

**лекарственных  
средств.  
Побочные действия  
лекарственных  
средств.**

Профессор кафедры поликлинической педиатрии с  
курсом детских инфекционных болезней  
Елена Валентиновна Горбачева

**Взаимодействие** – изменение фармакологического эффекта одного или нескольких ЛС при одновременном или последовательном их применении. В зависимости от конечного результата выделяют синергическое и антагонистическое взаимодействие.

**Синергизм** – однонаправленное действие двух или более ЛС, результатом которого является повышение фармакологического эффекта, чем действие каждого ЛС в отдельности.



**Разновидности синергизма:**

**сенситизирующее**

**суммация**

**аддитивное**

**потенцирование**

**Сенситизирующее взаимодействие** - при назначении 2-х препаратов различных фармакологических групп, один из препаратов не вмешиваясь в механизм действия другого усиливает фармакологический эффект одновременно назначаемого препарата (витамин В<sub>6</sub> усиливает всасывание нитрофуранов из кишечника).


**Взаимодействие путем суммации** – при комбинации 2-х ЛС одной лекарственной группы, действуют на одни и те же рецепторы, при этом эффект комбинации ЛС равен эффекту каждого из компонента (фуросемид+урегит).

## Аддитивное взаимодействие –

фармакологический эффект комбинации выше, чем действие одного из компонентов, но меньше предполагаемого эффекта их суммы, так как ЛС относятся к разным фармакологическим группам и действуют на различные звенья одного патогенеза заболевания (нитроглицерин и атенолол при ИБС, фенотерол и атровент при БОС).

**Потенцирование** – конечный результат комбинации двух ЛС различных фармакологических групп больше суммы эффектов каждого препарата, при этом один из них вмешивается в механизм действия другого  
(норадреналин+преднизолон при шоке).

Под антагонизмом понимают такое взаимодействие, когда при комбинации 2-х ЛС, уменьшается или полностью исчезает эффект одного или обоих препаратов.

 Различают несколько видов антагонизма: физический  
химический  
физиологический



**Физический антагонизм** наблюдается при абсорбции ЛС активированным углем в полости кишечника, тот же метод лежит в основе использования методов гемосорбции и плазмафереза.

**При химическом антагонизме** вещества вступают в химическую реакции друг с другом, с образованием неактивного продукта. Химические антагонисты иначе называются антидотами (унитиол, тиосульфат натрия, трилон Б).

**При физиологическом антагонизме** ЛС действуют на одни и те же рецепторы, но прямо противоположно.

Разновидностью взаимодействия являются:  
*фармацевтическое*  
*фармакокинетическое*  
*фармакодинамическое*

**Фармацевтическое взаимодействие ЛС** происходит до введения в организм или в просвете кишечника до процесса всасывания.

Проявляется при использовании нескольких растворов в одном шприце, капельнице, неправильного смешивания ингредиентов в порошках или при использовании 2-х препаратов, которые оба не всасываются в кишечнике.

**Фармакодинамическое взаимодействие** наиболее часто проявляется конкуренцией за рецептор между ЛС агонистами с одной стороны и антагонистами с другой стороны.

Разновидностью ФД взаимодействия может быть **изменение чувствительности рецепторов**, так например, глюкокортикоиды повышают чувствительность адренорецепторов к адреномиметикам.

## **Фармакокинетическое взаимодействие**

развивается, когда одно ЛС изменяет процессы всасывания, распределения, связывания с белками, метаболизм и выведение другого ЛС.

## Взаимодействие ЛС на этапе всасывания.

Адсорбенты снижают всасывание всех ЛС, которые назначаются одновременно с ними внутрь, поэтому необходимо развести время приема ЛС с интервалом в 1,5-2 часа.

Антациды повышают рН желудочного содержимого и увеличивают диссоциацию кислот и как следствие, снижается всасывание антикоагулянтов, НПВС, барбитуратов, сульфаниламидов.

Взаимодействие ЛС на этапе распределения  
ЛС, улучшающие реологические свойства  
крови (трентал, курантил) уменьшая  
вязкость крови, способствуют улучшению  
распределения ЛС в участках органов, ранее  
ишемизированных.

Кардиотоники, улучшая гемодинамику  
также улучшают распределение ЛС и  
повышают эффективность одновременно  
назначенных препаратов.



## Взаимодействие ЛС на этапе связывания с белками

При использовании 2-х или более ЛС, одно из которых обладает меньшим сродством к белку, происходит его вытеснение. Результатом этого может быть повышение концентрации свободного ЛС в плазме крови и тканях, что приводит к усилению фармакологического эффекта, и возможно развитие токсического действия этого препарата.

Например, НПВС могут вытеснять из связи с белком дигитоксин, непрямые антикоагулянты.

## Взаимодействие ЛС при метаболизме

ЛС, повышающие метаболизм других ЛС в печени называются индукторами, повышающие свой собственный метаболизм называются самоиндукторами (фенобарбитал, нитраты). К индукторам относятся транквилизаторы (диазепам), противосудорожные (дифенин, фенобарбитал), алкоголь, никотин, кофеин. При одновременном назначении 2-х ЛС, одно из которых индуцирует ферменты печени, а второе метаболизируется в печени, дозу последнего необходимо увеличить на 25%, а при отмене «индуктора» – снизить.

ЛС, угнетающие активность ферментов печени называются ингибиторами (тетрациклин, левомицетин, эритромицин, циметидин).

При использовании 2-х ЛС, одно из которых «ингибитор», замедляется скорость метаболизма второго препарата, повышается его концентрация в крови и риск побочного действия, поэтому дозу 2-го препарата необходимо уменьшить на 25%.

## Взаимодействие ЛС на уровне выведения

Главным считают конкуренцию препаратов, которые относятся по своей характеристике к слабым кислотам с препаратами - слабыми основаниями за механизмы активного канальцевого транспорта.

При щелочной реакции мочи увеличивается общий клиренс «препаратов-кислот» (барбитураты, СА, НПВС), при кислой реакции мочи возрастает выведение «препаратов-щелочей» (эритромицина, новокаина)

**Побочный эффект** – любой непреднамеренный эффект фармацевтического продукта, который развивается при использовании в обычных дозах и который обусловлен его фармакологическим действием.

**Нежелательные побочные реакции** — вредные и непредвиденные эффекты вследствие применения лекарства в терапевтических дозах с целью профилактики, лечения, диагностики или изменения физиологической функции человека.

**Реакции, зависящие от препарата  
(обусловленные свойствами препарата)**

*Передозировка*

*Побочный эффект препарата*

*Лекарственное взаимодействие*

**Реакции, зависящие от чувствительности  
пациента (обусловленные индивидуальной  
чувствительностью пациента)**

*Лекарственная толерантность*

*Лекарственная идиосинкразия*

*Лекарственная аллергия*

*Псевдоаллергическая реакция*

## Нежелательная побочная реакция

В настоящее время НПР подразделяются условно на реакции типа А, В, С, Д.

## По клиническим исходам принято делить НПР

- **Серьезные** влекут за собой – смерть пациента, угрожающее жизни состояние, необходимость экстренной госпитализации или увеличение сроков госпитализации, развитие генетических нарушений, дефектов развития, зло- и доброкачественных образований, снижение жизненной активности на срок 3 месяца и более, инвалидизация пациента.
- **Несерьезные**



## По частоте возникновения, НПР подразделяют:

- Очень частые, возникающие более чем у 10% пациентов, принимающих ЛС
- Частые – развившиеся у 1 – 10% больных
- Менее частые – развиваются у 0,1 – 1% пациентов
- Редкие – с частотой развития 0,01 – 0,1% случаев
- Очень редкие – частота развития, которых возникает менее 0,01% случаев.

## По степени тяжести

- Легкой степени – если исчезают после отмены препарата и не требуют назначения ЛС по коррекции осложнений.
- Средней степени тяжести – требуют обязательного назначения ЛС по коррекции осложнений.
- Тяжелой степени – ургентные состояния, при этом нарушается функция витальных органов и могут закончиться летальным исходом.



**По характеру возникновения НПР– прямые и опосредованные**

**По локализации НПР– местные и системные.**

## Факторы риска развития НПР

Общие факторы, предрасполагающие к появлению НПР:

- назначение ЛС в высоких дозах
- дозирование ЛС без учета индивидуальных особенностей больного
- длительное лечение
- перенесенные ранее НПР
- генетические особенности
- возрастные группы
- пол
- наследственность
- полипрагмазия
- наличие сопутствующей патологии

# Методы сбора информации о нежелательных побочных реакциях:

## *Активные*

- Постмаркетинговые клинические исследования
- Ретроспективный анализ
- Проспективный анализ
- Рецептурный мониторинг
- Мета-анализ

## *Пассивные*

Спонтанные сообщения

Реакции типа А – это реакции, обусловленные фармакологическими свойствами препарата, поэтому они предсказуемы, возникают относительно часто (более 1-го случая на 100), зависят от дозы препарата (т.е. с увеличением дозы возрастает частота и тяжесть).

Характерна невысокая летальность.

На долю реакций этого типа приходится около 75% от всех НПР на препараты

Реакции типа В – 1) иммуно-аллергические  
(реагиновые, цитотоксические,  
иммунокомплексные, РЗТ)  
2) генетически детерминированные



## Реакции типа В

Они возникают редко, не связаны с дозой препарата, прослеживается связь с приемом препарата. Часто они тяжелые, непредсказуемые, неожиданные.

Для реакций типа В характерна высокая летальность. На долю этого типа реакций приходится около 20 % от числа всех зарегистрированных ПД.



К реакциям типа С относятся реакции, возникающие, как правило, после длительной терапии, в результате чего у больного могут возникать «новые» дополнительные, «спонтанные» заболевания (гепатит, ретинопатии, ЯБ).



## К реакциям типа «С» относится: лекарственная зависимость

- - Это состояние психическое или физическое, характеризующееся поведенческими и другими реакциями, которые всегда включают в себя желание принимать препарат постоянно или периодически, для того чтобы избежать чувство дискомфорта, возникающее без приема препарата. (психостимуляторы, наркотические анальгетики, барбитураты)

## К реакциям типа «С» относится: **Синдром отмены**

- возникает при внезапной отмене препарата и характеризуется возобновлением той симптоматики, на купирование которой было направлено фармакологическое свойство препарата (отмена клофелина к гипертоническому кризу, нитроглицерина - к приступу стенокардии, гепарина – к тромбозу).

К реакциям типа «С» относится:  
**лекарственная устойчивость**

- это случаи, когда отсутствует эффект от терапевтической дозы, а увеличение дозы приводит к развитию нежелательных эффектов (адреналин, эфедрин).

Реакции типа Д, или отсроченные реакции, включают канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы, которые могут возникать через месяцы или годы после лечения.

Мутагенные свойства обнаружены у многих ЛС (андрогены, ГК, цитостатики, адреналин, эстрогены, нитрофураны, витамины).

# Талидамидовая трагедия



Children of thalidomide  
(CNN/file)



## Диагностика

- Сбор анамнеза, включая аллергологический.
- Постановка фармакологических проб (например, бета-адреномиметики при бронхиальной астме).
- Тесты, использующие клеточные компоненты крови – тест дегрануляции базофилов, пассивная гемагглютинация, трансформация лимфоцитов и тест ингибирования миграции лейкоцитов/макрофагов.

## Ведение больных

- Если реакция является дозозависимой, то дозу следует снизить.
- Если реакция аллергическая, то необходимо отменить препарат и назначить интенсивную терапию
- Если пациента невозможно вести без лекарства, которое вызвало неблагоприятную реакцию, обеспечьте симптоматическую терапию, пока продолжается основное лечение. Например, тяжелая тошнота и рвота у пациентов, получающих противоопухолевые лекарства, лечатся симптоматически.