для кого небезпечні всі ліки-підробки – це для компаній-виробників, під які підробляються. Справа не тільки в тому, що при поганій якості підробки страждає добре ім'я торгової марки і фірми. Справа в прямих втратах, які несе компанія, яка потратила на створення і освоєння випуску оригінальних ліків. Це в сучасних умовах дуже дорогостоячий процес, який включає науковий пошук, лабораторні і клінічні випробування, розробку промислової технології, ліцензування, рекламу. Фальсифікатор ні на що таке не тратиться, тому виробляючи навіть якісні препарати, може продавати їх дешевше. Втрати фармацевтичних компаній, які працюють на російському ринку, від напливу підроблених ліків складає, за експертними оцінками 250-300 млн. дол. в рік. У боротьбі з фальсифікатом фірми-виробника йдуть на самі рішучі кроки. Так, у 2001 році французька компанія Aventis потратила 6 місяців і відкликала більше 1 млн упаковок фальсифікованого клафорану. Французька компанія Sanofi-Synthelabo із-за фальсифікації ношпи відкликала дві серії препарату, потративши півмільйона доларів. Компанія Pliva змушена була повернути на завод в Словенію весь сумамед, який продавався в СНД, наклеївши на упаковки спеціальні марки-наклейки і ввозити ліки знову. З'явилися, проте, підроблені марки. Тоді Pliva забезпечила аптеки апаратами, які дозволяють виявити підроблені марки в ультрафіолетовому світлі, і

витративши на вирішення проблеми півроку і декілька мільйонів доларів, добилася того, що підроблений сумамед зник із продажу. Опосередковано постраждав і споживач, тому що операція по ліквідації підробки антибіотика збільшила його вартість на 7-10%.

Історія підробки ліків. Проблеми підроблених ліків, напевне, стільки ж років, як і самим лікам. Вперше її описав грецький лікар і натураліст Dioscorid, поданий (1вік) у творі «Про лікарські засоби», який протягом 1500 років вважався найбільш авторитетним джерелом по ботаніці і фармакології. Dioscorid описав і перші спроби розпізнання фальшивих препаратів: необхідно звертати увагу на зовнішній вигляд ліків, вони повинні бути досконалими, хоча і гіркими. Візуальний контроль актуальний і в наш час: справжність ліків оцінюють, перш за все, за зовнішнім виглядом, виглядом його упаковки, його сертифікату. ВООЗ, у склад якої входить 92 держави, займається проблемою фальсифікації ЛЗ з 1982 року, за даними ВВО з 982 до 1997 року був зареєстрований 751 випадок фальсифікації ЛЗ. При цьому 50 % препаратів не містили активних інгредієнтів, 170 мали відхилення за вмістом активних речовин і 16 містили інші активні речовини. Що стосується географії підробок, то вона охоплює всі країни. Підроблені ліки особливо розповсюджені в країнах Африки, Азії і Латинської Америки. Найнебезпечніша підробка зареєстрована в Нігерії в 1990 році, де відразу померло 109 дітей, які приймали фальсифікований сироп з гліцерином, що містив діетиленгліколь». Але в таких благополучних країнах, як Великобританія або США, надходять повідомлення про те, що в аптеках виявлені фальшиві очні краплі, вакцина проти менінгіту, яка виявилася простою водопровідною водою, і «протизапліднюючі засоби», виготовлені із пшеничної муки. Особливо багато підроблених ліків у Китаї і Індії. У ці країни ведуть сліди підробленого препарату «Віагра», який продавався через Інтернет.

Скільки їх? Характеризуючи долю підроблених ліків на фармацевтичному ринку, різні джерела суттєво розходяться в оцінках. Так долю підробок по світу оцінюють і як 6% і як 10-12 %, і навіть як третину із загальної кількості фармацевтичної продукції. Що стосується України, то сьогодні ніхто не може сказати, який відсоток такого роду продукція займає на її ринку. По-перше, це тому, що у нас немає жорсткого обліку кількості ліків, які обертаються на ринку. Але навіть якби він і був, то навряд чи можна виявити всі підроблені ліки.

Що підробляють? Відповідно алфавіту наведу ліки, підробки

яких виявлялися протягом останніх років в українських і російських аптеках: аллохол, аскорбінова кислота з глюкозою, аспаркам, ампіцилін, бісептол, бромгексин, валеріана, валокордин, вітаміни, гірчичники, гематоген, інсулін, індометацин, клофран, левомицетин, мезим-форте, нафтізин, настій прополіса, но-шпа, новоасид, ноотропіл, ністатин, 5-НОК, пенталгін, преднізолон, сироп від кашлю, смекта, софрадекс, супрастин, сумамед, розчин сульфацилу-натрію, рулід, трен тал, цередролізин, ципролет, цінарізин, цефазолін, цефамізін, церукал, фестал, енам, есенціале-форте. Частіше всього підробляють ті препарати, які користуються найбільшим попитом, щоб фальсифікат швидко розходився з аптечних прилавків. У більшості випадків підробляють продукцію відомих вітчизняних фармацевтичних фірм, а також відомих західних фірм: ICN Pharmaceuticals, KRKA, Janssen-Silag, UPSA. Існує думка, що не варто фальсифікувати дешеві вітчизняні препарати, але в аптечній сітці знаходять підроблену зеленку, 3% – перекис водню, стрептоцидову мазь. За даними ВООЗ, найбільший відсоток підробок – 42% припадає на антибіотики, до 18% – на психотропні речовини, підробляють також косметику і біологічно-активні добавки.

Хто підробляє? Найбільшими у світі виробниками і експертами фальшивих ліків є Індія і Китай. В Україні частіше всього мова йде про ввезені підроблені ліки. Вони попадають в Україну із країн Азії і Східної Європи безпосередньо або через Росію. Більше всього фальсифіката виявляють в Одеській і Львівській областях, які межують з кордоном, правда, ще і в Дніпропетровській, яка також не знаходиться далеко від кордону.

Як захиститися від підробок? В 2003 р. Україна прийняла «Програму боротьби з виробництвом і розповсюдженням фальсифікованих лікарських засобів на 2003-2008 роки». Програма координує дії багатьох служб, які причетні до вирішення цієї проблеми, у тому числі МВС, СБУ, Держкомкордон, Держтаможні. В аптеках України зараз є посада уповноваженого, який відповідає за якість тих препаратів, які продаються. Він приймає претензії споживача. В кожній аптеці повинні бути номери телефонів територіальних державних інспекцій по контролю за якістю ЛЗ, які повинні проводити перевірку медико-фармацевтичних закладів і реагувати на заявки громадян. В Україні створюється система оперативного інформування про виявлені фальсифікати і результати боротьби з цим видом правопорушень. Конкретну інформацію про виявлені і вилучені із аптечної сітки препарати можна знайти на сайті Держінспекції

dimoz. Kiev.ua. і на сайтах інспекцій (Київська, Вінницька, Донецька, Дніпропетровська, Запорізька, Рівненська, Черкаська, Чернігівська області).

Профілактика побічної дії ЛЗ є одним із засобів підвищення ефективності лікарської терапії. За дотримання належної обережності і всебічного врахування дії лікарських речовин 70-80 % ускладнень фармакотерапії можна уникнути чи звести до мінімуму. Щоб запобігти ускладненням фармакотерапії, потрібно дотримуватись таких правил:

1. Обов'язково з'ясовувати у кожного хворого медикаментозний анамнез, а в разі потреби проводити спеціальні дослідження для встановлення можливої підвищеної чутливості до призначеного препарату чи його непереносності.

2. Лікарські засоби слід призначати тільки за показаннями, в оптимальних дозах, краще всередину, якщо можливо уникати ін'єкцій.

3. Не слід застосовувати одночасно кілька ЛЗ з однаковим механізмом дії: поліпрагмазія (лат. polys – багато і грец. pragma – дія) підвищує ризик виникнення побічної дії.

4. Складати обґрунтовану схему – план медикаментозного лікування для кожного хворого. При легких формах захворювання активна фармакотерапія є неприпустимою.

5. Слід враховувати стан тканинних мішеней, з якими буде взаємодіяти лікарська речовина, а також зміни функцій життєво важливих органів і систем (печінки, нирок, органів травлення, системи крові, м'язів), що мають головне значення у біотрансформації призначуваних препаратів. Обов'язково слід враховувати особливості дії у дитячому й похилому віці.

6. Необхідно враховувати стадію захворювання і клінічний стан хворого.

7. У разі неадекватної реакції на ЛЗ слід замінити його іншим. Якщо необхідно призначити тільки цей засіб, потрібно провести запобіжні заходи щодо зменшення негативної реакції на нього.

8. Антибіотики і сульфаніламідні препарати, які найширше застосовують і які часто викликають побічні ефекти, слід призначати з урахуванням етіології захворювання, виду і властивостей збудника, а також його чутливості до призначуваного препарату.

9. Широко застосовувати метод прикриття щодо побічної дії ЛЗ іншими препаратами.

10. Проводити роз'яснювальну роботу, спрямовану на запобі-

гання безконтрольному застосуванню ЛЗ, самолікуванню, щодо суворого дотримання строків зберігання ЛЗ.

Протягом останніх 40 років зацікавленість міжнародних організацій, національних служб охорони здоров'я, громадськості питаннями безпеки медичного застосування ліків суттєво зросла. Проблема безпеки медичного застосування ЛЗ отримала свій розвиток порівняно недавно – коли наша держава приєдналася до різних міжнародних угод та розпочала проведення державної політики у сфері ліків. З огляду на використання в Україні близько 16 000 зареєстрованих ЛЗ (порівняно з 1991 р. ця кількість зросла майже у 7 разів), споживання 0,03% обсягу всього світового ринку ЛЗ, важливість проблеми контролю за безпекою їх застосування, створення сучасної системи фармаконагляду є одним з актуальних завдань системи охорони здоров'я. 55% ЛЗ, які продаються в аптеках України, є рецептурними, 45% – безрецептурними.

Зі здобуттям незалежності в Україні розпочалося формування правового поля у сфері обігу ЛЗ. У квітні 1996 р. набув чинності Закон України «Про лікарські засоби», відповідно до якого:

- у 1996 р. було створено Центр побічної дії ЛЗ у складі Фармакологічного комітету МОЗ України;
- у 1999 р. – Відділ фармакологічного нагляду у складі Державного фармакологічного центру (ДФЦ) МОЗ України;
- у 2002 р. Україна стала 68-м членом міжнародної програми ВООЗ з моніторингу побічних дій ЛЗ.

Фармаконагляд (фармакопильність, pharmacovigilance) – це державна система збору даних, яка на основі отриманої інформації про побічні реакції на лікарські препарати в умовах їх звичайного застосування забезпечує прийняття відповідних регуляторних рішень по відношенню до ліцензованих ЛЗ. Ця система використовується для збору даних, необхідних для здійснення нагляду за лікарськими препаратами, при особливому контролі по відношенню побічних реакцій у людини, а також для проведення наукової оцінки цієї інформації. Система фармаконагляду також забезпечує вивчення усіх даних про неправильне застосування ЛЗ та випадків зловживання ними, що може вплинути на оцінку відношення користь/ризик, пов'язаного з прийомом лікарських препаратів (*Директива 2001/83/ЕС, 2001*).

У колишньому СРСР і до 1996 р. в Україні системи фармакологічного нагляду не існувало, а на сьогодні існує фармаконагляд при департаменті «Державний Фармакологічний Центр», де основним є збір даних спонтанних повідомлень про побічні реакції

ЛЗ. Розроблення чіткої, дешевої та швидкої схеми надходження повідомлень, а також процедури відповідного їх аналізу, заходів державного реагування та подальшої дії щодо отриманої інформації, спираючись на міжнародний досвід, є основним завданням розбудови системи фармаконагляду. Основні засади цієї нормативної бази мають бути закріплені у новій редакції Закону "Про лікарські засоби" у наступних напрямках: доступність ліків – рівний доступ населення до якісних ЛЗ, як у фізичному, так і економічному аспектах; якість ліків – у плані їх розробки за встановленими стандартами, доведення методами доказової медицини їх ефективності, безпечності та стабільності цих властивостей під час виробництва, реалізації та застосування; раціональне використання ліків – створення умов, при яких призначення та споживання ліків здійснювалося б виключно за принципами клінічної доцільності та економічної раціональності; реформування системи наукового забезпечення та освіти, адекватної потребам галузі та сучасного стану реформування суспільства; створення системи доведення інформації про ЛЗ до медичних, фармацевтичних працівників та пацієнта, що є важливим фактором лікарської допомоги, зокрема втілення елементарних знань про ЛЗ серед населення та протистояння агресивній рекламі.

В сучасних умовах дії лікаря мають бути стандартизовані, схема цієї стандартизації передбачає створення трьох видів документів:

- стандартів лікування, які відповідають на питання, що робити ?;
- протоколів лікування, які відповідають на питання як робити ?,
- формулярів, які відповідають на питання чим лікувати?

Це визначає основні функції формулярної системи:

Медична – визначення й розробка методів раціональної фармакотерапії розповсюджених захворювань.

Фармакологічна – забезпечення контролю над правильним використанням ЛЗ і здійснення заходів щодо попередження та виправлення ятрогенних помилок.

Соціальна – забезпечення хворих якісним лікуванням.

Економічна – використання клінічно і економічно найбільш ефективних ЛЗ.

Інформаційна – широке розповсюдження об'єктивної інформації, заснованої на принципах доказової медицини.

Професійно-освітня – позитивний вплив на підвищення кваліфікації лікарів.

ліфікації лікарів.

Актуальним стає встановлення причинно-наслідкового зв'язку дії ліків, взаємодії з формулярною системою, яка створюється. Для організації належної державної системи фармаконагляду запорукою успіху є постійна інформаційна доступність, прозорість та удосконалення. Центральне значення для безпеки пацієнтів мають політична воля керівництва та професійна і громадянська відповідальність.