

# Неблагоприятные реакции лекарственных средств

В.В.Зубков

Кафедра клинической фармакологии РГМУ, Москва

Бурное развитие фармакологии в последние десятилетия и появление большого количества новых лекарств не только расширили возможности лечения, но и повысили риск причинить вред пациенту. Любое вещество, которое способно оказать терапевтическое действие, может также вызывать неблагоприятные реакции. Риск таких эффектов варьирует от нулевого (например, нистатин и гидроксикобаламин) до высокого (например, иммуносупрессивные или противоопухолевые лекарства). К сожалению, точный подсчет неблагоприятных реакций лекарств затруднен, так как большинство из них остается незарегистрированными.

Временная связь, тип заболевания, результаты исследований и повторное провоцирование появления побочного эффекта могут помочь установить причинную связь подозреваемой неблагоприятной реакции на лекарственное средство. Ведение неблагоприятной реакции включает отмену лекарственного средства, если возможно, и специфическое лечение его эффектов. О заподозренных неблагоприятных реакциях лекарственного средства следует сообщить в Федеральный центр по побочным действиям лекарственных средств. С помощью различных методов наблюдения можно обнаружить реакции и подтвердить причинно-следственную связь.

Анализ более чем 30 тысяч госпитализаций в штате Нью-Йорк (США) в середине 1980-х (*Harvard Medical Practice Study*) показал, что лекарства были основной причиной ятрогенных осложнений, составляющих приблизительно пятую часть заболеваемости и смертности.

Мета-анализ 39 исследований в США (1966-1996) показал, что частота развития серьезных нежелательных явлений, связанных с лекарствами, у госпитализированных пациентов составляла 6-7%. Кроме того, когда была после исследования частоты серьезных и несерьезных неблагоприятных реакций этот показатель вырос до 15% [1].

В дополнение к высокому риску заболеваемости и смертности развитие неблагоприятных реакций приводит к существенным финансовым затратам. Исследование показало, что из-за развития неблагоприятных реакций, связанных с приемом лекарств, средняя клиническая больница на 700 коек в США теряет около 5-6 млн. долларов в год [2]. Конечно, многих нежелательных явлений, связанных с неправильным назначением препарата, можно избежать,

однако ряд из них предотвратить не удастся. Фармацевтические компании стремятся тщательно изучить профиль нежелательных эффектов препарата прежде, чем лекарство попадет в клиническую практику, но из-за ограниченной выборки популяции, изучаемой в клинических исследованиях, окончательный диапазон неблагоприятных эффектов не известен. Поэтому для наблюдений за препаратом после разрешения к применению необходимо совершенствовать подходы к сбору, обработке и унификации большого объема информации, с вовлечением широкого круга врачей, которые сталкиваются с неблагоприятными реакциями в обычной клинической практике. Сложность ситуации определяется не только отсутствием у врачей желания или свободного времени, но и тем, что четкая взаимосвязь между неблагоприятными реакциями и лекарствами не всегда заметна, и лишь накопление статистически значимого количества информации позволяет сделать необходимые выводы. Поэтому необходимо накопление всех данных, имеющих хотя бы временную или интуитивно предполагаемую взаимосвязь с используемыми лекарствами.

**Определение.** Определение ВОЗ неблагоприятной реакции на лекарственное средство, которое используется уже более 30 лет, звучит как «вредный и непреднамеренный ответ на прием лекарственного средства, назначенного в обычных дозах человеку для профилактики, диагностики или терапии или для изменения физиологических функций» [4].

Edwards и Aronson предложили следующее определение **неблагоприятной реакции лекарственного средства**: *явно опасная или неблагоприятная реакция, являющаяся результатом интервенции, связанной с использованием медицинского препарата, который предопределяет опасность при будущем назначении и вызывает необходимость специфического лечения или изменения режима дозирования или отмены препарата* [5]. Наряду с этим в отечественной литературе часто встречаются термины «неблагоприятное/нежелательное явление/эффект/событие».

Термин «неблагоприятная реакция» является более предпочтительным, чем «токсический эффект» или «побочный эффект». Токсический эффект возникает при превышении желательного терапевтического действия лекарственного средства и не являет-



Таблица 1.

## Классификация неблагоприятных реакций лекарственного средства

| Тип реакции                                                                                                                                             | Характеристика                                                                                                                                                                         | Примеры                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Ведение больных                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Дозозависимые</b><br>(dose-related)                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Частые</li> <li>Связанные с фармакологическим действием лекарства</li> <li>Предсказуемые</li> <li>Низкая смертность</li> </ul>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Токсические эффекты:<br/><i>Токсичность дигоксина</i><br/><i>Серотониновый синдром при назначении селективных ингибиторов обратного захвата серотонина</i></li> <li>Побочные эффекты:<br/><i>Антихолинергические эффекты трициклических антидепрессантов</i></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшение дозы или отмена</li> <li>Рассмотреть эффекты сопутствующей терапии</li> </ul>  |
| <b>Дозонезависимые</b><br>(non-dose-related)                                                                                                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Нечастые</li> <li>Не связаны с фармакологическим действием лекарства</li> <li>Непредсказуемые</li> <li>Высокая смертность</li> </ul>            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Иммунологические реакции:<br/><i>Гиперчувствительность к пенициллину</i></li> <li>Идиосинкразия:<br/><i>Острая порфирия</i><br/><i>Злокачественная гипертермия</i><br/><i>Псевдоаллергия (например, ампициллиновая сыпь)</i></li> </ul>                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Отмена и отказ от применения в будущем</li> </ul>                                         |
| <b>Дозозависимые и времязависимые</b><br>(dose-related and time-related)                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Нечастые</li> <li>Связанные с кумуляцией и дозой</li> </ul>                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>Супрессия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси кортикостероидами</li> </ul>                                                                                                                                                                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>Уменьшение дозы или отмена</li> <li>Прекращение терапии может быть постепенным</li> </ul> |
| <b>Времязависимые</b> (time-related)                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Нечастые</li> <li>Обычно дозозависимые</li> <li>Возникают или становятся явными спустя некоторое время после использования лекарства</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Тератогенез:<br/><i>Вагинальная аденокарцинома при применении диэтилstilбестрола</i></li> <li>Канцерогенез</li> <li>Поздняя (тардивная) дискинезия</li> </ul>                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Часто необратимые и трудноизлечимые</li> </ul>                                            |
| <b>Реакция отмены</b> (withdrawal)                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Нечастые</li> <li>Возникают вскоре после отмены</li> </ul>                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Синдром отмены опиатов</li> <li>Миокардиальная ишемия после отмены <math>\beta</math>-блокаторов</li> </ul>                                                                                                                                                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повторное назначение и постепенная отмена</li> </ul>                                      |
| <b>Неудачная терапия</b><br>(failure of therapy)<br>(НЕ используется в клинических исследованиях, так как эффективность терапии только рассматривается) | <ul style="list-style-type: none"> <li>Частые</li> <li>Дозозависимые</li> <li>Часто вызываются лекарственным взаимодействием</li> </ul>                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Неадекватное дозирование оральных контрацептивов, особенно при использовании специфических энзимных индукторов</li> </ul>                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>Повышение дозы</li> <li>Рассмотреть эффекты сопутствующей терапии</li> </ul>              |

са обычным при назначении стандартных доз. Например, головная боль вследствие применения антагонистов кальция является токсическим эффектом, она возникает в результате того же механизма, что и терапевтический эффект — вазодилатации. Токсический эффект всегда дозозависим. С другой стороны, нежелательный побочный эффект возникает через некоторые другие механизмы и может быть как дозозависимым, так и нет (табл. 1). Например, дозозависимый антихолинергический эффект трициклического антидепрессанта является побочным эффектом, пока это действие не связано с терапевтическим эффектом; точно так же недозозависимая анафилаксия на пенициллин является побочным эффектом. А определение ВОЗ говорит неоднозначно, что побочный эффект «связан с фармакологическими свойствами лекарственного средства», однако это определение было сформулировано, чтобы включить те побочные эффекты, которые хотя и не являются главной целью терапии, могут быть скорее полезны-

ми, чем вредными. Такой эффект может возникнуть, а может не появиться вследствие фармакологического действия, для которого лекарственное средство используется. Например, лечение гипертензии  $\beta$ -блокатором может также облегчить симптомы стенокардии у пациента — полезный побочный эффект; альтернативный пример: депрессивные пациенты с синдромом раздраженной толстой кишки могут случайно получить пользу от антихолинергического побочного эффекта трициклических антидепрессантов, а также от их антидепрессивного действия. Термин «неблагоприятная реакция» охватывает все неблагоприятные эффекты; это не делает никаких предположений относительно механизмов, позволяет избежать двусмысленности и неточной классификации.

Термины «неблагоприятная реакция» и «неблагоприятный эффект» являются взаимозаменяемыми. Вообще, побочная реакция — это реакция с точки зрения пациента, а неблагоприятный эффект — это эффект с точки зрения лекарства.



Однако термины «неблагоприятный эффект» и «неблагоприятная реакция» должны отличаться от «неблагоприятного случая». Неблагоприятный эффект является неблагоприятным исходом, который может быть приписан некоторым действиям препарата; а неблагоприятный случай является неблагоприятным исходом, который возникает на протяжении приема препарата пациентом, но совсем необязательно вследствие этого. Это различие является важным, например, для клинических исследований, в которых не все случаи связаны с действием исследуемого препарата. При описании неблагоприятных исходов скорее как случаев, чем эффектов (связанных с лекарствами), исследователи подтверждают, что не всегда можно установить причинно-следственную связь.

Определения терминов нежелательных реакций также были выработаны Международным Центром контроля за безопасностью лекарств (**International Drug Monitoring Centre, Уппсала, Швеция**) [3] и согласованы более чем с 30 центрами ВОЗ, и, хотя определения в основном разрабатывались для клинических исследований, они успешно могут применяться и в обычной клинической практике.

В настоящее время в качестве международной принята терминология ВОЗ (терминология по неблагоприятным реакциям WHO-ART) [6] для сообщения о неблагоприятном действии лекарства. Эта терминология является иерархической и связывает классы систем или органов в три типа терминов: широкие «высокоуровневые» термины; более специфические и связанные с болезнями или симптомами «предпочтительные» термины; и, наконец, часто сообщаемые альтернативные «включенные» термины и истинные синонимы. Эта терминология нацелена на использование в общей терминологии заболеваний (Международная классификация болезней - ICD). Ведется работа по связыванию этих классификаций, чтобы WHO-ART стало частью Международной классификации болезней.

Предшествующая классификации различала дозозависимые и дозозависимые реакции [8]. Впоследствии были добавлены еще два типа реакций: реакции, связанные как с дозой, так и со временем, и отсроченные реакции [9]. Последняя из этих категорий может быть разделена на две подкатегории: времязависимые реакции и реакции отмены [9,10]. Более поздняя классификация предполагает наличие шестой категории — непредвиденная неудача терапии [7].

Неблагоприятной реакцией могут быть любые симптомы (включая отклонения в лабораторных анализах), жалобы или болезнь, связанные по времени с использованием лекарственного препарата или метода лечения, вне зависимости от того, имеется ли между ними очевидная причинно-следственная взаимосвязь. Например, падение, приведшее к травме пациента, происшедшее по дороге домой после физиотерапевтической процедуры.

В клинических исследованиях неблагоприятные реакции могут включать все неблагоприятные реакции, развившиеся на любом этапе (после подписания информированного согласия), в том числе периоды включения (run-in period) и «отмывки» (wash-out period), даже если исследуемый метод лечения еще не был назначен.

**Серьезные неблагоприятные реакции** — это неблагоприятные явления (для лекарственных средств, при различных дозах), повлекшие за собой:

- Смерть пациента.
- Угрожающее жизни состояние (термин «угрожающее жизни состояние» относится к случаям, при которых пациент имел непосредственную угрозу смерти во время развития нежелательного явления; и не относится к случаям, которые гипотетически могли бы повлечь за собой смерть пациента при условии дальнейшего прогрессирования нежелательного явления).
- Необходимость экстренной госпитализации или увеличения сроков госпитализации. (В данном случае подразумевается госпитализация по четким экстренным медицинским показаниям. Госпитализации для планового лечения, обсервации или по социальным показаниям не являются критериями серьезной неблагоприятной реакции).
- Длительное снижение жизненной активности, фактическая инвалидность. (Юридическое понятие инвалидности подразумевает наличие заключения специализированной комиссии).
- Развитие генетических нарушений, дефектов развития, злокачественных новообразований.
- Развитие состояния, которое может подвергать здоровье пациента опасности и требовать медицинского вмешательства для предотвращения перечисленных исходов. Примерами таких состояний могут быть интенсивное лечение службой скорой помощи в приемном отделении больницы (или на дому) аллергического бронхоспазма, судорожного синдрома, которые не обязательно закончились госпитализацией; или развитие синдрома зависимости от препарата.

Термин «тяжелый» часто используется для описания интенсивности медицинского случая (по степеням — легкая, средняя, тяжелая); таким образом, тяжелая кожная реакция не обязательно может относиться к серьезной неблагоприятной реакции.

В клинических исследованиях неблагоприятные реакции, связанные с использованием лекарственного средства, означают, что исследователь или врач предполагает хотя бы малейшую, более или менее обоснованную, возможность взаимосвязи этого явления с исследуемым продуктом.

**Любое сомнение относительно взаимосвязи неблагоприятной реакции и используемого лекарства (особенно в случаях исследования новых лекарств) должно трактоваться в пользу ее наличия.**



Таблица 2.

## Сроки сообщения о неблагоприятных реакциях

| Неблагоприятные реакции                                                  | Исследователь<br>↓<br>фармкомпания                                                                                                                                                                                  | Фармкомпания<br>↓<br>регулирующие органы,<br>другие исследователи,<br>Этические Комитеты |
|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| Серьезная неблагоприятная реакция<br>(смерть/угрожающее жизни состояние) | Тот же день, когда о реакциях стало известно исследователю. Этот день определяется как нулевой (день 0).<br><i>При отправке информации исследователь должен получить подтверждение, что она принята к сведению.</i> | 7 дней                                                                                   |
| Серьезная неблагоприятная реакция (другие)                               | До 5 дней (если меньшие сроки не определены протоколом исследования)                                                                                                                                                | 15 дней                                                                                  |
| Неблагоприятные реакции, не отнесенные к серьезным                       |                                                                                                                                                                                                                     | 45 дней                                                                                  |

Если в ходе клинического исследования нового лекарственного средства развилась неблагоприятная реакция, а исследователь не может однозначно исключить наличия связи с приемом исследуемого препарата, то в этом случае данное нежелательное явление необходимо расценивать как реакцию на препарат.

Объективным случаем сообщения о неблагоприятной реакции (т.е. требующим внимания и поиска уточняющей информации) могут считаться случаи, удовлетворяющие следующим четырем критериям:

- информация о том, какое лекарственное средство или метод лечения подозревается;
- описание неблагоприятной реакции (включая спонтанную смерть);
- релевантный источник информации, к которым относятся:
  - профессионалы здравоохранения,
  - потребители (включая соседей, друзей, родственников, сослуживцев),
  - официальные публикации,
  - представители администрации любого уровня,
  - комитеты по безопасности лекарств,
  - адвокаты,
  - персонал, задействованный в клиническом исследовании;
- наличие достаточной информации о пострадавшем пациенте, к которой относятся:
  - возраст, дата рождения, пол,
  - инициалы, номер страхового полиса, номер медицинской карты или индивидуальной регистрационной карты, другие данные, способные помочь в идентификации пациента.

В случае недостатка данных по каким-либо из этих четырех пунктов случай не может рассматриваться как достоверный и требует поиска дополнительной уточняющей информации.

**Описанные и неописанные неблагоприятные лекарственные реакции.** Неблагоприятные лекарственные реакции (НЛР) подразделяются на описанные и неописанные в зависимости от того, внесена ли информация

о возможности данной НЛР в упаковочный вкладыш к лекарственному препарату или в брошюру исследователя (для препаратов, находящихся в стадии исследований). Тот же принцип разделяет НЛР на ожидаемые и неогuardаемые.

Критерии серьезных неблагоприятных реакций служат не только для определения значимости этих реакций, но и для установления временных рамок отчетности, которые наиболее строго должны соблюдаться в ходе клинических исследований. Так, обо всех серьезных реакциях, приведших к смерти или к угрожающему жизни состоянию, исследователь должен сообщать в отделы безопасности лекарственных средств фармацевтической компании (спонсора исследования) в день появления первой информации. При этом необходимо получение подтверждения, что информация принята к сведению. Отдел по безопасности лекарств фармацевтической компании должен как можно быстрее, но не позднее 7 дней, предоставить эту информацию соответствующим регулирующим органам, при этом день получения информации определяется как нулевой день. Для сообщений о других серьезных неблагоприятных реакциях исследователю (если иначе не определено протоколом исследования) предоставляется срок до 5 дней, отделу безопасности фармкомпаний - до 15 дней (табл. 2).

**Диагностика и причинно-следственная связь.** В 1976 г. Vere первым описал способность неблагоприятных реакций лекарственных средств выступать под маской обычных заболеваний [11] и указал 5 основных причин, почему так много неблагоприятных реакций остаются незамеченными.

1. Реакция может быть настолько странной или причудливой, что часто используемый и явно безобидный препарат не вызывает подозрения.

2. Нарушения, вызванные лекарством, могут в точности имитировать обычное заболевание.

3. Существуют длительные задержки проявлений неблагоприятных реакций.



4. Лекарство провоцирует обострение обычных заболеваний или может провоцировать проявление генетически предрасположенных нарушений.

5. Клиническая ситуация может быть настолько сложной, что ее составляющие, связанные с препаратами, остаются незамеченными.

Спустя 25 лет ятрогенные заболевания часто остаются нераспознанными. Vere сделал вывод, что хотя многие новые открытия совершаются национальными органами по мониторингу за неблагоприятными реакциями, большинство из важных и новых наблюдений делается практикующими врачами.

#### **Скрытые неблагоприятные лекарственные реакции.**

Неблагоприятные лекарственные реакции хорошо маскируются. Организм обладает ограниченными возможностями ответа на вредные стимулы, независимо от того, являются ли они вирусами, бактериями или ксенобиотиками (включая лекарства). Однако не удивительно, что патологические изменения, вызываемые неблагоприятными реакциями на некоторые лекарства, могут быть неотличимы от вызванных идиопатическим заболеванием или болезнями, вызываемыми другими причинами. Например, идиопатический интерстициальный цистит является типичной болезнью женщин среднего возраста, при которой в стенке мочевого пузыря выявляются воспалительная инфильтрация, изъязвление слизистой и образование рубцов. Это приводит к сокращению гладкой мускулатуры, уменьшению объема пузыря и частым симптомам дизурии и гематурии. Этиология заболевания неизвестна и лечение довольно неудовлетворительное. В 1991 г. было получено первое сообщение о распознанном случае тяжелого цистита, сочетающегося с приемом нестероидного противовоспалительного препарата тиапрофеновой кислоты [12], и шквал сообщений последовал в течение последующих четырех лет [13-16]. В 1994 г. комитет по безопасности лекарств Великобритании получил 69 сообщений о циститах и 32 сообщения о других симптомах заболеваний мочевых путей, указывающих на цистит в сочетании с приемом тиапрофеновой кислоты, начиная с 1982 г. [17]. За тот же период было получено только 8 сообщений о циститах, связанных с приемом других нестероидных противовоспалительных препаратов. Некоторые пациенты, принимавшие тиапрофеновую кислоту, подверглись хирургическому вмешательству, включая тотальную цистэктомию. Понятно, что существовали значительные вариации во времени начала заболевания, но если заболевание распознавалось рано, то отмена препарата обычно приводила к быстрому выздоровлению. Несмотря на это, большинство пациентов продолжали длительное лечение вопреки имеющимся симптомам.

Если задержка начала ятрогенного проявления велика, то отсроченные эффекты определить еще труд-

нее. До сих пор возникает легочный фиброз, ассоциированный с приемом нитрофурантоина. Например, в одном из случаев, пациент с легочным фиброзом отрицал прием какого-либо лекарства, считая, что единственная таблетка нитрофурантоина на ночь является скорее мочевым «антисептиком», чем лекарством. Аутоиммунная гемолитическая анемия была описана после 9 лет лечения  $\alpha$ -метилдопой [18]. Таким образом, бдительность необходима по отношению ко всем пациентам на протяжении полного курса лекарственной терапии.

Другой трудностью в идентификации лекарственной болезни является то, что в обществе наблюдается значительное превалирование состояний, не связанных с приемом лекарств. Это относится к обоим случаям — и к идиопатическому легочному фиброзу, и к гемолитической анемии. Vere обратил внимание на риск развития аденокарциномы влагалища у девочек, рожденных от матерей, принимавших высокие дозы эстрогенов во время беременности. Этот феномен был относительно легко распознан, т.к. такое состояние редко возникает спонтанно, при отсутствии какого либо фона [11].

Лекарства, которые вызывают болезнь у лиц с генетической предрасположенностью, также могут не попасть под подозрение, особенно если картина заболевания является превалирующей. Фиалуридин является нуклеозидом, который до недавнего времени проходил клинические исследования для терапии гепатита В. К несчастью, большинство неблагоприятных лекарственных реакций этого вещества было связано с печенью, и чаще всего ухудшение функции печени у пациентов приписывалось скорее гепатиту, а не лекарственной токсичности. Длительное наблюдение и исследования *in vitro* подтвердили, что последствия токсичности препарата сохранялись даже после его отмены, а несколько больных погибли от осложнений печеночного лактоацидоза [19]. Наконец, распознавание неблагоприятных лекарственных реакций может быть затруднено из-за эффектов другой терапии, назначаемой параллельно. Использование кортикостероидов или антигистаминных средств может скрывать неблагоприятные реакции некоторых лекарств (например, препаратов крови или рентгеноконтрастных веществ).

**Методы распознавания.** Существует немного методов исследования для подтверждения наличия неблагоприятной лекарственной реакции. Тестирование *in vivo* может быть потенциально опасным для пациентов. Некоторые исследования *in vitro*, такие как радиоаллергосорбентный тест (RAST) или гистаминовый тест, могут быть ценными для определения анафилактических или анафилактоидных реакций, особенно для веществ, используемых для наркоза. Тесты с использованием других клеточных компонентов крови — тест дегрануляции базофилов, пассивная геммагглютинация, трансформация лимфоцитов и тест



ингибирования миграции лейкоцитов/макрофагов – могут иметь некоторую ценность, хотя чувствительность этих тестов относительно низкая. Следовательно, отрицательные тесты не всегда исключают болезнь, вызванную лекарствами. Гистаминовый тест и тест дегрануляции базофилов могут иметь преимущества перед радиоаллергосорбентным тестом, так как они выявляют анафилактические реакции (те, что не опосредованы IgE), как и те, что являются анафилактическими и опосредованы IgE.

Тесты *in vivo* могут быть нечувствительными и неспецифичными. Кроме того, они могут быть потенциально опасными. Имеются сообщения о смерти после интрадермального введения пенициллина для тестирования, хотя подобные случаи при тщательном соблюдении техники введения и новых реагентах являются редкими. Скарификационная проба и интрадермальный тест могут быть полезными при исследовании реакций немедленного типа для лекарств, используемых в анестезии, рентгеноконтрастных веществ, коллоидных растворов, опиоидов и некоторых антибиотиков, например ванкомицина [20].

Системное назначение препаратов с целью провокации связано с большей потенциальной опасностью, чем кожный тест. Этот метод может использоваться, когда подозреваемое лекарство является единственным агентом, чья эффективность известна при данном конкретном заболевании (например, аспирин для вторичной профилактики ИБС или аллопуринол для длительной профилактики подагры).

Ко-амоксиклав является комбинацией амоксициллина и клавулановой кислоты. Связь гепатита с этим препаратом впервые была описана в 1991 г. [21], хотя лекарство использовалось на рынках некоторых стран с 1983 г. Задержка в распознавании этой проблемы была связана с отсрочкой возникновения неблагоприятной реакции, поскольку 70% из описанных реакций развивалось после окончания курса лечения антибиотиками, а в некоторых случаях более чем с 6-недельной задержкой. Таким образом, очевидность четкой взаимосвязи начала реакции и назначения лекарства может отсутствовать.

Гистологическая картина ко-амоксиклав-ассоциированного гепатита, в общем, типична для лекарственных гепатитов, патологических изменений, вызванных лекарствами или другими причинами. Однако могут присутствовать специфические гистологические изменения. Флуклоксациллин-ассоциированная желтуха также может присутствовать вместе с отсроченным холестатическим гепатитом [22]. Иногда флуклоксациллин может быть ассоциирован с дуктопенией при отсутствии воспаления [23]. Следовательно, когда это возможно, необходимо помнить о гистологическом подтверждении диагноза при подозрениях на заболевание, вызванные лекарствами.

**Диагноз.** Диагноз неблагоприятной реакции на ле-

карство является частью расширенного диагноза у пациента. Если пациент принимает лекарство, дифференциальный диагноз должен включать возможность неблагоприятной реакции. Первая проблема – это выяснить, принимал ли пациент лекарственные средства, включая безрецептурные препараты, а также пищевые добавки, фитопрепараты, препараты народной медицины или наркотические или сильнодействующие препараты, которые могут вызвать зависимость, препараты долгосрочной терапии, о которых могут не сообщать пациенты (например, оральные контрацептивы). Следующий шаг – выяснить, может ли эффект быть связан с препаратом. Если пациент принимает несколько лекарств, проблема заключается в выявлении препарата, который явился причиной неблагоприятного действия. Эта проблема является комплексной, т.к. некоторые жалобы пациента могут быть результатом других заболеваний или действия одного или многих лекарств. Существует много формальных методов для выяснения причины подозреваемой неблагоприятной лекарственной реакции [24,25].

**Связь со временем.** Необходимо оценивать временную связь между использованием лекарства и возникновением реакции. Действительно ли они достоверно связаны?

1. Возникает ли реакция или она ухудшается по мере того, как концентрация лекарства достигает устойчивого уровня, или когда стабильная дозировка увеличена (для дозозависимых реакций)?
2. Уменьшается или исчезает реакция при уменьшении дозы или отмене препарата (для дозозависимых реакций)?
3. Совпадает ли по времени прием или отмена взаимодействующих препаратов при подозрении на лекарственное взаимодействие?
4. Если есть признаки аллергической реакции, то был ли пациент ранее подвержен аллергическим реакциям? Недостаток предшествующего контакта с аллергеном не исключает возникновения аллергической реакции.
5. Если эффект является врожденной аномалией, назначался ли препарат в соответствующее время гестации?
6. Если эффект проявляется злокачественным новообразованием, то был ли промежуток времени достаточным для роста опухоли? Ответ будет зависеть от знания динамики роста (кинетики) опухолей.

#### Оценка причин, вызывающих предполагаемые неблагоприятные реакции

##### Определенные

- Клинический случай, включая изменения лабораторных тестов, которые возникают в достоверной временной связи с назначением лекарства и которые не могут быть объяснены сопутствующими за-



болеваниями или другими лекарствами и химическими веществами.

- Ответ на отмену лекарства должен быть клинически достоверным.

- Случай должен быть определен фармакологически или феноменологически, с использованием удовлетворительной процедуры воспроизведения.

#### **Вероятные**

- Клинический случай, включая изменения лабораторных тестов с приемлемой временной связью по отношению к назначению лекарства, не связанной с сопутствующими заболеваниями или другими лекарствами и химическими веществами, которые вызывают клинический ответ на отмену.

- Воспроизведение информации не требуется для дополнения этого определения.

#### **Возможные**

- Клинический случай, включая изменения лабораторных тестов с приемлемой временной связью по отношению к назначению лекарства, который может быть объяснен сопутствующими заболеваниями или другими лекарствами и химическими веществами.

- Информация об отмене лекарства может быть недостаточной или нечеткой.

#### **Невозможные**

- Клинический случай, включая изменения лабораторных тестов с временной связью по отношению к назначению лекарства, который делает причинные отношения невозможными и при котором другие сопутствующие заболевания или другие лекарства и химические вещества обеспечивают правдоподобные объяснения.

#### **Условные/Неклассифицированные**

- Клинический случай, включая изменения лабораторных тестов, о котором сообщено как о неблагоприятной реакции, для которого необходимо больше данных или же дополнительные данные изучаются в настоящее время.

#### **Неподлежащие оценке и классификации**

- Сообщения, предполагающие неблагоприятную реакцию, которая не может быть оценена из-за недостаточности информации или противоречивости данных и не может быть дополнена или верифицирована.

- Случай неблагоприятного эффекта может подходить к уже известному фармакологическому или аллергическому случаю действия одного из подозреваемых лекарств или химических соединений. Некоторые случаи являются патогномоничными. Например, у пациента, принимающего дигоксин, сочетание АВ-блокады с эктопической аритмией почти наверняка является следствием приема дигоксина. Однако эта информация не должна использоваться для исключения связи, особенно с новым препаратом, т.к. неблагоприятная реакция на прием препарата может быть неизвестна или даже непредсказуема. Например, кортикостеро-

иды, используемые для подавления иммунного ответа, могут вызывать аллергические реакции. Следует принимать во внимание фоновую частоту случаев, и как часто они связаны с лекарствами. Головная боль является относительно частым явлением, поэтому ее связь с лекарством может быть случайной. Напротив, апластическая анемия имеет низкую фоновую частоту и часто связана с лекарствами, следовательно, она с большей вероятностью является неблагоприятной лекарственной реакцией.

**Исследования.** Исследования (такие как измерения плазменной концентрации, биопсия, аллергические тесты) могут помочь в диагностике, установить функциональное состояние органов, например, печени, почек, щитовидной железы, и обеспечить инструментами для мониторинга терапии. Они также могут исключить альтернативные диагнозы. Иногда разумно установить функциональное состояние органов в начале терапии для предупреждения неблагоприятных реакций; например, тесты для определения функции щитовидной железы рутинно проводятся до назначения амиодарона, который может не только вызывать заболевания щитовидной железы, но также изменяет функциональное состояние щитовидной железы, даже если ее функция является нормальной. В других случаях такое предвидение не помогает, например, подсчет белых клеток крови во время лечения карбимазолом или метимазолом не предупреждает нейтропению, которая может быть диагностирована только после возникновения. Наконец следует иметь в виду сенсибилизацию.

**Ведение больных.** При подозрении на серьезную неблагоприятную лекарственную реакцию, например анафилактический шок, неотложная терапия и отмена всех лекарств является первичной. Следует проявить осторожность при повторном назначении отмененных лекарств. С другой стороны, используя клиническую оценку пользы/риска и лабораторную диагностику, каждый врач решает, какое лекарство следует отменить. Если для пациента необходимыми являются сразу одно или несколько лекарств, возникает проблема. Если виновник известен, следует принять решение о пользе/риске относительно необходимого препарата (насколько ли эффективны заменители, которые с меньшей вероятностью вызовут те же неблагоприятные реакции?).

Следует принять решение о пользе/риске, оценить тяжесть реакции и возможность лечения. Если несколько лекарств являются причиной реакции, то не основные лекарства должны быть отменены в первую очередь, причем предпочтительно по одному за один раз, в зависимости от тяжести реакции. Если реакция является дозозависимой, то дозу следует снизить. Многие врачи без необходимости отменяют лекарства при подозрении реакции, вместо того, чтобы оттитровать дозу. Во время отмены препарата пациент должен находиться под наблюдением. Период ожидания будет варьировать в зависимости от скорости элиминации лекарства



Таблица 3.

## Основные методы наблюдения за неблагоприятными лекарственными реакциями

| Метод                                                                                                 | Преимущества                                                                   | Недостатки                                                                                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Единичные описания<br>(например, в журналах)                                                          | Просто, дешево                                                                 | Их обнаружение зависит от индивидуальной наблюдательности, можно обнаружить только выраженные эффекты             |
| Добровольные сообщения<br>(от врачей, фармацевтов, фармкомпаний, в некоторых странах от потребителей) | Наиболее простой и эффективный метод; поддается стандартизации подхода.        | Недостаточная информативность сообщений; эффект модного увлечения                                                 |
| Исследования отдельных случаев                                                                        | Просто организовать                                                            | Ограничены по времени, не позволяют сделать обобщающих выводов                                                    |
| Клинические исследования                                                                              | Могут быть проспективными; высокочувствительны при определении частых эффектов | Требуется большое количество участников; могут не обнаружить редких случаев, очень дорогие, ограничены по времени |
| Эпидемиологические исследования.<br>Длительные наблюдения за популяцией                               | Может быть изучено большое число участников за длительные промежутки времени   | Очень дорого; трудно координировать; качество информации может быть низким; слишком грубые результаты             |
| Мета-анализ исследований                                                                              | Использует данные, которые уже были получены                                   | Не учитывает неопубликованных данных; сложности при гетерогенности дизайна различных исследований                 |

из организма и типа патологии. Например, крапивница быстро исчезает, когда лекарство элиминируется, в то время как на разрешение псориатической кожной реакции могут потребоваться недели. Если состояние пациента явно улучшается, то с осторожностью можно назначить альтернативные препараты для терапии основного заболевания. Если пациенту не становится лучше после отмены первого препарата, наиболее вероятно повинен в реакции следующий препарат, и процесс повторяется. С другой стороны, пациент может страдать от отмены медицинского препарата. В этом случае либо должен быть назначен другой препарат в качестве замены (помня о возможности перекрестной чувствительности), либо то же самое лекарство следует попробовать назначить в меньших дозах (для дозозависимой реакции). Последний подход должен применяться, если более чем одно лекарство меняется, например, если было заподозрено взаимодействие или серьезность реакции, что делает разумной отмену нескольких возможных лекарств. Что касается повторного назначения жизненнонеобходимых лекарств, назначайте повторно явно необходимые лекарства — одно за один раз, начиная с того препарата, чья вина наименее вероятна.

Если пациента невозможно вести без лекарства, которое вызвало неблагоприятную реакцию, необходимо обеспечить симптоматическую терапию, пока продолжается основное лечение. Например, при тяжелой тошноте и рвоте у пациентов, получающих противоопухолевые лекарства, следует назначить симптоматическое лечение. Однако при лечении неблагоприятных лекарственных реакций важно не вводить лекарств больше, чем необходимо. **Всегда надо следовать четким терапевтическим задачам, не лечить дольше, чем это необходимо, чаще осматривать пациента и искать пути уменьшения лекарственной нагрузки.**

**Наблюдение.** Методы наблюдения за лекарственными реакциями объединены в табл. 3 [26,27].

Кроме официальных органов наблюдения, все профессионалы в области здравоохранения несут ответственность за сокрытие информации от коллег о клинически важных неблагоприятных лекарственных реакциях, которые они определяют, даже если это хорошо известно, или причинная связь не ясна. Информация о том, что случилось и как был поставлен диагноз, должна быть направлена в федеральный центр для принятия мер. Национальные центры посылают эту информацию в базу данных ВОЗ. Эта глобальная информация анализируется центром сотрудничества по международному лекарственному мониторингу ВОЗ (International Drug Monitoring Center). На сегодняшний день им было получено и обработано более 2 млн. сообщений [28]. Эта работа поддерживается членами национальных информационных центров по всему миру [29].

Возможность вмешательства в течение болезни на базисном и специальном уровне, знание генома человека позволяют предсказать предрасположенность к большому количеству болезней, в том числе и к лекарственной болезни. В настоящее время для предсказания проблем лекарственного метаболизма уже используются методы фенотипирования и генотипирования. Дальнейшие исследования позволяют разрабатывать тесты на чувствительность к веществам, что предоставит возможность индивидуального подбора лекарств. В то время как широкое применение большого количества фармакологических препаратов позволяет аккумулировать все больше и больше данных об их безопасности, нельзя забывать о том, что **половина неблагоприятных реакций вызывается лекарствами, в применении которых не было необходимости** [32,33].



## ЛИТЕРАТУРА

1. Lazarou J., Pomeranz B., Corey P. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200–05.
2. Bates D., Spell N., Cullen D., et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients: adverse drug events prevention study group. *JAMA* 1997; 277: 307–11.
3. Edwards I.R., et al. «Harmonization in Pharmacovigilance», *Drug Safety* 10(2): 93–102, 1994.
4. WHO. International drug monitoring: the role of the hospital. Geneva: WHO, 1966.
5. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *THE LANCET* Vol 356 • October 7, 2000: 1255–1261
6. WHO. International monitoring of adverse reactions to drugs: adverse reaction terminology. WHO Collaborating Centre for International Drug Monitoring, Uppsala, Sweden, 1992.
7. Hartigan-Go K.Y., Wong J.Q. Inclusion of therapeutic failures as adverse drug reactions. In: Aronson J.K., ed. Side effects of drugs, annual 23. A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions. Amsterdam: Elsevier (in press).
8. Rawlins M.D., Thompson J.W. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions. Oxford: Oxford University Press, 1977: 10.
9. Rawlins M.D., Thompson J.W. Pathogenesis of adverse drug reactions. In: Davies DM, ed. Textbook of adverse drug reactions, 2nd edn. Oxford: Oxford University Press, 1981: 11.
10. Grahame-Smith D.G., Aronson J.K. Adverse drug reactions. In: The Oxford textbook of clinical pharmacology and drug therapy. Oxford: Oxford University Press, 1984: 132–57.
11. Vere D.W. Drug adverse reactions as masqueraders. *Adverse Drug Reaction Bull.* 1976;60:208–211.
12. Allilied M., Davison O.W. Severe cystitis associated with tiaprofenic acid. *Br Med J.* 1991;303:1376.
13. Gliose K. Cystitis and nonsteroidal antiinflammatory drugs: an incidental association or an adverse effect? *New Zealand Med J.* 1993;106:501–503.
14. Greeie G.F., MiUard O.H., Norman R.W., Boudreau S.F., Auld R.B., Awad S.A. Cystitis associated with tiaprofenic acid. *J Urol.* 1994; 152:1 101–1102.
15. Harrison W.J., Willis R.G., Neal D.E. Adverse reactions to tiaprofenic acid mimicking interstitial cystitis. *Br Med. J.* 1994;309:574.
16. O'Neil G.F. Tiaprofenic acid as a cause of non-bacterial cystitis. *Med J Australia.* 1994;160:123–125.
17. Anon. Severe cystitis with tiaprofenic acid (Sur-gain). *Current Proh.* 1994;21:11.
18. Terol M.J., Cervantes F., Pereira A., Rozman C. Auto-immune hemolytic anaemia after 9 years of treatment with alpmethyidopa. (letter). *Med Clin Bare. W* 1:101:598.
19. McKenzie R., Fried M.W., Sallie R., Conjeevaram H, Di-Bisceglie AM, Park Y, Savarese B, Kleiner D, Tsokos M., Luciano C., et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. *NEngl J Med.* 1995;333(17): 1099–1105.
20. Pepys J., Pepys E.O., Baldo B.A., Whitwam J.G. Anaphylactic/anaphylactoid reactions to anaesthetic and associated agents. Skin prick tests in aetiological diagnosis. *Anaesthetic.* 1994;49:470–475.
21. Smith P.M., Wilton A., Routledge P.A. Case report. Jaundice associated with amoxycillin—clavulonate potassium therapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1991;3:95–96.
22. Miros M., Kerlin P., Walker N., Harris O. Flucloxacillin induced delayed cholestatic hepatitis. *Aust New Zealand J Med.* 1990;20:251–253.
23. Davies M.H., Harrison R.F., Elias E., Hubscher S.G. Antibiotic-associated acute vanishing bile duct syndrome: a pattern associated with severe, prolonged, intrahepatic cholestasis. *J Hepatol.* 1994;20:112–116.
24. Shear N., Spielberg S. An in vitro lymphocytotoxicity assay for studying adverse reactions to sulfonamides. *Br J Dermatol* 1985; 28: S112–13.
25. Shear N., Spielberg S., Grant D., et al. Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 1986; 105: 179–84.
26. Stephens M.D.B. Definitions and classifications of adverse reaction terms. In: Stephens M.D.B., Talbot J.C.C., Routledge P.A., eds. The detection of new adverse reactions, 4th edn. London: Macmillan Reference, 1998: 32–44.
27. WHO. Letter MIO/372/2(A). Geneva: WHO, 1991.
28. Olsson S., Edwards I.R. The WHO International Drug Monitoring Programme. In: Aronson J.K., ed. Side effects of drugs, annual 23. A worldwide yearly survey of new data and trends in adverse drug reactions. Amsterdam: Elsevier (in press).
29. Edwards I.R. What are we doing in medicines safety? A perspective from the Uppsala Monitoring Centre. In: Dukes M.N.G., Aronson J.K., eds. Meyler's side effects of drugs. An encyclopedia of adverse reactions and interactions, 14th edn. Amsterdam: Elsevier, 2000: xxvii–xxxvi.
30. Lanctdt K.L., Naranjo C.A. Computer-assisted evaluation of adverse events using a Bayesian approach. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 142–47.
31. Bowdler J. Effective communication in pharmacovigilance, 1st edn. Birmingham, UK: W Lake, 1997.
32. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998; 279: 1200–05.
33. Lee A., Bateman N., Edwards C., Smith J.M., Rawlins M.D. Reporting of adverse drug reactions by hospital pharmacists: pilot scheme. *BMJ* 1997; 315: 520–23.