

Основные механизмы развития неблагоприятных побочных реакций

Е.А. Овчинникова¹, Л.К. Овчинникова²

- ¹ – Федеральное государственное учреждение «Экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ
² – кафедра организации и управления в сфере обращения лекарственных средств ММА им. И.М. Сеченова

Проблемы, возникающие при использовании лекарственных средств (ЛС), могут быть весьма разнообразными. Они отличаются фармакологическими и патогенетическими механизмами развития в эпидемиологическом и юридическом отношении, а также могут иметь различные последствия. Развитая система фармаконадзора заинтересована в изучении неблагоприятных побочных эффектов и лекарственных взаимодействий как проблем, касающихся неэффективности лекарств, их фальсификации, развития пристрастия или передозировки, так и нерационального использования. В России система фармаконадзора только формируется. В этих условиях чрезвычайно актуальным является использование рациональных методологических приемов и классификаций при оценке побочных эффектов.

В настоящее время существует большое разнообразие классификаций неблагоприятных побочных реакций (НПР), учитывающих различные признаки и факторы. Каждая из этих классификаций уникальна и может применяться наиболее эффективно при использовании определенного метода мониторинга побочных реакций лекарств. Одни из этих классификаций учитывают только один признак (например, только поражение системы органов), другие учитывают несколько признаков (например, тяжесть течения и серьезность последствий для пациента). Одной из основополагающих классификаций, используемой в системе фармаконадзора, является разделение побочных реакций по механизму развития. Практически все проблемы, возникающие при использовании лекарственных препаратов, могут быть объединены в эту классификацию [1]. Данная система позволяет дифференцировать рациональное и нерациональное использование препаратов, дозозависимые и дозозависимые побочные реакции (такие как тип А – дозозависимые реакции, тип В – индивидуальные реакции пациента в ответ на применение лекарства, тип С – статистические нежелательные эффекты) (рис. 1). Указанная классификация может использоваться для оценки данных различных исследований с изучением безопасности ЛС, а также расцениваться как образовательная, поскольку показательно демонстрирует виды и особенности НПР лекарственных веществ. ВОЗ рекомендует использование данной классификации для работы федеральных и региональных центров фармаконадзора, а также для контроля безопасности лекарств на базе отдельных лечебно-профилактических учреждений.

Терминология. Традиционно фармаконадзор занимается, прежде всего, изучением лекарственных осложнений. Неблагоприятные побочные эффекты обычно выделяются самостоятельным разделом в руководствах формулярного типа как более или менее однородная группа болезней, связанных этиологически. С другой стороны, они составляют чрезвычайно обширную гетерогенную группу жалоб, симптомов, синдромов и самостоятельных нозологических форм заболеваний, которые объединяются пусковым фактором – в их развитии прямо или косвенно принимает участие лекарственный препарат. Тридцать лет назад ВОЗ определила неблагоприятную реакцию препарата как непреднамеренную и вредную для организма человека реакцию, возникающую при использовании лекарственного препарата в обычных дозах (табл. 1) [2, 3].

Именно использование в формулировке определения «в нормальных дозах» отличает неблагоприятные реакции от токсической симптоматики при передозировке, при этом механизм развития реакции не учиты-

вается. В одних случаях передозировка препарата может проявляться в виде усиления его побочных эффектов, в других – симптоматика передозировки может быть противоположна проявлению побочных эффектов. Так, при использовании ингибиторов АПФ как результат реализации их основного механизма антигипертензивного действия могут развиваться нежелательные побочные реакции, в том числе и повышение концентрации калия в крови; передозировка может проявляться также гиперкалиемией. Другим примером различных проявлений передозировки и побочных явлений лекарственной терапии могут служить сердечные гликозиды, использование которых в обычных дозах может сопровождаться развитием брадикардии, а при превышении терапевтических доз может развиваться тахикардия.

Другой характеристикой НПР лекарственных веществ, согласно определению ВОЗ, является степень связи неблагоприятного события с применением лекарства. Обычно причастность лекарства к развитию па-

Основные определения понятий, используемых фармаконадзором

Неблагоприятная побочная реакция - любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики или для изменения физиологических функций
Побочное явление – любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает в период применения лекарственного препарата, но не обязательно связанное с самим лечением
Передозировка - превышение максимально допустимой дозы
Отравления - превышение максимально допустимой дозы, сопровождающиеся клинически неблагоприятными для больного проявлениями
Серьезные побочные реакции – любые неблагоприятные клинические проявления, которые вне зависимости от дозы ЛС приводят к смерти, представляют угрозу для жизни; требуют госпитализации или ее продления; приводят к стойкой потере или снижению трудоспособности (инвалидности); приводят к рождению детей с врожденными аномалиями развития
Нерациональное использование ЛС – нарушение предписаний и рекомендаций инструкций по медицинскому применению препаратов
Врачебные ошибки – нарушения предписаний инструкций по медицинскому применению препаратов
Привыкание – снижение терапевтической эффективности лекарственного препарата при его повторных назначениях в постоянной дозе
Тахифилаксия - стремительное развитие привыкания, нередко после первого же применения лекарственного препарата
Пристрастие - развитие психической и физической зависимости от использования лекарственного препарата
Толерантность – устойчивость организма к воздействию лекарственного препарата
Эффект отдачи – развитие вредной для организма реакции, противоположной эффектам лекарственного препарата в период после его резкой отмены
Косвенные побочные реакции - возникают в процессе производства, распространения или уничтожения лекарственного препарата
Парамедикаментозные побочные реакции - реакции, возникающие по вине вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных препаратов

тологического состояния определяется с помощью алгоритма установления причинно-следственной связи, и она является доказанной даже в случае развития колита при использовании антибактериальных препаратов, хотя эта реакция вызвана определенным бактериальным токсином. При низкой достоверности причинно-следственной связи в каждом конкретном случае можно подозревать развитие не побочного эффекта, а побочного явления. Побочное явление отличается от понятия НПР только одной характеристикой – оно возникает во время применения лекарства, но необязательно связано с самим лечением, то есть причинно-следственная связь является недоказанной или недостаточно документированной [3]. Так, развитие гипертензивного криза у больного, принимающего пенициллиновый антибиотик, вряд ли взаимосвязано; определение причинно-следственной связи, учитывающей реакцию пациента на отмену лекарственного препарата и на повторное назначение может внести определенность в понимание данного случая. Причинно-следственная связь использования лекарства и развития побочной реакции не всегда очевидна. Так, в 70-80-х гг. XX в. на рынок поступил новый антибиотик из группы фторхинолонов. В течение первого же года продаж препарата было отмечено повышение частоты травм у применяющих его больных. Благодаря деятельности служб фармаконадзора и активности практических врачей, сообщавших о возможной причастности препарата к повышенному травматизму, была установлена четкая связь неблагоприятных событий и лекарственного препарата: лекарство вызывало кратковременную преходящую гипогликемию с быстрой потерей сознания, которое сопровождалось падениями пациентов или вела к другим травматичным обстоя-

тельствам. Это иллюстрирует, что определение причинно-следственной связи не должно быть формальным и обязательно должны учитываться все известные сведения о реакции – в данном случае связь была доказана на основании объяснений механизма развития реакции, но формально причинно-следственная связь оставалась низкой. Необходимо подчеркнуть, что если бы фармаконадзор использовал только те случаи, которые характеризуются высокой достоверностью причинно-следственной связи, врачи до сих пор назначали бы во время беременности такие препараты, как талидомид. Анализу подвергаются все сообщенные случаи побочного действия, в которых существует даже небольшая вероятность причастности ЛС к развитию патологического состояния. Именно это позволило выявить такие побочные реакции, как синдром Рейя, при использовании ацетилсалициловой кислоты, рабдомиолиз при назначении статинов, повышение риска заболевания вирусным гриппом больных, получающих валсартан и лосартан и мн. др.

Как было сказано выше, в соответствии с определением, данным ВОЗ, понятия «побочная реакция» и «передозировка» рассматриваются отдельно (см. табл. 1). Однако понятие «нормальная доза у человека» не является абсолютно определенным, как было принято ранее. Это связано с двумя причинами. Первая заключается в том, что для некоторых видов терапии принято назначение доз, заведомо превышающих терапевтические, например, при проведении пульс-терапии глюкокортикостероидными средствами. Другая причина связана с тем, что у многих пациентов, у которых развиваются побочные реакции ЛС, доза применяемого препарата значительно меньше максимально допустимой, но на самом деле концентрация вещества в ор-

ганизме выше, поскольку у данного пациента нарушен процесс экскреции или имеются иные фармакокинетические нарушения.

НПР могут возникать, когда ЛС используются с нарушением предписаний инструкций по их применению. Чаще это непреднамеренные действия, которые являются следствием применения препаратов из-за неадекватного рекламирования. Неблагоприятные эффекты, возникающие при нарушении правил использования препаратов, являются примерами тех медицинских проблем, когда взаимодействие между пациентом и препаратом является основой негативного действия для пациента и общества в целом.

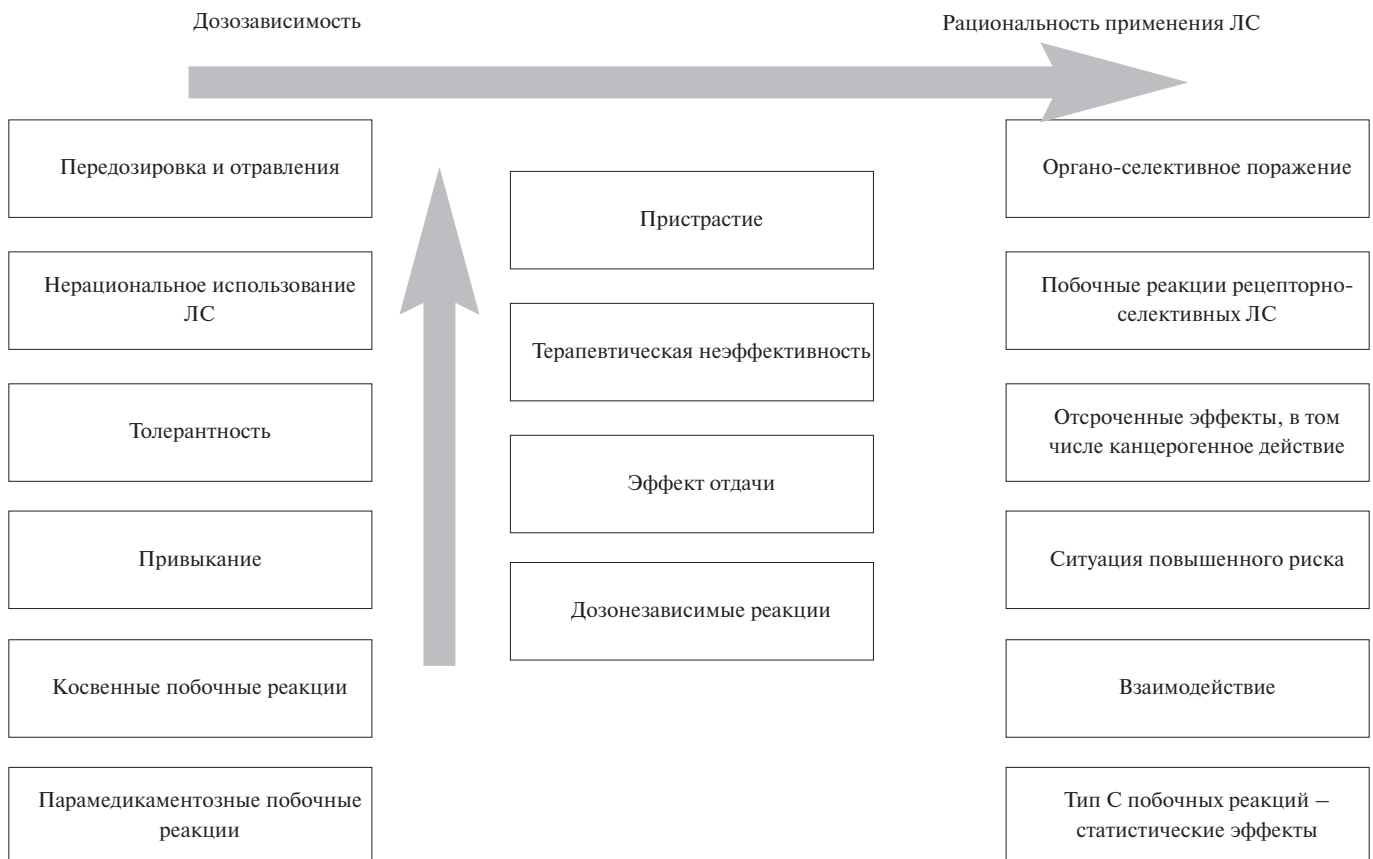
В дополнение к неблагоприятным эффектам лекарства могут вызывать множество иных проблем от неэффективности и пристрастия до развития отравлений; с их использованием связывают фальсификации, врачебные ошибки и др. Прием лекарственных препаратов может быть причиной серьезных патологических состояний, требующих госпитализации, ведущих к стойкому снижению или потере трудоспособности и даже смерти пациентов. Так, по данным, полученным с помощью проведения мета-анализа 39 исследований в США *Lazarou J. и соавт.*, серьезные НПР составили 6,7%, а смертность, связанная с лекарственными осложнениями, занимает от четвертого до шестого мес-

та по летальности среди госпитализированных пациентов [4]. По данным различных исследователей, НПР являются причиной госпитализации или продления ее сроков у 10% больных, по сведениям США [5], 2-5% – Великобритании [6], 6,4% – Швейцарии [7, 8], 7,8% – Германии [9]. Результаты отдельных исследований тяжело экстраполировать на всех пациентов из-за различий в целях и методах проводимых исследований. Решение проблем, связанных с развитием нежелательного действия лекарств, включают использование фармакологических, патологических и эпидемиологических критериев [10, 11, 12, 13]. Все эти категории были объединены в одной интегральной схематической классификации, которая представлена на рис. 1 [1]. На этом рисунке дозозависимая реакция представлена вверху схемы, дозозависимые эффекты – внизу, побочные эффекты, развивающиеся при рациональном использовании ЛС – справа, а слева – эффекты нерационального использования лекарств. Различия между этими категориями не всегда являются яркими, однако в практической медицине может встречаться их сочетание.

Неблагоприятные реакции лекарственных средств. В основе развития неблагоприятных побочных эффектов лекарств лежат разнообразные фармакологические, иммунологические, метаболические и гене-

Рис. 1

Основные проблемы, связанные с использованием ЛС



Характеристика типов НПР

Показатели	Тип А	Тип В	Тип С
Механизм возникновения	Фармакологический эффект	Аллергические реакции	Часто не известен
Зависимость от дозы	Дозозависимые	Недозозависимые	Не проявляют зависимости
Время развития	Обычно во время применения ЛС	Могут быть отсроченными	Могут быть отсроченными
Предсказуемость	Предсказуемы	Непредсказуемы	Непредсказуемы
Частота возникновения	Возникают часто	Возникают редко	Повышенная частота конкретной реакции
Время выявления	До широкого использования в практике	Во время широкого использования в практике	Во время широкого использования в практике
Методы выявления	Клинические дозарегистрационные испытания	Спонтанные сообщения, рецептурный мониторинг	Постмаркетинговые клинические испытания
Серьезность	Несерьезные	Серьезные	Серьезные

тические механизмы. Не смотря на многообразие нежелательных реакций, могут быть выделены три основные группы, которые часто упоминаются как типы А, В и С [1, 10, 11, 12, 13].

Реакции типа А – неблагоприятные эффекты, связанные с действием самого препарата. Тип А побочных эффектов ЛС – это неблагоприятные эффекты в истинном смысле слова. Они представляют собой фармакологические действия лекарств, обусловленные собственными эффектами препарата, но в отличие от терапевтических эффектов побочные реакции типа А являются непреднамеренными. Примерами могут служить гастропатия при использовании НПВП, брадикардия на фоне применения β -блокаторов, суперинфекции при использовании антибиотиков широкого спектра действия и др.

Побочные реакции типа А имеют некоторые характерные особенности, выделяющие их среди всего разнообразия лекарственных осложнений (табл. 2). Каждая из этих характеристик применима к конкретному случаю только частично, то есть существуют особенности, характерные для побочных реакций типа А в большей степени, чем для других. Все характеристики побочных реакций типа А реализуются не во всех случаях. К таким особенностям относятся: частота встречаемости, тенденция дозозависимости, обычно совпадения времени развития побочного эффекта и периода использования препарата, свойство «воспроизводимости».

Среди всех типов побочных эффектов лекарственных осложнения типа А являются наиболее распространенными. Считается, что они встречаются чаще, чем в 1% случаев. Однако эти данные применимы только к общей массе лекарственных препаратов – всегда существуют препараты и группы ЛС, обладающие высокой избирательностью действия или являющиеся относительно инертными химическими соединениями, для которых наиболее характерными являются дозозависимые эффекты типа В. К таким препаратам относятся, например, диагностические средства и β -лактамы антибиотики.

Как правило, эффекты типа А проявляют дозозависимость – развиваются чаще и являются более тяжелы-

ми в случае применения более высоких доз препарата. Классическим примером такого эффекта является гепатотоксичность парацетамола – эффект, демонстрирующий четкую зависимость от дозы, которая продолжает нарастать и в пределах токсического диапазона доз.

Имеется также зависимость между временем применения лекарства и развитием нежелательного эффекта, которое реализуется в соответствии с фармакокинетическими и фармакодинамическими свойствами препарата. Как правило, эффекты типа А не бывают отсроченными и развиваются в период нахождения препарата в организме. Однако в правилах бывают исключения. Таким исключением является отсроченное (через 3-6 нед. после окончания терапии) развитие псевдомембранозного колита при использовании β -лактамов антибиотиков.

Эффекты типа А могут быть воспроизведены в эксперименте, например на животных, или *in vitro*. В связи с тем, что эффекты типа А являются обусловленными фармакологическим действием самого препарата, они сравнительно легко могут быть объяснены. Клинические испытания дают информацию об эффективности и переносимости препарата, последнее в значительной степени определено типом А неблагоприятных эффектов. Таким образом, в связи с фармакологическим характером эффектов типа А их сравнительно легко распознавать и изучать. Другими методиками, которые могут также с высокой эффективностью выявлять фармакологические побочные реакции, относят метод спонтанных сообщений, активный мониторинг стационаров (ретроспективный и проспективный), рецептурный мониторинг, последовательный анализ информации единичных клинических случаев.

Однако существует большое множество разнообразных причин, не позволяющих обнаружить фармакологические побочные эффекты в ходе клинических исследований. Примером этого является отсроченное выявление непродуктивного кашля при использовании ингибиторов АПФ, что объясняется следующими причинами:

- *во-первых*, высокой распространенностью самого патологического состояния, в приведенном примере непродуктивного кашля;

- *во-вторых*, отсутствие специфики побочного эффекта может размывать соотношение их частоты при применении лекарственного препарата и частоты самого явления;
- *в-третьих*, механизм побочного эффекта может быть реализован не только в рамках терапевтического действия препарата — побочные эффекты препаратов не всегда могут быть явными;
- *в-четвертых*, побочный эффект может развиваться только после длительного применения препарата.

В примере развития кашля при использовании ингибиторов АПФ не было четкой демонстрации развития эффекта в зависимости от дозы, а необходимым условием его возникновения является существование чувствительности у пациентов. Как будет рассмотрено ниже, разнообразные фармакологические эффекты развиваются главным образом в особых ситуациях или у пациентов с увеличенной восприимчивостью, например при наличии демографических детерминантов, существующими нарушениями у больного до назначения препарата, специфическими физиологическими состояниями или сопутствующим использованием других лекарств, то есть возможностью взаимодействий.

Побочные эффекты рецепторселективных лекарственных веществ. Оказывая избирательное действие на определенный вид рецепторов, ЛС закономерно проявляют не только желательный эффект, но и другие, связанные с их механизмом действия (см. рис. 1). Таким образом, эти лекарственные препараты проявляют недозозависимые эффекты типа А, которые зависят скорее от чувствительности больного. Ряд лекарственных препаратов, оказывающих рецепторселективное действие, обязаны проявлять весь спектр эффектов, характерных для стимуляции или угнетения определенных видов рецепторов. Проявляя закономерно и желательные и нежелательные эффекты, можно сказать, что лекарства этого типа действия проявляют некоторую неселективность эффектов. По такому принципу действуют холинергические, адренергические, серотонинергические, дофаминергические средства и др.

Органоселективные НПР. Существует большое количество лекарственных препаратов, обладающих высокой селективностью действия и поэтому хорошей переносимостью, но проявляющих особую токсичность по отношению к одной системе органов, органу или ткани (см. рис. 1). В основе этого явления может лежать либо повышенная чувствительность органа к самому препарату, либо способность ЛС или его метаболитов накапливаться в данной структуре. Примерами таких действий могут служить аминогликозиды, проявляющие ототоксичность и нефротоксичность, хлорохин, вызывающий ретинопатию — так называемый «глаз быка» и пр.

Отсроченные эффекты. Некоторые эффекты типа А развиваются спустя месяцы и даже годы после назначения, а также, что самое главное, после отмены лека-

рственного препарата (например, поздняя дискинезия, вызванная применением антипсихотических средств) (см. рис. 1). Их выявление в связи с отсроченным периодом возникновения является очень трудной задачей. Особой формой неблагоприятных реакций по механизму развития, проявлениям и тяжести является канцерогенное действие. Другими тяжелыми формами отсроченных побочных эффектов являются тератогенные, тератотоксические и эмбриотоксические реакции, то есть воздействие лекарств на эмбрион и плод. К счастью, много потенциально канцерогенных или мутагенных препаратов устраняются еще на стадии клинических испытаний. Однако существует несколько лекарств, при применении которых был обнаружен повышенный риск развития онкологических заболеваний. Например, диэтилstilбэстрол (вагинальная карцинома у детей после применения препарата матерями во время беременности), пероральные противозачаточные средства (карцинома печени), фенацетин (карцинома мочевыводящего тракта), азитромицин и циклоспорин, используемые в качестве иммунодепрессантов (злокачественная лимфома), а также широко используемое в прошлом контрастное средство тория диоксид (почечная карцинома и лейкемия) [10]. Существуют лекарства, обладающие канцерогенными свойствами, используемые до сих пор. К таким лекарствам относятся, например тальк, а также галотан, фенитоин, изониазид, метилдопа, которые могут продуцировать свободные радикалы, повреждающие ДНК и обуславливающие клеточную токсичность и канцерогенность [14].

Особые ситуации и группы повышенного риска развития НПР ЛС. Существует большое количество различных физиологических и патологических ситуаций, предрасполагающих к развитию в основном фармакологических эффектов. Период беременности и кормление грудью, детский и пожилой возраст, снижение почечного клиренса, печеночной перфузии и некоторые другие. Это состояния, оказывающие клинически значимое влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ЛС и позволяющие лекарству вызывать эффекты, которые возникают реже или не развиваются совсем в иных условиях (см. рис. 1). При использовании различных препаратов могут наблюдаться совершенно неожиданные группы риска развития тех или иных эффектов. К последним можно отнести расовую принадлежность у так называемых «медленных ацетиляторов», формирующих группы риска развития токсических проявлений при использовании изониазида, празозина, апрессина, сульфадимезина и других препаратов; группу крови 0 в отношении развития тромбоэмболических осложнений при применении пероральных контрацептивов [15]. Пример побочных реакций, развивающихся у пациентов основных групп риска, является синдром Рейя, которой возникает при использовании ацетилсалициловой кислоты на фоне вирусной инфекции, печально известный пример развития фокемелии у детей, рожденных от матерей, получавших талидомид, развитие синдрома обкрадывания

у больных с ишемической болезнью сердца при использовании аминафиллина и пр. Поскольку клинические исследования на пациентах очень избирательны, маловероятно, что они дадут информацию о влиянии препарата у особых категорий больных. Для обнаружения подобных эффектов необходимо использовать другие методы, например те, которые эффективны для выявления неблагоприятных эффектов типа В.

Побочные реакции, развивающиеся при взаимодействии. Существует большое количество разнообразных взаимодействий, которые отличаются друг от друга как механизмами реализации, так и взаимодействующими субстратами. Так, лекарственный препарат может взаимодействовать с другим лекарственным веществом или средством традиционной медицины, с продуктом питания, со средствами индивидуальной гигиены и пр. Изучение последствий таких взаимодействий является важной задачей фармаконадзора (см. рис. 1). Взаимодействия чаще могут быть отнесены к типу А побочных эффектов, поскольку их подавляющее большинство обусловлено фармакологическими механизмами. Особым видом взаимодействия является фармацевтическое взаимодействие, при котором субстраты реагируют физико-химически, смешиваясь вне организма. Будучи не истинным фармакологическим эффектом, этот феномен фармацевтической несовместимости также рассматривается как взаимодействие и может вызывать НПП.

Тип В неблагоприятных побочных эффектов, связанных с индивидуальной реакцией пациента. Вторая большая категория неблагоприятных эффектов - тип В, относится к явлениям реакции пациентов на ЛС, которые возникают у большого количества больных, использующих лекарственную терапию, но случайно выявляются как аллергические реакции (см. рис. 2). Как правило, реакции типа В остро возникают, являются неожиданными, непредсказуемыми и серьезными. Этот тип реакций, как правило, имеет период сенситизации (приблизительно 10 дней), но латентный период также может удлиняться или укорачиваться у разных больных. Эти реакции встречаются, как правило, довольно редко — менее чем в 1% случаев, однако для определенных групп ЛС характерна более высокая частота аллергических реакций. Некоторые разновидности аллергических реакций могут иметь ничтожно малую частоту, например встречаться в 1 случае на 5000-10 000 назначений, и при этом из-за своей неожиданности и тяжести оставаться очень важными для здоровья пациента и с точки зрения здравоохранения в целом. Примерами сказанного служат синдромы Лайелла и Стивенса-Джонсона, развивающиеся в 1-3 случаях на 10 000 назначений, но имеющие летальность от 7 до 70% соответственно [16, 17, 18, 19, 20]. Тип В неблагоприятных эффектов — главная причина изъятия лекарств с рынка. Характерно существование небольшой зависимости или отсутствие зависимости вообще от применяемой дозы ЛС: побочная реакция развивается не более часто и она не более серьезна у пациентов, использующих высокие дозы.

Тип В неблагоприятных эффектов является иммунологической или неиммунологической формой гиперчувствительности и развивается у пациентов с часто неизвестным или нераспознанным состоянием предрасположенности. Иммуноаллергические реакции представляют собой комплексную, сложную патологию и имеют много клинических форм: от неспецифической сыпи до специфических реакций типа холестатического гепатита, интерстициального нефрита, эозинофильной пневмонии, агранулоцитоза, гемолитической и апластической анемии. Некоторые препараты, как известно, непосредственно (опосредовано фармакологическим действием), без вовлечения реакции «антиген-антитело» способны высвобождать гистамин и вызывать псевдоаллергические реакции. Примером таких препаратов являются морфин, вызывающий крапивницу, арфонад и тубокурарин, способные провоцировать развитие бронхоспазма и гипотензии наряду с кожными аллергическими проявлениями, или ацетилсалициловая кислота, вызывающая бронхоспазм.

Понятие непереносимости обычно относится к пациентам с чрезмерным ответом на нормальную дозу лекарства. Ответ качественно закономерен, но практически чрезмерен. В случае идиосинкразии - реакции, детерминированной конституцией пациента, ответ также качественно отличается от обычного. Одним из примеров таких реакций является удлинение и усиление эффекта суксаметония — миорелаксанта деполаризующего типа действия при дефиците псевдохолинэстеразы, с помощью которой происходит его деградация. К числу распространенных наследственных дефектов относится недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. У пациентов с таким дефектом применение некоторых ЛС, к числу которых относятся примахин, дапсон, тиосульфид, сульфаниламиды, хлорамфеникол, фуразолидон, может приводить к развитию гемолиза эритроцитов.

Реакции типа В трудно изучать экспериментально и в связи с их невоспроизводимостью механизм долгое время остается неизвестным или не полностью выясненным. Последнее приводит к частой путанице побочных эффектов типа А и В. Следует добавить, что диагностические тесты не бывают доступными и не используются в каждом случае, а повторное назначение является неэтичным, поэтому причинно-следственная связь побочной реакции с использованным ЛС часто остается недоказанной. С другой стороны, существующие диагностические тесты не дают на 100% достоверного результата. Примерами таких реакций является амидин, запрещенный из-за предположительной реакции идиосинкразии, однако механизм побочного действия не был выяснен до конца; другим примером является прокталол, также запрещенный из-за возможности развития глазо-слизисто-кожного синдрома и склеротического перитонита.

Тем не менее реакции типа В, не смотря на большие трудности, обнаруживаются благодаря их срокам развития, совпадающим с периодом применения препа-

рата. Наиболее высокую эффективность для выявления реакций типа В имеет система спонтанных сообщений [13]. Другие методы выявления также могут быть полезными для выявления этих реакций: рецептурный мониторинг, контроль единичных случаев, активный мониторинг стационаров [21].

Неблагоприятные реакции типа С – статистические эффекты. Тип С неблагоприятных реакций определяется как увеличение встречаемости конкретной болезни у пациентов, использующих лекарственный препарат, по сравнению с обычной частотой у пациентов, не применяющих лекарственную терапию (табл. 2). Впервые на реакции типа С обратили внимание в связи с регистрацией повышенной смертности от сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом, получающих пероральные гипогликемические средства. Информация об этих случаях появилась в специальной медицинской литературе в начале 70-х гг., при этом была выявлена связь применения ЛС с частотой развития побочных реакций [22]. Другим примером является увеличение частоты встречаемости злокачественного течения болезни у пациентов, использующих клофибрат, выявленной в ходе мультинационального исследования профилактики ишемической болезни сердца [23].

По сравнению с типом В, побочные реакции типа С имеют более высокую истинную частоту развития и менее очевидную временную связь с применявшимся ЛС. Подобно реакциям типа В их трудно выявить на экспериментальных моделях, поскольку на ранних стадиях исследования их механизм остается неизвестным. Позже он становится понятен, как это, например, было в случае увеличения риска образования камней в желчевыводящих путях или тромбоэмболической болезни у женщин, использующих пероральные противозачаточные средства.

В течение длительного времени причастность препарата к развитию побочной реакции остается сомнительной или условной из-за отсутствия четкой временной связи. В связи с этим спонтанные сообщения имеют ограниченную ценность для изучения реакций типа С. Изучение единичных клинических случаев, как и другие виды исследований, например рецептурный мониторинг, могут быть полезными при условии, что неблагоприятное событие развивается через некоторое время после периода использования препарата и является достаточно значимым.

Теоретически наиболее рациональным являются постмаркетинговые исследования лекарственных веществ, но они требуют большого количества испытуемых и длительного изучения, что создает научные, методологические, этические и финансовые проблемы. Сложным при этом является выбор контрольной группы испытуемых. Необходимость проведения обширных клинических исследований для выявления побочных реакций типа С является своеобразным вызовом для служб фармаконадзора.

Нерациональное использование ЛС. Как отмечено в определении ВОЗ, любой тип побочных неблагоприят-

ных эффектов может возникнуть в результате полностью правильного использования лекарств (табл. 1). Однако третья часть всех побочных реакций составляют потенциально предотвратимые, то есть те лекарственные осложнения, которых можно избежать в условиях рационального использования препаратов. Предотвратимые побочные реакции, иными словами следствия нерационального применения ЛС, являются постоянно действующим фактором врачебной практики и обстоятельством, наносящим урон здоровью населения. Различия между рациональным и нерациональным использованием лекарств может быть не столь очевидным, чем можно было бы ожидать. Поэтому существует большое количество примеров развития серьезных побочных эффектов вследствие врачебной ошибки или игнорирования рекомендаций по использованию ЛС.

В случае нерационального использования лекарственных препаратов риск неблагоприятных эффектов, особенно типа А, способен возрастать. Это касается как частоты, так и серьезности проявлений. Нерациональное использование лекарств представляет собой полное или частичное несоответствие одобренным инструкциям по медицинскому применению лекарственного препарата. Оно может иметь различные формы и причины от неправильного использования лекарств пациентом до неправильного толкования информации инструкции врачом [24, 25]. Глобально, в случаях нерационального применения препарата, увенчавшихся неблагоприятной побочной реакцией, затрудняется возможность его дальнейшего использования. К примеру, предупреждение анальгетической нефропатии в некоторых странах было значительно отсрочено в связи с тем, что этот побочный эффект развивался только при нерациональном использовании анальгетиков (высоких доз в течение длительного периода времени). Последние годы деятельности фармаконадзора показали важность изучения нерационального использования лекарственных препаратов. Так, приблизительно 50% лекарственных осложнений, приводящих к госпитализации вследствие нерационального использования лекарств, можно было бы избежать, используя простые профилактические меры в этой области [26].

Нерациональное использование лекарств бывает выявить часто затруднительно. Однако иногда уже рутинный анализ спонтанных сообщений или отдельных клинических случаев выявляет нарушения предписаний или игнорирование рекомендаций инструкций по медицинскому применению. Иногда простого анализа бывает недостаточно из-за невозможности однозначной трактовки данных, поэтому требуется более детальное исследование и применение специальных запросов информации сообщаемого о случае медицинского работника. Кроме метода спонтанных сообщений и изучения отдельных клинических случаев для исследования нерационального применения ЛС и связанных с этим побочных эффектов пригодны также такие методы, как рецептурный мониторинг, активный мониторинг стационаров и анкетные опросы.

Привыкание и пристрастие, терапевтическая неэффективность, толерантность и эффект отдачи. Привыкание и пристрастие — это два понятия, которые часто путают практические работники здравоохранения (табл. 1). Однако они принципиально отличаются. Термин «привыкание» подразумевает снижение терапевтической эффективности лекарственного препарата при его повторных назначениях в постоянной дозе. Однако при повышении дозы эффект ЛС может снова восстанавливаться. Таким образом, привыкание рассматривается всегда в связи с дозой и продолжительностью лечения.

Феномен возникновения пристрастия имеет другую основу — развитие психической и физической зависимости от использования ЛС. Ассоциированно с использованием термина «пристрастие» (пристрастие называют также лекарственной зависимостью) часто используют понятие «синдром отмены», который может сопровождать это состояние.

Потенциал развития привыкания к препарату — достаточно частое явление. Его возникновение находится в зависимости от фармакодинамических свойств препарата. Тем не менее, он рассматривается отдельно, а не в рамках побочных эффектов типа А. Это тот тип побочных реакций, который достаточно легко выявляется как в клинических дорегистрационных исследованиях, так и в период широкого использования препарата. Примерами такого вида побочных эффектов может служить снижение снотворного действия барбитуратов или бензодиазепинов, а также используемых для лечения паркинсонизма препаратов леводопы. Следует отметить, что, тем не менее, привыкание необходимо дифференцировать от состояния недостаточной терапевтической эффективности при прогрессировании основного заболевания на фоне применения постоянных доз ЛС.

Своеобразным проявлением привыкания является тахифилаксия, которая определяется как состояние стремительного развития привыкания нередко после первого же применения ЛС (табл. 1).

Развитие лекарственной зависимости ассоциируется с применением опиоидов и седативных препаратов. Факт аддитивного действия бензодиазепиновых производных, игнорируемый в течение длительного времени, иллюстрирует важность изучения данной проблемы для фармаконадзора. Другой пример, требующий особого изучения, это вопрос, является ли ухудшение состояния пациента после прекращения применения антидепрессантных препаратов рецидивом депрессии или последствием отмены препарата [27]. Лекарственная зависимость не ограничивается психотропными средствами, она может часто неожиданно развиваться при использовании других ЛС, таких как интраназальные деконгестанты, слабительные средства, ненаркотические анальгетики и др.

Лекарственная зависимость очень сложна для изучения, поскольку до тех пор, пока пациент принимает препарат, лекарственные осложнения чаще не проявляются, и только после окончания лечения развиваются

признаки пристрастия к данному веществу. Для проведения рутинного мониторинга лекарственной зависимости наибольшее значение имеют спонтанные сообщения и рецептурный мониторинг. В любом случае необходимым может оказаться активный сбор данных по каждому конкретному случаю, который может быть затруднительным из-за тенденции сокрытия факта зависимости многими пациентами.

К сожалению, целительная сила лекарств ограничена, особенно это касается ситуаций, связанных с тяжелыми и хроническими заболеваниями, когда терапевтической эффективности препаратов может быть недостаточно. В ряде случаев это дозозависимый эффект, и увеличение дозы позволяет достичь желаемого результата, однако в других случаях терапевтическая неэффективность или недостаточная эффективность может являться дозозависимой.

В истинном смысле слова относительная или абсолютная неэффективность ЛС не является побочным эффектом. Однако, будучи непреднамеренной и потенциально вредной для организма реакцией, терапевтическая неэффективность рассматривается в качестве побочного эффекта. Широко известен факт, что приблизительно половина госпитализаций по вине лекарственных препаратов связана с их неэффективностью [26]. Поэтому оценка достаточности эффекта, особенно при применении в течение длительного периода времени для лечения тяжелых патологий, является, несомненно, одной из важнейших задач фармаконадзора.

Терапевтическая неэффективность может развиваться в виде двух форм — первичной и вторичной. *Первичная неэффективность* может иметь в своей основе фармацевтический дефект лекарственного препарата, фальсификацию, толерантность, развитие устойчивости или существующее взаимодействие. Развитие *вторичной неэффективности* связывают с нерациональным использованием лекарства, чаще с неправильным режимом дозирования или продолжительностью лечения, а также использованием препарата не по показаниям. Каждая из перечисленных проблем может являться важным предупредительным сигналом для служб фармаконадзора.

Проблемы фальсификации лекарственных препаратов в последнее время являются проблемой, также вносящей свой вклад в развитие лекарственных осложнений. Согласно имеющейся информации ВОЗ, около 30% обращаемых в мире ЛС являются фальсифицированными [28]. На территории России в 1997 г. из общего числа лекарств, прошедших государственный контроль качества, брак отечественных препаратов составил 9,1%, препаратов СНГ — 8,6, импортируемых из стран дальнего зарубежья — 8,4% [29]. ВОЗ только в 1988 г. рассмотрела 751 случай фальсификации ЛС. Было отмечено, что фальсификация встречается наиболее часто в развивающихся странах [30, 31].

Толерантность можно рассматривать как состояние, противоположное состоянию гиперчувствительности — таким образом осуществляется вклад в вариативность эффектов лекарственных веществ (см. табл.

1). В практике бывает трудно дифференцировать толерантность абсолютную и относительную. Одним из механизмов, лежащих в основе развития толерантности, является снижение количества рецепторов (рецепторная нечувствительность) или ферментов (метаболическая нечувствительность). Таким примером является наследственная кумариновая устойчивость, наследуемая по аутосомно-доминантному типу, представляющая собой один из видов метаболической нечувствительности пациентов [1].

Эффект отдачи, или rebound effect, может являться неприятным фармакологическим эффектом на внезапную отмену ЛС (табл. 1). Препарат стимулирует развитие противодействия со стороны организма, которое может реализовываться как вредное воздействие в период адаптации после отмены препарата. Фактически данный эффект связан не с применением препарата, а с его отменой, поэтому причинно-следственная связь в случае развития эффекта отдачи всегда является низкой. Эффект отмены имеет место при прекращении приема празозина и клонидина (повышение артериального давления), гепарина (стимуляция свертывающей системы крови) и др.

Передозировка и отравления. Передозировка и отравления - типичные примеры токсического действия препаратов (см. табл. 1). Часто эти понятия применяются как синонимы. Однако в классическом понимании передозировка представляет собой превышение максимально допустимой дозы, что не всегда приводит к развитию токсических эффектов; отравления являются примером передозировки, сопровождающейся токсическими проявлениями. Привыкание к ЛС, вызывающее увеличение принимаемой дозы, — один из наиболее частых механизмов, ведущих к передозировке и отравлению.

Выделяют большое количество разновидностей передозировки. Она может быть относительной и абсолютной по отношению к принятой дозе препарата и его концентрации в плазме крови; ятрогенной по вине врача; намеренной или случайной; острой и хронической по отношению к периоду времени, в течение которого принимается препарат в определенной дозе.

От отравления, которое представляется в виде чрезмерных фармакологических эффектов, всего лишь один шаг к неблагоприятным эффектам типа А: эти два понятия замыкают полный круг проблем, связанных с использованием ЛС (см. рис. 1).

Во многих странах существуют параллельно две системы в рамках службы фармаконадзора: одна из них осуществляет мониторинг НПР, другая — передозировок и отравлений, потенциальной токсичности новых ЛС. Опыт изучения острых отравлений часто развивается как непреднамеренное действие и представляет интерес с фармакологической точки зрения. Известно несколько примеров ЛС, у которых токсические эффекты в высоких дозах были прогнозированы на основании неблагоприятных эффектов, выявленных в процессе широкого терапевтического использования. Таким примером могут служить блокато-

ры медленных кальциевых каналов, при оценке безопасности которых был прогнозирован токсический аритмогенный эффект.

Во многих странах передозировки и отравления анализировались независимо друг от друга в период терапевтического использования препарата, вследствие чего происходил скудный обмен информацией этих двух сфер. В настоящее время в подавляющем большинстве государств мира существует тенденция объединения изучения НПР ЛС, передозировки и отравлений в рамках системы фармаконадзора.

Парамедикаментозные побочные реакции. Эта разновидность побочных эффектов включает неблагоприятные реакции, возникающие по вине вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственных препаратов (см. табл. 1).

Наиболее известным историческим примером такого типа побочных эффектов является случай, наблюдаемый в 30-х гг. прошлого века, когда в качестве растворителя для получения жидкой лекарственной формы сульфаниламида для детей был использован диэтиленгликоль, токсическое действие которого послужило причиной многих смертей в США.

Косвенные побочные эффекты. Под этим термином объединяется группа неблагоприятных реакций, возникающих не при использовании ЛС, а в процессе производства, распространения или уничтожения (см. табл. 1). Например, постоянное воздействие высоких концентраций нитратов может развиваться в химической промышленности, особенно при производстве взрывчатых материалов, с чем связано развитие так называемой «болезни понедельника» [32].

Ошибка производства может приводить к загрязнению окружающей среды через посредника или непосредственный продукт. Степень загрязнения окружающей среды зависит от многих свойств лекарственных веществ, среди которых следует отметить распространяемость в воздухе, воде и почве, способность к распаду, степень биоаккумуляции, перемещение и бионакопление по пищевым цепям. Лекарственные вещества, экскретруемые в неизменном виде или в виде метаболитов, могут сохраняться в окружающей среде и в дальнейшем накапливаться, например, в открытых водоемах. При внедрении токсического вещества в пищевую цепь происходит его передача от одного вида к другому, когда один биологический вид питается другим. Использование антибактериальных препаратов, например в биоиндустрии, может привести к развитию бактериальной резистентности.

Заключение. В данном обзоре было показано, что проблемы, связанные с лекарственной терапией, определяются различными причинами, начиная с НПР и взаимодействий и заканчивая неэффективностью, нерациональным использованием лекарств, фальсификацией, зависимостью и отравлением. Между рациональным использованием и ошибками применения лекарств существует обширная область нерационального использования (невыполнение рекомендаций инструкций по медицинскому использованию), в ко-

торой существует высокий риск развития побочных реакций, то есть зона сниженной безопасности. Фармаконадзор является той структурой, которая заинтересована в изучении всех аспектов применения лекарств, которые влияют на безопасность, эффективность и рациональность использования.

К сожалению, не существует абсолютно универсальных методов, которые можно было бы применить для изучения любых аспектов назначения всех лекарственных препаратов и сомнительно, что такой метод появится в будущем. Традиционно существуют три главных системы постоянного решения «открытого вопроса» проблем безопасности: клинические испытания (особенно для реакций типа А), спонтанные сообщения (особенно для определения реакций типа В) и контроль передозировок и отравлений (главным образом в отношении острых отравлений). Многообразные задачи мониторинга безопасности лекарств часто требуют различных методов изучения. К сожалению, возможность использования многих методов исследований ограничена из-за лимитированных возможностей и продолжительности. Существует, однако, некоторый выбор методик, подходящих для изучения ЛС, поступивших на рынок, каждый из которых имеет свои преимущества и недостатки [10, 30]. Именно поэтому пос-

тоянно разрабатываются новые методологические подходы. Это позволит улучшить качество информации и, возможно, ускорить ее получение. Одним из таких подходов является комбинация аспектов мониторинга и формального изучения, например, случаев мониторинга, использующего большой объем автоматизированной базы данных.

Классификация, предложенная в этой статье, охватывает полный объем проблем, связанных с использованием лекарств, учитывая их основные характеристики и различия, и рекомендуется для применения системой фармаконадзора на уровне Федерального центра по изучению безопасности лекарств, в локальных исследованиях, а также в рутинной работе по мониторингу безопасности лекарств в различных лечебно-профилактических учреждениях России. Она может использоваться как образовательная структура для улучшения понимания комплекса проблем, имеющих отношение к лечению с использованием лекарственных препаратов практическими врачами и научными сотрудниками, в том числе клиницистами, фармацевтами, фармакологами и эпидемиологами. Кроме того, она может быть полезной для выбора метода рациональной и эффективной стратегии научного изучения лекарств после их регистрации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Meyboom R.H.B., Gribnau F.W.J., Hekster Y.A., de Koning G.H.P., Egberts A.C.G., An ABC of Drug-Related Problems. *Drug Safety*, 2000, Jun, 22 (6), 415-423.
2. Drug Monitoring. The role of the hospital. WHO Technical Report Series 425. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1969.
3. Edwards I.R., Biriell C. Harmonisation in pharmacovigilance. *Drug Safety*, 1994; 10: 93-102.
4. Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*, 1998, 279, 1200-1205.
5. Bates D.W., Spell N., Cullen D.J., et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA*, 1997, 277, 307-311.
6. Green C.F., Mottram D.R., Rowe P.H., Pirmohamed M. Adverse drug reactions as a cause of admission to an acute medical assessment unit: a pilot study. *Journal of Clinical Pharmacology and Therapy*, 2000, Oct., 25 (5), 355-361.
7. Fattinger K., Roos M., Vergeres P., et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *British Journal of clinical Pharmacology*, 2000, Feb, 49(2), 158-167.
8. Lepori V., Perren A., Marone C. Adverse internal medicine drug effects at hospital admission. *Schweiz Med Wochenschr*, 1999, Jun 19, 129 (24), 915-922.
9. Schoenemann J., Munter K.H., Enayati-Kashani S. Unwanted drug effects in clinical practice. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 1998, Apr 9, 123(15), 448-452.
10. Rawlins M.O., Thompson J.W. Mechanisms of adverse drug reactions. In: Davies OM, editor. *Textbook of adverse drug reactions*. IV-th ed. Oxford: Oxford University Press, 1991, 18-45.
11. Inman WHW, editor. *Monitoring for drug safety*. 2nd ed. Lancaster: MTP Press, 1986.
12. Royer R.J. Mechanism of action of adverse drug reactions: an overview. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 1997, Suppl. 3: S43-S50.
13. Meyboom R.H.B., Egberts A.C.G., Edwards I.R., et al. Principles of signal detection in pharmacovigilance. *Drug. Saf.*, 1997; 16: 355-65.
14. Dukes M.N.G., editor. *Meyler's side effects of drugs*. 13th ed. Amsterdam: Elsevier Science Publishers, 1996.
15. *Wholm B.E., Olsson S., Moore N., et al. Spontaneous Reporting Systems Outside the US. Pharmacoepidemiology*, Third Edition by B.L. Strom, 2000, 175-192.
16. Косоружова И.М. Токсикодермия, *Русский медицинский журнал*, 1999, № 14(96), 652-657.
17. Bastuji-Garin S., Fouchard N., Bertocchi M., Roujeau J.C., Revuz J., Wolkstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J. Invest. Dermatol.*, 2000, Aug, 115(2), 149-153
18. Kathy G., Supple. Toxic epidermal Necrolysis: a critical care challenge. *B.M.J.*, 1998, 316, 1295-1298
19. Murphy J.T., Purdue G.F., Hunt J.L. Toxic epidermal necrolysis. *J. Burn. Care Rehabil.*, 1997, Sep-Oct, 18(5), 417-420.
20. Wolkstein P., Revuz J., Toxic epidermal necrolysis, *Dermatol. Clin.*, 2000, Jul, 18(3), 485-495.
21. Strom B.L, editor. *Pharmacoepidemiology*. 2-nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, 1994.
22. The committee for the assessment of the biometric aspects of controlled trials of hypoglycaemic agents. *Special Report. JAMA*, 1975, 213, 583.
23. Committee of Principle Investigators. A cooperative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. *Br. Heart. J.* 1978, 40, 1069.
24. Conroy S., Choonara L., Impiccatore P., et al. Survey of unlicensed and off label drug use in pediatric wards in European countries. *BMJ*, 2000, 320, 79-82
25. Kohn L.T., Corrigan J.M., Dono Idson M.S., editors. *To err is human. Building a safer health system*. Committee on Quality of Health Care in America. National Academy Press, Washington OC, 1999.
26. Nelson K.M., Talbert R.L. Drug-related hospital admissions. *Pharmacotherapy*, 1996; 16, 701-7.
27. Medawar C. The antidepressant web. *Int. J. Risk. Saf. Med.* 1997, 10, 75-127.
28. Чекалаева И.И. Фальсификация лекарственных средств – проблема решаемая//Новая аптека, 2001, 6, 48 –51.
29. Государственный контроль качества лекарственных средств: состояние и проблемы//Фармацевтический вестник, 1999, 3, 4.
30. Kimura K. WHO Data Base on Counterfeit Pharmaceuticals. World Health Organization, Geneva, 1998.
31. Counterfeit Drugs. Guidelines for the development of measures to combat counterfeit drugs. Department of Essential Drugs and Other Medicines. World Health Organization, Geneva, Switzerland, 1999.
32. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. М.: «Бином», Санкт-Петербург «Невский Диалект», 1998.