

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ЗАГАЛЬНОЇ ФАРМАЦІЇ З КУРСОМ КЛІНІЧНОЇ ФАРМАКОЛОГІЇ

ЗАТВЕРДЖУЮ
Завідувач кафедри
з.д.н.т. України, д.мед.н., професор
(Левон НІКОГОСЯН)
27 серпня 2021 р.

МЕТОДИЧНА РОЗРОБКА ЛЕКЦІЇ

Курс II рік підготовки докторів філософії

Факультет фармацевтичний

Навчальна дисципліна: Спеціальність (Блок 5 Клінічна фармація та фармацевтична опіка)

Лекція № 2 Тема: **Побічна дія ЛЗ: класифікація, види, клінічні наслідки. Система фармагляду за безпекою застосування ліків. Методи контролю безпеки фармакотерапії.**

Лекцію розробив:
К.мед.н., доцент
(Сергій СТРЕЧЕНЬ)

Лекцію обговорено на методичній
наradі кафедри
27 серпня 2021 р.
Протокол № 1

Лекція № 2

Тема: Побічна дія ЛЗ: класифікація, види, клінічні наслідки.

Система фармагляду за безпекою застосування ліків. Методи контролю безпеки фармакотерапії.

Мета: Розібрати та засвоїти основні види побічних ефектів, механізми виникнення побічних явищ, гострої і хронічної токсичності лікарських засобів, принципи виявлення, моніторингу, профілактики та лікування негативних наслідків застосування ліків, пояснити значимість контролю безпеки застосування ліків у даного конкретного хворого.

Основні поняття:

Побічна дія – характеризується здатністю ЛЗ одночасно з основним терапевтичним ефектом спричиняти небажаний або шкідливий вплив.

Побічний ефект непрогнозований - небажаний ефект, що розвивається рідко і не завжди зумовлений фармакологічною дією препарату, раніше не описаний у медичній літературі.

Побічний ефект прогнозований – ефект, який має певну клінічну картину й описаний раніше в медичній літературі.

Небажаний фармакологічний ефект – кожна речовина викликає низку характерних для неї фармакологічних ефектів. У кожному конкретному випадку використовують лише певні ефекти ЛЗ, що визначають як основні ефекти. Інші фармакологічні ефекти називають небажаними, або побічними, ефектами.

Антидоти – різноманітні ЛЗ, які, взаємодіючи з отрутою, знешкоджують її, зменшують токсичну дію або сприяють швидкому виведенню з організму.

Токсичність – властивість речовини при потраплянні у певних кількостях в організм викликати отруєння або загибель.

Токсикодинаміка – розділ токсикології, у рамках якого вивчається і розглядається механізм токсичної дії, закономірності розвитку і прояву різних форм токсичного процесу.

План

1. Поняття про побічну, небажану реакцію, фармакотоксидинаміка.
2. Класифікація і види побічних ефектів лікарських засобів.
3. Механізм розвитку вісцеротоксичності, види токсичних уражень органів і систем.
4. Реакції гіперчутливості, клінічні приклади.
5. Синдром відміни, механізм розвитку.
6. Біологічні ускладнення протимікробної терапії, профілактика та лікування.
7. Гострі та хронічні інтоксикації лікарськими засобами.
8. Поняття про антидотну терапію, класифікація і види антидотів, механізми дії.

1. Поняття про побічну, небажану реакцію, фармакотоксидинаміка.

Побічна реакція — будь-яка небажана негативна реакція, яка виникає під час застосування лікарських засобів. Залежно від того, згадано про побічні реакції в інструкції для медичного застосування чи ні, вони поділяються на передбачувані та непередбачувані.

Фармакотоксикодинаміка — раздел токсикологии, в рамках которого изучается и рассматривается механизм токсического действия, закономерности развития и проявления различных форм токсического процесса.

2. Класифікація і види побічних ефектів лікарських засобів.

Згідно класифікації відомого українського фармаколога Івана Сергійовича Чекмана (2014), побічні реакції лікарських засобів поділяються на 5 груп:

- Алергічні реакції.
- Фармакотоксичні ускладнення.
- Порушення імунобіологічних властивостей організму.
- Фармакогенетичні ускладнення.
- Синдром відміни.

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

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

2. Фармакотоксичні реакції зумовлені абсолютним або відносним передозуванням лікарських речовин, що виявляється симптомами, зумовленими фармакодинамічними властивостями речовин (атропін — сухість у порожнині рота; резерпін — невроз лептичний ефект у хворих на гіпертензивну хворобу), неспецифічними властивостями лікарського засобу, зокрема вплив на плід під час вагітності (ембріотоксичність, тератогенний ефект, фетотоксичність), а також канцерогенна, мутагенна дія.

3. Зміна імунобіологічних властивостей організму (ослаблення імунних реакцій — імуносупресія, що виявляється суперінфекцією, частими рецидивами інфекційних захворювань, дисбактеріозом, кандидозом, стафілококовим ураженням шкіри та інших органів). Такі ускладнення

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

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

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

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

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

3. Механізм розвитку вісцеротоксичності, види токсичних уражень органів і систем.

Виникненню та розвитку побічних ефектів у пацієнтів можуть сприяти велика кількість різноманітних факторів, що пов'язані як із особливостями самого лікарського препарату, так і особливостями організму хворого.

Згідно із дослідженнями Грехема-Сміта та Аронсона, для розвитку побічних ефектів типу А можна виділити такі три причини, що пов'язані із фармакологічними властивостями препарату — фармацевтичну мінливість препарату (варіабельність), фармакокінетичну мінливість препарату (варіабельність) та фармакодинамічну мінливість препарату (варіабельність).

Важливим фактором розвитку побічної дії препарату може бути шлях та швидкість введення лікарського засобу в організм. Найчастіше побічні ефекти ліків виникають при внутрішньовенному введенні препарату, коли біодоступність лікарських засобів становить 100 %, і в більшості випадків швидко досягаються високі концентрації препарату в крові пацієнта. Прикладом такого побічного ефекту може служити так званий синдром «червоної людини» — почервоніння обличчя та верхньої половини тіла зі зниженням артеріального тиску, тахікардією, болем за грудиною; що виникає при швидкому внутрішньовенному введенні глікопептидних антибіотиків (частіше ванкоміцину) і причиною якого є масивне виділення гістаміну при швидкій внутрішньовенній інфузії даних препаратів.

Збільшення ризику побічних ефектів може бути пов'язано із віковими особливостями пацієнтів, наявністю у них супутніх захворювань, прийомом інших лікарських препаратів

та наявність у пацієнтів шкідливих звичок. Дослідженнями встановлено, що ризик побічних ефектів є вищий у пацієнтів таких груп

- Діти.
- Пацієнти похилого віку.
- Вагітні.
- Хворі на ниркову та печінкову недостатність.
- Пацієнти, що лікуються 3—4 і більше лікарськими препаратами.
- Особи, що зловживають алкоголем, курінням та наркотичними засобами.
- Хворі, у яких раніше спостерігалися небажані побічні реакції.

Для оцінки ризику імовірності виникнення побічних ефектів має значення також приналежність лікарського препарату до відповідного класу лікарських засобів. Частіше побічні ефекти спостерігаються при застосуванні антибіотиків, місцевих знеболюючих засобів, вакцин і сироваток, кровозамінників, анальгетиків, вітамінів. Згідно аналізу повідомлень про частоту побічних ефектів в Україні, найчастіше викликають побічні ефекти типу В такі групи препаратів: антибіотики (39,2 %), протизапальні та протиревматичні засоби (6,0 %), вітаміни (5,8 %), анальгетики (4,8 %), засоби від простуди та кашлю (3,1 %) [81]. Згідно аналізу звернень пацієнтів, які звернулися за амбулаторною допомогою в Інститут імунології Росії, розподіл побічних ефектів по групах лікарських препаратів був наступний: місцеві анестетики — 43,2 %, антибіотики — 18,8 %, нестероїдні протизапальні засоби — 9,7 %, інші лікарські засоби — 28,4 %. Але у багатьох випадках статистика відображає не стільки частоту побічних ефектів препарату, скільки частоту їх застосування, тобто велика кількість зареєстрованих побічних явищ пов'язана із великою частотою застосування лікарських засобів, а не із їх токсичністю або іншим несприятливим впливом на організм людини.

Ризик імовірності побічних ефектів зростає при невдалому поєднанні ліків у разі їх несумісності. В організмі вона реалізується завдяки фармакокінетичній або фармакодинамічній взаємодії. Наприклад, поєднання бета-блокаторів із блокатором кальцієвих каналів верапамілом викликає значне зниження частоти серцевих скорочень, порушення роботи провідної системи серця та зниження скоротливості серця, особливо при парентеральному застосуванні цих препаратів. При застосуванні бета-блокаторів із дигідропіридиновими блокаторами кальцієвих каналів (ніфедипін, амлодипін та ін.) ризик таких побічних ефектів практично відсутній. Силденафіл частіше викликає побічні ефекти з боку серцево-судинної системи при сумісному застосуванні із нітратами, тому що обидва підвищують рівень оксиду азоту в організмі, тому їх сумісне застосування значно збільшує імовірність потенціювання ефектів підвищеного вмісту NO. Сумісне застосування протигрибкових препаратів з групи азолів (кетоконазол, ітраконазол та ін.) і протиалергічних препаратів з групи блокаторів H1-гістамінорецепторів II покоління (астемізол, лоратадин) значно підвищує ризик порушень серцевого ритму у зв'язку із подовженням інтервалу QT на ЕКГ.

Ризик імовірності побічних ефектів зростає також при вживанні у їжу деяких продуктів, що впливають на фармакокінетику або фармакодинаміку деяких лікарських препаратів. Так, наприклад; грейпфрутовий сік знижує метаболізм ніфедипіну, астемізолу та циклоспорину, що може призводити до порушень у роботі серцево-судинної системи. Вживання їжі та напоїв, що багаті на тирамін (сир, копчене м'ясо чи риба, банани, пиво та ін.), сприяють значному підвищенню концентрації моноамінів у головному мозку при одночасному застосуванні антидепресантів групи інгібіторів моноаміноксидази, що призводить до виникнення так званого «сирного синдрому», який проявляється гіпертонічним кризом, судомами.

Порушення з боку травної системи

Побічні ефекти з боку органів травної системи також відносяться до одних із найрозповсюдженіших побічних ефектів. Найчастішими побічними ефектами з боку травної системи є контактні ураження слизових органів травної системи, а також наслідки токсичної дії препаратів після їх біотрансформації в печінці та слизовій оболонці кишечника. Частими побічними ефектами з боку органів травної системи є порушення моторики шлунково-кишкового тракту (іноді з диспепсією), біль у животі, діарея або запор. Часто, особливо при призначенні нестероїдних протизапальних препаратів та глюкокортикоїдних гормонів, за рахунок зниження захисту слизової оболонки шлунково-кишкового тракту простагландінами виникають гастропатії, ерозії та виразкування слизової оболонки шлунку та кишечника, у тяжких випадках спостерігають шлунково-кишкові кровотечі. Частими побічними ефектами є також ураження печінки. При аналізі повідомлень про побічні ефекти в Україні одне із чільних місць (після шкірних та анафілактичних реакцій, синдромів Стивенса-Джонсона та Ласєлла і набряку Квінке) посів гепатит, що його спостерігали в 0,1 % випадків зареєстрованих побічних реакцій. — Побічні явища у вигляді гепатиту часто спостерігають при застосуванні аллопуринолу, препаратів групи тетрацикліну, рифампіцину, хінідину, ізоніазиду, нестероїдних протизапальних препаратів. Холестатичний синдром (холестаза) часто спостерігають при застосуванні каптоприлу, амфотерицину В, цитостатиків, симвастатину. При застосуванні аміодарону, інгібіторів АПФ, нікотинової кислоти, цефалоспоринів, фузидової кислоти, протисудомних засобів спостерігають підвищення активності амінотрансфераз. Серед інших побічних ефектів часто відзначають нудоту, блювання, біль у животі. При застосуванні антибіотиків частими побічними ефектами є дисбіоз кишечника та кандидоз ротової порожнини. Нечастими побічними ефектами, що спостерігають при застосуванні дигідропіридинових блокаторів кальцієвих каналів (ніфедипін, амлодипін), є гіперплазія ясен та кишкова непрохідність.

Порушення з боку дихальної системи

Побічні реакції з боку дихальної системи є не дуже частими побічними ефектами. Серед побічних явищ, які спостерігають з боку дихальної системи, найчастіше реєструють бронхоспазм, альвеоліт, респіраторний дистрес-синдром, легеневу еозинофілію, кашель. Кашель є найчастішим побічним ефектом інгібіторів АПФ, і частота його виникнення при застосуванні інгібіторів АПФ коливається від 1 до 48 %. Значно рідше кашель може спостерігатися при застосуванні інгібіторів рецепторів ангіотензину-ІІ (лозартану, валсартану). Частіше при застосуванні сартанів спостерігаються явища риніту, фарингіту, а також почашення інфекцій верхніх дихальних шляхів. Характерними побічними ефектами антиаритмічного препарату вернакаланту є кашель і чхання. При застосуванні аміодарону його метаболіти зв'язують ліпіди лізосом альвеолярних макрофагів, що викликає порушення метаболізму фосфоліпідів, які відкладаються в альвеолах, та викликають розвиток так званої «аміодаронової легені». При застосуванні нітрофуранів, цитостатиків, ангіоблокаторів може розвиватися токсичний альвеоліт, а при застосуванні інсуліну або хімотрипсину — алергічний альвеоліт. — астосування бета-блокаторів у хворих із супутніми бронхообструктивними захворюваннями може викликати бронхоспазм та напади ядухи. Окрім того, при застосуванні антибіотиків, сульфаніламідів, нітрофуранів може спостерігатися поява еозинофільних інфільтратів у легенях. При застосуванні вінбластину може спостерігатися гостра дихальна недостатність, а при застосуванні гефітінібу — масивна інтерстиціальна пневмонія з імовірним летальним наслідком.

Порушення з боку нервової системи

Побічні реакції з боку нервової системи частіше спостерігаються при застосуванні нейротропних препаратів або препаратів, тропних до синапсів. До груп препаратів, при застосуванні яких спостерігаються побічні ефекти з боку нервової системи, належать транквілізатори, нейролептики, снотворні засоби, протипаркінсонічні засоби, бета-блокатори. Факторами ризику розвитку побічних ефектів з боку нервової системи можуть служити похилий вік, прийом високих доз препаратів, одномоментний прийом кількох нейротоксичних препаратів та наявність супутньої патології з боку центральної нервової системи. Серед побічних ефектів частіше спостерігаються головний біль, запаморочення, спостерігаються також порушення координації рухів, порушення сну, депресія, екстрапірамідні розлади.—При застосуванні фторхінолонів часто, крім головного болю та запаморочення, спостерігається порушення зору, порушення сну, парестезії, тремор, судоми, існує ризик підвищення внутрішньочерепного тиску. Ризик побічних ефектів фторхінолонів посилюється у хворих похилого віку—При застосуванні аміноглікозидів можуть спостерігатися явища ототоксичності та вестибулотоксичності, що проявляються у вигляді шуму у вухах, пониження слуху, запаморочення. Фактором ризику розвитку даних побічних ефектів є похилий та дитячий вік, а також прийом інших ото- або вестибулотоксичних препаратів. Важким побічним ефектом при застосуванні аміноглікозидів є також нервово-м'язова блокада, що може призводити до повного паралічу дихання. Факторами підвищеного ризику даного побічного ефекту є супутня міастенія або паркінсонізм, одночасне застосування міорелаксантів або порушення функції нирок. Тривале застосування цитостатиків, антикоагулянтів та тромболітиків може ускладнюватися виникненням геморагічного інсульту. Застосування глюкокортикоїдних гормонів може призводити до розвитку гострого психозу.—При застосуванні антиретровірусного препарату ефавірензу часто спостерігаються порушення сну (частіше безсоння), порушення концентрації уваги, парестезії, нейропатії.

Порушення з боку сечовидільної системи

Побічні реакції з боку сечовидільної системи можуть розвиватися у результаті порушень гемодинаміки (дія нестероїдних протизапальних засобів) і прямої токсичної дії лікарських засобів та їх метаболітів по типу реакцій сповільненої гіперчутливості. Факторами ризику розвитку нефротоксичних побічних ефектів лікарських препаратів є похилий вік хворих, наявність супутніх хронічних захворювань нирок, серцева недостатність, атеросклероз, захворювання печінки, цукровий діабет, гіповолемія та прийом нефротоксичних препаратів. Одним із побічних ефектів із боку сечовидільної системи може бути утворення конкрементів у нирках, що пов'язано з утворенням метаболітів лікарських засобів, що погано розчиняються у воді (сульфаніламідні препарати), з утворенням метаболітів лікарських засобів, що підвищують концентрацію метаболітів, що випадають в осад (тріамтерен, 6-меркаптопурин, метоксифлуран) або застосування препаратів, що підвищують вміст кальцію в сечі (фуросемід, етакринова кислота, тіазидні діуретики, вітамін D).—Нераціональне застосування нестероїдних протизапальних препаратів може призводити до розвитку так званої анальгетичної нефропатії. Механізм розвитку цього ушкодження нирок полягає у зниженні синтезу простагландинів, що мають вазоділятуючий ефект, в тканинах нирок, що призводить до спазму артеріол, що постачають кров до клубочків нирок та зниження кровотоку в клубочках і зменшення вироблення сечі. У таких умовах може розвиватися гостре пошкодження паренхіми нирок із відповідними діагностичними критеріями. При застосуванні аміноглікозидних антибіотиків може спостерігатися розвиток повільно перебігаючої ниркової недостатності або гострого тубулярного некрозу. Ризик побічних дій аміноглікозидів зростає при застосуванні препаратів групи у високих дозах, наявністю ендотоксемії, інфекційних захворювань, шоку, дегідратації та порушень електролітного балансу.

Побічна дія з боку сечовидільної системи при застосуванні аміноглікозидів може виникати через тиждень та більші строки після початку лікування зазначеними препаратами, та утримуватися після відміни лікарських засобів протягом 9 днів. Часто нефротоксична побічна дія спостерігається при застосуванні рентгеноконтрастних засобів. Частіше рентгеноконтрастно-індукована нефропатія спостерігається у хворих із факторами ризику нефротоксичних побічних ефектів, особливо при неадекватній гідратації

Гематологічні побічні реакції

Побічні ефекти, що супроводжуються змінами у периферичній крові, кровотворних органах та системі згортання крові, є відносно розповсюдженими побічними ефектами. При аналізі повідомлень про побічні ефекти ліків в Україні у 0,1 % випадків зареєстрованих побічних реакцій спостерігалась тромбоцитопенія, у 0,04 % випадків — нейтропенія, у 0,01 % випадків — еозинофілія. Найбільш серйозними побічними гематологічними ефектами вважаються агранулоцитоз, анемія, тромбоцитопенія та лейкопенія. Виділяють два механізми розвитку медикаментозного агранулоцитозу. При імунотиповому типу розвитку агранулоцитозу лікарський засіб або його метаболіти виступають у ролі антигену, до якого виробляються антитіла, і у результаті імунотипової реакції «антиген-антитіло» пригнічується функція клітин кісткового мозку. При токсичному агранулоцитозі лікарський засіб виявляє свій негативний вплив безпосередньо на клітини кісткового мозку. Ризик розвитку агранулоцитозу зростає з віком хворих. У пацієнтів молодого та середнього віку (20—59 років) ризик розвитку агранулоцитозу складає 1,1 випадків на 1 мільйон населення за рік, у пацієнтів старших 60 років даний ризик підвищується до 9,5 випадків на 1 мільйон населення. Найчастіше агранулоцитоз спостерігається при застосуванні антибіотиків, анальгін, нестероїдних протизапальних препаратів, тиклопідину, антисекреторних препаратів, протипухлинних препаратів, метотрексату, каптоприлу, цефотаксиму. При застосуванні хлорамфеніколу типовою побічною дією з боку системи кровотворення є апластична анемія, що зустрічається рідко (1 випадок на 25—40 тисяч хворих), та переважно має несприятливий перебіг. Гемолітична анемія частіше спостерігається у хворих із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази. Ця побічна реакція може виникати при застосуванні протималярійних препаратів, фторхінолонів, налідиксової кислоти, сульфаніламідних препаратів, парацетамолу. Побічний ефект у вигляді тромбоцитопенії може розвиватися або внаслідок алергічної реакції на лікарський засіб, або внаслідок пригнічення тромбоцитарного росту у кістковому мозку. Тромбоцитопенія частіше спостерігається при застосуванні протипухлинних препаратів, триметоприму, хлорамфеніколу, препаратів золота, фуросеміду, етакринової кислоти, гепарину, хінідину, ацикловіру, рифампіцину.

4. Реакції гіперчутливості, клінічні приклади.

Алергія — змінена чутливість організму тварин і людини до чужорідних речовин (здебільшого білкової природи), що вводяться повторно. Речовини, які викликають алергію, здебільшого мають білкову природу (тваринні та рослинні білки, білкові речовини мікроорганізмів).

Алерген потрапляє до організму, на його знешкодження виділяється певна кількість антитіл, проте якщо в організмі є якісь порушення, то їх виділиться в надлишку, що призведе до виділення надлишку високомолекулярних сполук, які і спричиняють розвиток надмірної реакції від проявів якої страждає організм.

Алергени можуть потрапляти в організм через шкіру і слизові оболонки або надходити в кров з осередків запалення. Прояви алергії виникають лише тоді, коли перше і повторне надходження алергену розділені певним проміжком часу (не менше 5–7 днів). До проявів алергії належать протилежні за своїми ознаками, але спільні за первинним механізмом явища зміненої реактивності організму — анафілаксія (підвищення чутливості до шкідливої дії алергену) та імунітет (зниження чутливості внаслідок посилення опірності організму). Алергени поділяються на два типи: екзоалергени та ендоеалергени.

Також існує ряд додаткових умов у кожному конкретному випадку щодо алергії. Наприклад, для розвитку медикаментозної алергії необхідно 3 стадії:

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

Алергія — підвищена чутливість організму до будь-якого алергену. Людина може страждати від сінної лихоманки (полінозу), викликаного пилом рослин. Багато астматиків мають алергічні реакції на пилок або мікроорганізми у вівні чи пір'ї тварин. Буває алергія на яйця чи медикаменти.

5. Синдром відміни, механізм розвитку.

Синдром відміни — патологічний стан, клінічний синдром, який розвивається при раптовому припиненні вживання лікарських препаратів, які, як правило, були вживані у тривалий час і/або у великих дозах (наприклад, психотропних чи наркотичних речовин).

Найчастіше він розвивається після раптового припинення прийому:

- гормональних препаратів (глюкокортикоїди, тиреоїдин тощо),
- гіпотензивних засобів (клофелін),
- антиангінальних речовин (бета-адреноблокатори),
- барбітуратів (фенобарбітал).

Поступове зменшення доз препарату перед тим, як припинити його вживання, дозволяє звести до мінімуму ризик виникнення синдрому відміни. Клінічні прояви синдрому відміни можуть бути досить різноманітними та залежать від групової приналежності ліків. Явища *абстиненції* після раптової відміни звичної речовини являють собою один з різновидів синдрому відміни.

Глюкокортикоїди

Синдром відміни після припинення глюкокортикоїдної терапії, проявляється у формі гострої наднирникової недостатності (пригнічення

гіпофізарно-адреналової системи), можуть також виникати міалгії, артралгії, нездужання, гарячка.

Бета-адреноблокатори

В окремих випадках після відміни прийому бета-адреноблокаторів (зокрема, пропранолола) хворим, які страждають на ішемічну хворобу серця, зростає число ангінозних (больових) нападів та може розвинутися інфаркт міокарда. Також описана поява симптомів тиреотоксикоза через 1-2 тижня після відміни або зменшення дози. В основі синдрому лежить декілька механізмів:

- надмірна стимуляція бета-рецепторів;
- зміна дисоціації оксигемоглобіну;
- реактивація системи ренін-ангіотензин-альдостерон;
- збільшення агрегації тромбоцитів;
- посилення симпатичної іннервації після припинення прийому;
- індивідуальна гіперчутливість хворих.

Барбітурати

Виразність синдрому відміни барбітуратів залежить від тривалості попереднього прийому речовин, швидкості їхнього метаболізму та ступеню залежності хворих від цих препаратів. Синдром характеризується появою тремору, слабкості, втомлюваності, пітливості, безсоння, у 75 % хворих виникають судоми. Вказані порушення, а також головний біль, міалгія, нудота, блювання, сухість у роті, гіперрефлексія, дратівливість, гостре психомоторне збудження, депресія максимально виражені у перші 24 години після відміни. Тяжкість нервово-психічних розладів (гіперкінези, міоклонії, розгорнуті судомні напади, синдром барбітуратного делірію, галюцинації, марення тощо) зростає при збільшенні добової дози та тривалості прийому барбітуратів. Барбітуратний делірій (біла гарячка) клінічно схожа на подібні порушення алкогольної етіології та може призвести до смерті при несвоєчасному і неадекватному лікуванні.

Бензодіазепіни

Розвиток психічної та фізичної залежності до бензодіазепінів. Відміна спричинює ажитацію, розлади свідомості, гострий органічний мозковий синдром, судоми, кому. Симптоматика поступово зростає у перші 5 днів після припинення прийому, досягає максимуму до 5-9-го дня. В осіб, що приймали високі дози (до 300 мг на добу), розвивається тяжкий судомний синдром. На 3-8 день виникають психотичні реакції. При їхній появі необхідно відновити прийом препаратів або призначити етамінал-натрію як замісну терапію. Своєчасне лікування сприяє регресу психоза упродовж 1-2 діб.

Антикоагулянти

Раптова відміна антикоагулянтів збільшує частоту раптових смертей, інфарктів міокарда та нападів стенокардії. Як феномен відміни описані гіперкоагуляція крові та різні варіанти.

6. Біологічні ускладнення протимікробної терапії, профілактика та лікування.

Дисбактеріоз — якісна зміна нормального видового складу бактерій (мікробіоти) кишечника або шкіри, яка є симптомом багатьох хвороб. Дисбактеріоз виникає внаслідок порушення рівноваги кишкової мікрофлори через низку можливих причин: вживання антибактеріальних речовин, зокрема антибіотиків, неправильного харчування, порушення функції імунітету і тому подібне. У результаті порушення конкурентних взаємин нормальної мікрофлори органу їх місце часто займають патогенні мікроорганізми, наприклад гриби кандиди, або аспергіл.

Г Фактори розвитку дисбактеріозів

Екзогенні

- Професійні (промислові отрути)
- Санітарно-гігієнічні
- Фізичні та хімічні
- Іонізуюче випромінювання
- Кліматогеографічні

Ендогенні

- Імунні порушення
- Стресові стани
- Соматичні захворювання (патологія кишечника, жовчного міхура та жовчовивідних шляхів, печінки та підшлункової залози, атрофічний гастрит, виразкова хвороба шлунку та дванадцятипалої кишки, стани після резекції шлунка)
- Інфекційні захворювання
- Ішемія кишечника
- Ревматичні захворювання, склеродермія, СКВ та інші захворювання сполучної тканини
- Цукровий діабет
- Похилий та старечий вік
- Нераціональне харчування
- Голодування
- Медикаментозний вплив (антибіотики, НПВП, сульфаніламід, наркотичні, місцеві анестетики; препарати адсорбуючої дії, інші лікарські

засоби можуть змінювати моторику кишечника, порушувати утворення муцину).

Кандидоз — грибкова інфекція, яку спричинюють представники роду *Candida*. Найпоширеніша людська патогенна грибкова інфекція.

Етіологія

Близько 200 видів роду *Candida* відомі в природі. Але тільки 15 з них спричинюють кандидоз. *Candida albicans* є найпоширенішою причиною кандидозних інфекцій у людей (до 60 %), але їх спричинюють й інші патогенні види — *Candida glabrata* (раніше *Torulopsis glabrata*; до 29 %), *Candida parapsilosis* (до 15 %), *Candida tropicalis* (до 12 %), *Candida krusei*, *Candida lusitanae*, *Candida kefyr* та *Candida guilliermondi* (усі < 5 %). *Candida krusei*, *Candida lusitanae* та *Candida glabrata* мають різного ступеня резистентність до протигрибкових засобів.

Патогенез

Патогенні грибки роду *Candida* можуть процвітати в більшості середовищ, часто колонізують ротоглотку, шкіру, слизові оболонки, нижні дихальні шляхи, шлунково-кишковий тракт і сечостатевий тракт. Їхнє неконтрольоване розмноження часто відбувається при проведенні антимікробної терапії широкого спектра; через погіршення стану слизових оболонок та шкірних бар'єрів, які можуть виникнути за наявності внутрішньосудинних пристроїв або недавньої операції / травми або пошкодження тканин, хіміотерапії або променевого ураження; або зниження імунітету через хворобливі стани або ятрогенію.

7, 8. Гострі та хронічні інтоксикації лікарськими засобами.

Поняття про антидотну терапію, класифікація і види антидотів, механізми дії.

Антидотна терапія (антидотна детоксикація) — невід'ємна частина невідкладної допомоги при отруєннях (гострих та хронічних), яка застосовується для зниження токсичності або знешкодження отрути, яка потрапила до організму за допомогою протиотруту. Антидотна терапія може бути використана тільки за умов точно встановленого діагнозу (отрути), тому що в іншому випадку, при використанні великих доз антидоту може проявитися його токсична дія.

Засоби антидотної детоксикації:

- **хімічні протиотрути:**
 - контактної дії
 - парентеральної дії
- **біохімічні**
- **фармакологічні антагоністи**

Антидотна терапія гострих отруєнь лікарськими засобами та хімічними речовинам

Назва отрути	Антидот (протиотрута)
Ртуть, хром, сполуки миш'яку, люїзит	Унітіол (в/м 3—5 мг/кг, повторно через 6—8 год; на другу добу через 8-12 год; протягом наступних 5 діб 1—2 рази на день)
Синильна кислота та її солі; сполуки миш'яку, ртуті, свинцю	- Натрію тіосульфат (в/в 50 мл 30% розчину). - Амілнітріт застосовують інгальційним шляхом по 2—3 краплі на вату. - Глюкоза (20—40 мл 40% розчину в/в)
Дихлороетан, чотирохлористий вуглеводень, трихлоретилен	Тетацин-кальцій (20 мл в/в крапельно в 500 мл 0,85% розчину натрію хлориду або 5% розчину глюкози; повторно 3—4 дні)
Тиофос, хлорофос, карбофос та ін. фосфорорганічні сполуки (ФОС)	- Атропін (інтенсивна атропінізація — 2—3 мл 0,1% розчину в/в, при важких отруєннях до 8—15 мл упродовж першої години. - Реактиватори холінестерази: дипіроксим 1—4 мл 15% розчину в/в або в/м - Ізонітрозин (1—3 мл 40% розчину в/в або в/м). ПАМ-хлорид (30—50 мл 1% розчин в/в) - Токсогонін (1 мл 25% розчину в/в)
Барбітурати (барбітал, фенобарбітал, барбітал-натрій)	- Бемегрид (10 мл 0,5% розчину в/в). - Атропін (1 мл 0,1% розчину в/в) - Кальцію хлорид (10 мл 10% розчину в/в) - АТФ (2 мл 1% розчину в/м) - Вітаміни групи В, аскорбінова кислота. Поліглюкін
Атропін, скополамін, аерон, беладона, блекота	- Пілокарпін (1 мл 1% розчину під шкіру). - Прозерин (1 мл 0,05% розчину під шкіру)
Плутоній, радіоактивний ітрій, стронцій, свинець, продукти розпаду урану	Пентацин (5 мл 5% розчину, доза може бути збільшена до 30 мл. Вводять в/в повільно, спостерігаючи за станом серцево-судинної системи. Ін'єкції проводять через 1—2 дні; на курс 10—20 ін'єкцій)
Тетурам-алкогольна реакція (після лікування антабусом)	Горизонтальне положення хворого. - Глюкоза (40 мл 40% розчину в/в з аскорбіновою кислотою). - Кордіамін, кофеїн. - При падінні АТ вводять стрихнін, ефедрин, адреналін. - При епілептиморфних нападах в/в вводять 5 мл 10% розчину сульфату магнію
Нітрат срібла	Хлорид натрію (10% розчин всередину)
Анілін, селітра	- Метиленовий синій (1—2 мл/кг 1% розчину в/в з глюкозою). - Аскорбінова кислота (50 мл 5% розчину в/в)
Антикоагулянти: гепарин, кумарин та ін.	- Протаміну сульфат (5 мл 1% розчину в/в (1 мг на 100 ОД гепарина)). - Вітамін К (5 мл 1% розчину в/в)

	• Амінокапронова кислота в/в
Спирт метиловий (метанол)	• Етиловий спирт (100 мл 30% розчину всередину або 5% розчин в/в (1 мл/кг маси тіла))
Морфін, кодеїн, героїн, промедол	• Налорфін (анторфін) під шкіру, в/м або в/в по 1 мл 0,5% розчину повторно через 10—15 хв., але не більше 40—50 мг (8 мл 0,5% розчину). • Усувають пригнічення дихання, гіпотонію, аритмію серця.

Питання для самоконтролю

1. Класифікація побічних ефектів ЛЗ.
2. Токсичні побічні ефекти.
3. Алергічні реакції, класифікація, профілактика, лікування.
4. Групи ЛЗ з протиалергічною активністю.
5. Дисбактеріоз, кандидоз: визначення, механізми розвитку, профілактика, лікування.
6. Синдром відміни: механізм розвитку, профілактика.
7. Ембріотоксичність, тератогенність, фетотоксичність ліків: приклади, способи попередження.
8. Канцерогенність, мутагенність ліків: приклади, попередження.
9. Клінічні ознаки гострої та хронічної інтоксикації ЛЗ.
10. Принципи лікування отруень ЛЗ.
11. Поняття про антидотну терапію, класифікація, механізми дії.
12. Приклади найбільш застосованих антидотів.

Список використаних джерел

1. Клінічна фармакологія / За ред. проф. М.І.Яблучанського, проф. В.М.Савченко. – Харків, 2011. – 406 с.
2. Клиническая фармакология: Учебник для мед. ВУЗ / Под ред. О.Я.Бабака, А.Н.Беловола, И.С.Чекмана. – К., 2012. – 728 с.
3. Клінічна фармація (фармацевтична опіка): підручник для студ. вищ. мед. (фармац.) навч. закл. / І.А.Зупанець, В.П.Черних, Т.С.Сахарова та ін. – Х.: НФАУ: Золоті сторінки, 2011. – 704 с.
4. Клінічна фармація: підручник для студентів фармацевтичних факультетів / За ред. В.П.Черних, І.А.Зупанця, І.Г.Купновицької. – Івано-Франківськ, 2013. – 1612 с.
5. Фармацевтическая опека: курс лекций для провизоров и семейных врачей / И.А.Зупанец, В.П.Черных, С.Б.Попов и др.; под ред. В.П.Черных, И.А.Зупанца. – Харьков: Фармаэк, 2006. – 480 с.