

# Факторы, определяющие побочные эффекты лекарств

Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Н. Н. Беркало  
Национальный фармацевтический университет

Все вещества суть яды, а все яды суть лекарства  
Парацельс

В настоящее время уже никого не нужно убеждать в том, что лекарство оказывает не только лечебный эффект, но и нежелательное побочное действие. Логотипом Национального фармацевтического университета являются две перевившиеся змеи на белом и черном фоне. Это имеет прямое отношение к лекарствам и призывает будущих специалистов изучать не только как применять лекарства для лечения тех или иных заболеваний, но и хорошо помнить, что при их применении могут возникать побочные (нежелательные) эффекты, знать причину их возникновения и, если возможно, предотвратить или ослабить их проявление.

В статье «Факторы, определяющие эффективность лекарств» (Провизор № 9'2003) нами названы основные факторы, влияющие на эффективность лекарственных препаратов. В основе лечебного действия большинства из них лежат физико-химические или химические взаимодействия с биорецепторами организма. Например, снижается артериальное давление, стихает боль, уменьшается отек, но появляется понос или запор, т. е. побочные реакции, которые не предусматривались при приеме лекарства. Объясняется это тем, что принятое лекарство взаимодействует не только с основными «узнающими» рецепторами, но и разносится кровью по всему организму и взаимодействует с различными системами организма. Это приводит к изменению его функций, а значит, к формированию какого-либо иного фармакологического эффекта, не предусмотренного при приеме данного лекарства, что и является одним из основных причин возникновения побочных реакций. Кроме того, часть лекарства, подвергаясь биотрансформации, теряет свою первоначальную активность, зато возникающие новые вещества (метаболиты) могут обладать иными биологическими свойствами и вызывать непредвиденные (побочные) эффекты. Таким образом, у лекарства есть главное — лечебное действие, на которое рассчитывают при его применении и побочное — как правило, нежелательное действие.

Побочное действие лекарства может быть незначительным (малозаметным), выраженным, весьма опасным и даже привести к летальному исходу\*. Нежелательные реакции могут быть прямыми или неизбежными при применении лекарства и обусловлены его структурой и свойствами. Например, метамизол (анальгин) занимает ведущее место среди НПВС по своему жаропонижающему (за счет угнетения синтеза простагландинов, особенно E1), и анальгезирующему (обусловлен ингибированием синтеза простагландинов E2 и устранением их влияния на болевые рецепторы) эффектам. Противовоспалительное действие его менее значительно. Однако проявляя указанное специфическое действие, метамизол, как и другие препараты пиразолонового ряда, имеет выраженное побочное действие в виде серьезного развития агранулоцитоза (37,5%). Вторым серьезным осложнением является развитие тяжелых гемолитических кризов с последующей острой почечной недостаточностью (связано с образованием иммунных комплексов, адсорбирующихся на мембране эритроцитов и вызывающих их разрушение). Кроме того, метамизол у новорожденных может вызывать генерализованные слизистые отеки, а также интоксикации (в результате кумуляции), характеризующиеся судорогами, падением сердечной деятельности, развитием отека легких. Учитывая перечисленные побочные эффекты по рекомендациям ВОЗ в 39 странах мира введены ограничения по применению метамизола. МЗ Украины предложило запретить безрецептурную реализацию препаратов метамизола, ограничить их перерегистрацию и не регистрировать новые препараты импортного и отечественного производства.

\* Такие побочные эффекты при комбинированной фармакотерапии нами описаны

в справочном пособии для врачей и фармацевтов «Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии», а также в методических указаниях «Опасные взаимодействия лекарств при комбинированной фармакотерапии» (серия «В помощь врачу и фармацевту»)

При пероральном приеме лекарств первым их отрицательное воздействие испытывает ЖКТ: разрушение зубной эмали, стоматит, желудочно-кишечные расстройства, тошнота, ощущение вздутия живота, потеря аппетита, нарушение пищеварения, раздражение слизистой.

Возможны предпосылки для образования язв. Ульцерогенным эффектом (от англ. ulcer — язва) обладают глюкокортикостероиды, ненаркотические анальгетики, НПВС, резерпин, тетрациклин, кофеин и др. Побочные эффекты, как правило, быстро проходят после прекращения приема лекарств.

При приеме лекарств часто страдают печень и почки. Печень является барьером между сосудами кишечника и общей системой кровообращения. Она принимает первый удар воздействия лекарств, в ней происходит их биотрансформация. Гепатотоксичность проявляют галогенсодержащие препараты (аминазин, фторотан), антибиотики (тетрациклин, стрептомицин) и многие другие. Через почки выводится из организма подавляющее большинство лекарств как в неизменном виде, так и в виде метаболитов, что является хорошей основой для проявления ими токсического действия на этот орган.

Нефротоксическим действием обладают антибиотики (аминогликозиды I и II поколений, гликопептиды), сульфаниламиды, бутадиион и другие.

Лекарственные препараты, проникающие через гематоэнцефалический барьер, могут нарушать некоторые функции нервной системы — вызывать головную боль, головокружение, заторможенность, нарушать работоспособность. Длительное применение некоторых лекарственных препаратов, действующих на центральную нервную систему, оказывающих тормозящее влияние (нейролептики), могут стать причиной развития депрессии и паркинсонизма, а снижающие чувство страха и напряжения (транквилизаторы или анксиолитики) — нарушать походку, возбуждающие средства — вызывать длительную бессонницу. Антибиотики аминогликозиды I поколения могут поражать органы слуха и вестибулярный аппарат.

Одним из наиболее опасных осложнений при применении лекарств является угнетение кроветворения — анемия (снижение числа эритроцитов) или лейкопения (снижение числа лейкоцитов). Таким действием могут обладать антибиотики (левомицетин), НПВС (индометацин, фенилбутазон и др.), противотуберкулезные средства.

Наряду с прямым побочным действием (например, раздражение слизистой оболочки) в клинической практике часто встречаются лекарства, которые оказывают косвенные эффекты. Например, антибиотики обуславливают дисбактериоз и недостаток витаминов за счет подавления нормальной микрофлоры кишечника. Это недостаточной избирательностью препарата, когда антибиотики воздействуют не только на возбудителей заболевания, но и на полезные для человека микроорганизмы, составляющие его естественную микрофлору, в результате чего в желудочно-кишечном тракте изменяется соотношение и состав микроорганизмов (дисбактериоз) (чаще всего вследствие размножения грибов рода кандиды). Кандидоз поражает слизистые оболочки и кожу, которые лишились природной защиты. Для предупреждения указанных осложнений, антибиотики комбинируют с противогрибковыми средствами. На фоне дисбактериоза могут возникать и более серьезные заболевания, поражающие органы пищеварения (реже дыхательные пути). С применением антибиотиков связана и проблема поступления в кровь токсинов, образующихся в процессе гибели и распада микроорганизмов. Это может резко обострить симптомы заболевания, что потребует дополнительной терапии для нейтрализации токсинов.

Антибиотики представляют самую многочисленную группу лекарств (около 200 наименований). Бесконтрольное их использование представляет серьезную опасность для здоровья больного. Врач и фармацевт должны быть особо внимательны при их применении

для лечения гриппа и ОРВИ (антибиотики не оказывают действия на вирусы), при повышенной температуре и воспалительных процессах (антибиотики не обладают жаропонижающим, обезболивающим и противовоспалительным действием).

Самостоятельное лечение антибиотиками очень часто способствует распространению инфекций, возбудители которых потеряли чувствительность к определенным препаратам. Ученые-микробиологи США бьют тревогу: бактерии эволюционируют быстрее, чем антибиотики. Причина, по мнению специалистов, очевидна: злоупотребление антибиотиками, которые зачастую только повышают устойчивость микроорганизмов к лекарствам. Так, было установлено, что из 100 млн. рецептов на антибиотики, выписанных в 2002 г., половина выписана необоснованно, например, в случаях вирусной инфекции, которую вылечить с помощью антибиотиков невозможно. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты антибиотиков представлены в табл. 1.

Таблица 1

**Побочные эффекты антибактериальных средств (по М. Репину, 2002 г.)**

Наименование	Наиболее характерный побочный эффект
Все антибиотики	Аллергические реакции, изменение биохимических показателей крови, дисбактериоз и кандидоз (при длительном применении).
β-лактамы	Аллергические реакции (чаще дерматит, зуд). В единичных случаях — анафилактический шок
Макролиды (особенно эритромицин), тетрациклины, фторхинолоны, линкосамиды (особенно клиндамицин), нитрофураны, рифампицин, нитроимидазолы	При пероральном применении: боли в животе, тошнота, снижение аппетита, неспецифическая диарея, другие диспептические расстройства
Аминогликозиды (I и II поколения), цефалоспорины (цефалотин, цефамандол), полимиксин	Нефротоксическое действие (при парентеральном применении)
Аминогликозиды (I и II поколения)	Ототоксичность
Амфениколы (хлорамфеникол, тиамфеникол), ко-тримоксазол, сульфаниламиды	Угнетение кроветворения
Амфениколы, ко-тримоксазол, сульфаниламиды	Угнетение иммунной системы
Фторхинолоны, тетрациклины	Нарушения образования соединительной ткани (хрящей, связок, зубов)
Пенициллины антисинегнойные Цефалоспорины парентеральные с МТТ-группой (цефоперазон, цефамандол, цефотетан, цефметазол)	Угнетение свертывающей системы крови

Нитрофураны, полимиксин В,  
нитроимидазолы, фторхинолоны,  
линкосамиды

Нейротоксичность

Клиндамицин, аминопенициллины,  
цефалоспорины II и III поколения

Псевдомембранозный колит (особенно  
пероральные)

Примечание: лекарственные препараты расположены в порядке убывания частоты побочных эффектов

Следует иметь в виду, что некоторые антибиотики противопоказаны при заболеваниях печени и почек в период, беременности и лактации, что следует учитывать при их назначении и отпуске. По данным FDA (США), имеются доказательства риска неблагоприятного действия лекарственных препаратов в том числе и антибиотиков, на плод человека. Однако, потенциальная польза, связанная с их применением у беременных, может оправдывать их использование, несмотря на возможный риск.

Вторичными (косвенными) эффектами могут обладать также биологически активные добавки, содержащие пищевые волокна (полисахариды, которые не усваиваются организмом). При частом или избыточном применении БАДов за счет адсорбции ферментов и витаминов, ответственных за усвоение основных питательных веществ (белков, жиров и углеводов), может происходить расстройство этого процесса. Кроме того, некоторые БАДы могут избирательно снижать содержание в крови ионов цинка (пшеничные отруби), меди и железа (водорастворимая гуаровая камедь), кальция (целлюлоза).

Часто встречающиеся осложнения фармакотерапии, обусловленные повышенной чувствительностью организма на применяемый препарат, получили название аллергических реакций. Наиболее часто аллергические реакции вызывают как вакцины, антибиотики, сульфаниламиды, местные анестетики, анальгетики.

Нежелательное действие лекарственного препарата может быть связано и с передозировкой, когда токсическое действие находится в прямой зависимости от его общего количества, попавшего в организм. Такое действие проявляется у всех пациентов, когда содержание препарата в крови превышает известную пороговую концентрацию. Передозировка может быть абсолютной и обуславливаться избытком препарата, принятого в большой дозе, или результатом его кумуляции в организме. Относительная передозировка лекарства возможна при недостаточности каких-либо функций организма (например, функции почек, печени) при приеме обычных доз, или повышенной чувствительности пациента к действию принятого лекарства.

Передозировка может стать серьезной проблемой для лекарств, у которых максимально переносимая доза ненамного выше терапевтической. По этой причине более безопасные новые антидепрессанты (флуоксетин, пароксетин) постепенно вытесняют не менее эффективные имипрамин или amitриптилин. Передозировка может быть связана с фармакокинетическими факторами, например, с нарушением процессов биотрансформации или замедленного выведения вещества при заболеваниях печени или почек или причиной возрастных изменений организма, когда требуется корректировка дозы лекарства.

Всем известна высокая ценность витаминов. Однако в последние годы полученные данные свидетельствуют о том, что потребность в витаминах человеческого организма может меняться в зависимости от пола, возраста, характера труда, климатических условий, наличия заболеваний и других факторов. Превышение суточного потребления различных витаминов чревато столь же неприятными последствиями, как и его сокращение. В клиниках различных стран все больше накапливаются данные об отрицательном влиянии избыточного употребления витаминов и о повышенной чувствительности к ним организма. Так, при передозировке витамина D дети теряют аппетит, худеют. У них развивается бессонница,

рвота, запоры, чередующиеся с поносами, кожа утрачивает эластичность, замедляется и даже приостанавливается рост. Могут наблюдаться также судороги, рече-двигательное возбуждение или, наоборот, депрессия. Обмен веществ может настолько изменяться, что с мочой выделяется много кальция, фосфора, белка. Возможно образование в почках камней, отложение солей кальция в мышцах, сосудах, легких и других органах. У взрослых отравление витамином D наблюдается значительно реже. Проявляется оно ухудшением самочувствия, болью в области желудка, тошнотой, повышением артериального давления, болью в костях и мышцах. Большинство нарушений исчезает после прекращения приема и соответствующего лечения. При развитии гипервитаминоза А наблюдается приступообразная головная боль, головокружение, потеря аппетита и похудение, выпадение волос, а также боль в костях и мышцах, кровоточивость десен, носовое кровотечение, боль в правом подреберье, зуд и шелушение кожи. Имеются данные о возникновении гипертонических кризов при передозировке витамина Е, о нарушении свертываемости крови при передозировке витамина К, о снижении проницаемости капилляров и нарушении деятельности сердца у людей, злоупотребляющих витамином С. Свойство витаминов группы В повышать чувствительность организма часто становится причиной аллергических реакций, проявляющихся в виде крапивницы, кожного зуда, приступов бронхиальной астмы. Чаще всего аллергические реакции вызывает передозировка витамина В1, реже — витаминов В6, В12, фолиевой и никотиновой кислот. Нарушения, связанные с гипервитаминозом, встречаются не часто и избежать их несложно путем строгого дозирования витаминов.

Следует подчеркнуть, что побочное действие сопровождает применение почти всех лекарств, но возникают они не у каждого пациента. Побочные эффекты проявляются на фоне большей или меньшей индивидуальной чувствительности к лекарствам, в основе которой лежит «биохимическая индивидуальность», возраст, пол, генетический, гормональный и другие факторы, активно влияющие на процессы биотрансформации и выведения лекарств из организма, а также прием других лекарств и особенно алкоголя, который активно влияет на фармакокинетические показатели и действие многих лекарств.

Исследования, проведенные в разных странах мира, показывают, что частота побочных явлений лекарств у больных пожилого возраста наблюдается в 2-3 раза чаще, чем у больных моложе 30 лет. Демографические факторы коррелируют с частотой проявления побочных реакций.

На профилактику нежелательных эффектов лекарств большое влияние оказывает информация специалистов (врача, фармацевта), соблюдение предписаний инструкции по применению и медицинская культура пациента, его ответственное отношение к своему здоровью. Сказанное подтверждает, что побочные эффекты как составная часть всей фармакотерапии давно превратилась в социальную проблему. Зная симптомы, условия и причины возникновения побочных эффектов при лекарственной терапии, врачи, фармацевты, а возможно, и пациенты должны активно участвовать в контроле безопасного использования лекарств, в сборе возможных проявлений нежелательных реакций. Отсюда большая значимость развития системы фармакологического надзора, которая призвана обеспечивать сбор и изучение возможных побочных эффектов лекарств и принятие соответствующих регуляторных решений. Такая государственная система существует во многих странах, включая Украину. Функционирование ее с каждым годом улучшается. С учетом мирового опыта (рисунок) в работу системы по регистрации побочных эффектов все больше привлекаются фармацевты, особенно клинические фармацевты, которые должны знать симптомы возможных побочных эффектов лекарств, причины их возникновения, методы предупреждения или устранения, а также возможные последствия. Ставится вопрос о включении вышеперечисленного в функциональные обязанности клинического фармацевта, который должен работать в единой команде специалистов по безопасному применению лекарств, по сбору информации о побочных эффектах, об активном участии в процессе их мониторинга на этапе широкой апробации лекарств. Участие фармацевтов

в работе системы фармаконадзора в перспективе рассматривается как важнейшая функциональная обязанность, а предупреждение побочных эффектов является одним из самых важных моментов лекарственной терапии. По мнению многих специалистов-патолофизиологов при должной осторожности и профессиональном подходе при приеме лекарств побочных явлений можно избежать в 70-80% случаев или свести их проявление к минимуму, если они не обусловлены самой структурой и свойствами лекарственной субстанции.



С целью профилактики побочного действия лекарств следует соблюдать следующие правила:

1. учитывать не только основное лечебное свойство лекарства, но и его возможные побочные эффекты (особенно если они обусловлены структурой вещества или механизмом действия);
2. назначать оптимальные дозы лекарств и соблюдать курсовые дозы или правила отмены некоторых лекарств;
3. при комбинированной фармакотерапии необходимо учитывать возможное взаимодействие лекарственных веществ, а при его наличии — предусматривать интервал приема лекарств и пищи, а также ее качественный состав;
4. полипрагмазия повышает риск проявления побочных эффектов лекарств, особенно если они имеют идентичный механизм действия;
5. избегать (по возможности) инъекционного метода введения, при котором побочное действие лекарств проявляется наиболее сильно;
6. соблюдать индивидуальный подход к назначению лекарственных препаратов с учетом возраста (особенно для детей и людей преклонного возраста), особенностей естественных (беременность, кормление грудью) и патологических состояний пациентов и наличия сопутствующих заболеваний при наличии функциональных изменений важных органов и систем (печень, почки, ЖКТ, сердечно-сосудистая система и др.), существенно влияющих на биотрансформацию лекарств;
7. широко применять метод «прикрытия» побочного действия лекарств другими препаратами, например, профилактика развития кандидоза или применение унитиола для уменьшения токсичности сердечных гликозидов и др.
8. избегать употребления алкоголя, кофе, а также курения, которые могут существенно

- извращать действие лекарств;
- лекарственные препараты наиболее часто вызывающие побочные эффекты (антибиотики, сульфаниламиды,  $\beta$ -адреноблокаторы, транквилизаторы, нейролептики, антигистаминные средства, и др., влияющие на ЦНС и эндокринную систему), необходимо назначать с учетом этиологии заболевания, вида и свойств микроорганизмов, а также их чувствительности;

При поведении оптимальной фармакотерапии очень важное значение имеет медицинская культура и дисциплинированность пациентов при выполнении рекомендаций специалистов (врача, фармацевта). Отсюда фармацевтическая опека, просветительная работа, проводимая специалистами-медиками, иногда играет решающую роль в повышении эффективности оптимальной лекарственной терапии.

#### Литература

1. Бактерии эволюционируют быстрее, чем антибиотики // Провизор-Дайджест, 2003.— №6.— С. 6.
2. Безрецептурные лекарства — роль фармацевтов и аптек // Фарматека.— 1999.— № 2.— С. 3-10
3. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Клиническая фармакология лекарственных средств у пожилых // Фарматека.— 2002.—№ 7/8.— С. 81-87.
4. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии: Справочное пособие для врачей и фармацевтов / Л. В. Деримедведь, И. М. Перцев, Е. В. Шуванова, И. А. Зупанец, В. Н. Хоменко; под ред. проф. И. М. Перцева.— Х.: Изд-во «Мегаполис», 2002.— 784 с.
5. Кемпинская В. В. Лекарство и человек — победы, надежды, опасности, поражения.— М.: Знание, 1984.— 96 с.
6. Крамарев С. А. Анальгин // Ежедневник Аптека.— 1996.— № 21 (41).— С. 12
7. Лакин К. М., Крылов Ю. Ф. Лекарства, яды и организм.— М.: Знание, 1974.— 96 с.
8. Лекарственная болезнь (Поражения в связи применения фармакотерапевтических средств в лечебных дозах) / Под ред. проф. Маждракова и проф. П. Попхристова.— София: Медицина и физкультура, 1973.— С. 7-76
9. Лужников Е. А., Костомарова Л. Г. Острые отравления: Руководство для врачей.— М. Медицина, 1989.— 432 с.
10. Нил М. Наглядная фармакология / Пер. с англ.— М.: ГЭОТАР Медицина, 1999.— 103 с.
11. Опасные взаимодействия лекарств при комбинированной терапии / Бабак О. Я., Деримедведь Л. В., Перцев И. М., Хоменко В. Н. (Серия «В помощь врачу и фармацевту»).— Х., 2002.— 28 с.
12. Репин М. Побочные эффекты антибиотиков и некоторые особенности их применения // Российские аптеки.— 2002.— № 10.— С. 17-23.
13. Рислан М. Биологически активные пищевые добавки: Неизвестное об известном / Пер. с англ.— М.: Арт-Бизнес-Центр, 1998.— 489 с.
14. РЛС — Пациент / Гл. ред. Ю. Ф. Крылов.— М.: РЛС, 2001.— 608 с.
15. РЛС — Энциклопедия лекарств / Гл. ред. Ю. Ф. Крылов.— М.: РЛС, 2001.— 1503 с.
16. Роль фармацевта в системе здравоохранения: Отчет совещания ВОЗ.— Токио, Япония, 1993 г. (WHO/PHARM.94.569)
17. Фармацевтическая опека — важнейший аспект клинической фармации / И. Зупанец, В. Черных, С. Попов и др. // Провизор.— 2000.— № 11.— С. 6-7
18. Фармацевтическая опека: Практическое руководство для провизоров и семейных врачей / Под ред. член-кор. НАН Украины проф. В. П. Черныха, проф. И. А. Зупанца, В. А. Усенко.— Х.: «Золотые страницы», 2002.— 264 с.
19. Фармацевтические и медико-биологические аспекты лекарств. В двух томах / Перцев И. М., Зупанец И. А., Шевченко Л. Д. и др. / Под ред. И. М. Перцева.— Х.: Изд-во

- НФАУ, 1999.— Т. 1.— 464 с.; Т. 2.— 460 с.
20. Шараева М. Л. Роль клинического фармацевта в системе фармакологического надзора // Провизор.— 2002.— № 24.— С. 7-9