

ОДЕСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЧНИЙ УНИВЕРСИТЕТ

Кафедра загальної і клінічної
фармакології та фармакогнозії

ФАРМАКО- ТОКСИКО- ДИНАМІКА



СТАТИСТИКА

У лікарнях – ПР 4-29% хворих

смертність - 0,24-2,9% хворих (5 місце)
причина госпіталізації - 0,3-5% хворих

ІСТОРИЧНА ДОВІДКА

- ❖ **1870-1890** – перші комісії з розслідування причин раптової смерті при хлороформному наркозі
- ❖ **1922** - жовтятиця при використанні сальварсану (лікування сифілісу)
- ❖ **1937** – смерть 107 чол. від прийому сульфаніламідів, що містять розчинник діетиленгліколю
- ❖ **1961** – «талідомідова катастрофа», фокомелії у 10000 дітей

ТЕРМІНОЛОГІЯ

Побічна дія ПБ – будь-яка небажана реакція, зумовлена фармакологічними властивостями ЛЗ та спостерігається в терапевтичних дозах (**атропін-сухість слизових оболонок**)

Побічна реакція ПР - небажана небезпечна для здоров'я реакція, коли не можна виключити зв'язок між реакцією та застосуванням ЛЗ (**диспептичні явища**)

Види ПР- можлива, достовірна, непередбачена, передбачена і т.д.

Побічні явища - будь-який несприятливий медичний прояв, який не обов'язково пов'язаний із застосуванням ЛЗ (**зміна лаб. даних, симптом, захворювання, що збіглося із застосуванням ЛЗ**)

ТЕРМІНОЛОГІЯ

Прогнозовані ПБ – мають певну клінічну картину (паркінсонізм при прийомі аміназину, артеріальна гіпертензія при застосуванні глюкокортикоїдів)

Непрогнозовані ПБ - розвиваються рідко, не завжди пов'язані з фармакологічною дією препарату, не описані в літературі (кардіотоксичність целекоксибу)

ТЕРМІНОЛОГІЯ

За характером виникнення ПБ - прямі та опосередковані

прямі токсичні явища – передозування, ідіосинкразія, фармакологічна дія препаратів, що застосовуються у терапевтичних дозах.

опосередковані чи непрямі побічні явища - реакція Яриша-Герксгеймера; зміни протягом хвороби, пов'язані з нерівномірним розподілом ЛЗ в організмі, з придушенням імунобіологічних реакцій; дисбактеріоз та суперінфекція (лікарська стійкість збудника та його «залежність»)

ТЕРМІНОЛОГІЯ

По локалізації — місцеві та системні

Місцеві – зміни у місці введення (інфільтрати, подразнення шкіри та слизових оболонок, дисфонія, кандидоз слизових оболонок)

Системні-при терапії ГК (порушення росту, остеопороз, гіперглікемія, підвищення артеріального тиску, гіпокаліємія), при терапії протипухлинними засобами (порушення регенерації, росту, випадіння волосся, канцерогенна дія)

КЛАСИФІКАЦІЯ

За тяжкістю клінічного перебігу ПБ –

- **легкі** – відсутня потреба у відміні препарату або у спеціальному лікуванні, побічні дії зникають при зниженні дози препарату
- **середньої тяжкості** - необхідні відміна препарату та проведення спеціального лікування
- **важкі** - [синдроми, що становлять загрозу для життя пацієнта, наприклад, повна блокада атріовентрикулярної (АВ) провідності], смертельні.

БЕЗПЕКА ЛЗ

- **Летальність від ПБР на 5 місці (після серцево-судинних захворювань, захворювань легень, онкозахворювань та травм)**
- **економічні витрати, пов'язані з ПБР у США становлять 76.6 млн. на рік**
- **В Україні зареєстровано 13784 ЛЗ**
- **ПР розвиваються в 3% амбулаторних хворих та 6-30% стаціонарних**
- **Створення контролю безпеки та контрольної-дозвільної системи**

БЕЗПЕКА ЛЗ

- Частота лікарських ускладнень
 - ❖ Геронтологічних хворих 14,2%
 - ❖ Дітей 12,7 %, до 3 років – 29,2 %
 - ❖ У госпіталізованих дітей 23%
 - ❖ Причина госпіталізації у дітей 3,4%
- Третина ПР потенційно можна запобігти (раціональне використання ЛЗ - помилки лікаря або не дотримання інструкції)
- 13,6% від числа пацієнтів з ПР помирають (відповідає числу людей, які вмирають щороку в автокатастрофах, ВІЛ та злоякісних захворювань молочної залози)

ПРИЧИНИ ПР

Частота виникнення ПР залежить від

- ❖ **індивідуальних особливостей**
- ❖ **статі, віку хворого**
- ❖ **тяжкості основного та супутнього захворювання**
- ❖ **фармакодинаміки та фармакокінетики**
- ❖ **دوزи, тривалість застосування**
- ❖ **шляхів введення ЛЗ,**
- ❖ **лікарської взаємодії**
- ❖ **Найчастіше ПР на серцеві глікозиди, ацетилсаліцилову кислоту, глюкокортикоїди, сечогінні, гіпотензивні засоби та непрямі антикоагулянти, антибіотики, діуретичні засоби, препарати калію, анальгетики, транквілізатори, протидіабетичні засоби.**

АНАЛІЗ ПОМИЛОК

- ✦ помилка вибору ЛЗ та дози – 56 %
- ✦ поліпрагмазія – 53,2 %
- ✦ недооцінка анамнезу – 47,7 %
- ✦ некоректна тривалість та зміна дози – 34 %
- ✦ Ятрогенні реакції (з вини середнього медичного персоналу та фармацевтів) 10 %
- ✦ неадекватне поширення інформації фірмами-виробниками – 28 % **лікарських помилок**
- ✦ невідповідність стандартам інструкцій (ПР, ПП) 42 % ЛЗ
- ✦ фальсифіковані - 30% ЛЗ у світі
- ✦ За даними ВООЗ, 50% ліків для продажу в мережі Інтернет є підробними

ФАЛЬСИФІКАЦІЯ ЛС

- масштаб фальсифікації препаратів в Україні становить 1% від їх кількості на ринку
- Аналіз 122 тис. зразків – 4 тис. не відповідає стандартам, 408 – фальшиві
- Забраковані 25 серій-омез, нізорал, левоміцетин, бісептол, есенціал, ношпа, зеленка.
- 60 % підробок у світі не містять діючих речовин, в Україні – діюча речовина присутня
- Часті підробки – бісептол, ношпа, антибіотики, віагра

ФАЛЬСИФІКАЦІЯ ЛС

субстандартні лікарські засоби (*Substandard medical products*; також названі «такими, що не відповідають специфікації») — зареєстровані лікарські засоби, які не відповідають стандартам якості та/або специфікаціям;

незареєстровані/неліцензовані лікарські засоби (*Unregistered/unlicensed medical products*) — лікарські засоби, які не пройшли оцінку та/або не мають дозволу НРО для ринків, на яких вони реалізуються/розповсюджуються або використовуються, відповідно до регуляторних вимог національного або регіонального законодавства;

фальсифіковані лікарські засоби (*Falsified medical products*) — лікарські засоби, в яких навмисно/пошахрайськи неправильно вказано їх назву, склад або виробника.

ЛЗ, ЩО ЧАСТО ДАЮТЬ ПР

- ☹ **АНТИБІОТИКИ - 42%**
- ☹ **НПЗЗ**
- ☹ **ЛЗ для лікування захворювань ССС**
- ☹ **Гормони – 20%**
- ☹ **Трихопол, бісептол, віагра, солкосеріл, ношпа**
- ☹ **на сьогодні кількість субстандартних лікарських засобів в Україні становить менше 1,0%**
- ☹ **за 2019 р. за результатами контролю більше 4 тис. зразків ЛЗ визнано субстандартними 0,9% — у 2018 р. і 0,7% — у 2019 р.**

ПРОЯВИ ПР

Проявляються ПР:

- ◆ порушенням функцій ШКТ
- ◆ змінами шкіри
- ◆ вмісту іонів калію в плазмі крові
- ◆ порушеннями гемопоезу або згортання крові
- ◆ алергічними реакціями
- ◆ психічними порушеннями
- ◆ ураженнями печінки, нирок, ССС
- ◆ ендокринні порушення
- ◆ порушення статеві функції
- ◆ ураження органів дихання

СТАТИСТИКА

Причини летальних наслідків ПД ЛЗ

- ✓ ШКТ кровотечі та пептичні виразки (ГК, НПЗЗ, антикоагулянти)
- ✓ інші види кровотеч (антикоагулянти, цитостатики) апластична анемія (хлорамфенікол, фенілбутазон, препарати золота, цитостатики)
- ✓ ураження печінки (хлорпромазин, ізоніазид, тетрациклін)
- ✓ ураження нирок (НПЗЗ, аміноглікозиди)
- ✓ зниження резистентності до інфекцій (цитостатики, глюкокортикоїди)
- ✓ алергічні реакції (препарати пеніциліну, новокаїн).

ПРИЧИНИ ПР

Причини побічних реакцій

➔ Не пов'язані з лікарським засобом

- Пов'язані з особливостями організму пацієнта (вік, стать, генетичні особливості, схильність до алергічних реакцій, особливості захворювання, шкідливі звички)

- Пов'язані із зовнішніми факторами (наприклад, ятрогенія)

➔ Залежні від лікарських засобів

- Вибір лікарських засобів

- Фармакодинамічні та фармакокінетичні особливості

- Шляхи введення лікарських засобів

- Взаємодія лікарських засобів.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПР

✓ Дозозалежні, органотоксичні – А:

✚ пов'язані з фармакологічною активністю

✚ при абсолютному або відносному передозуванні ЛЗ

✚ при взаємодії ЛЗ

✓ Не пов'язані з дозою (непередбачувані) Б:

✚ імунологічні реакції

✚ псевдоалергічні реакції

✚ фармакогенетична мінливість

✚ при місцевому застосуванні

ДАНІ З БЕЗПЕКИ ЛЗ

- блокатори кальцієвих каналів** – ризик серцевого нападу збільшується на 27 %, зупинки серця – на 27 % порівняно з іншими ЛЗ
- Аспірин - Синдром Рея** (підвищення температури тіла, нервово-психічні розлади, метаболічний ацидоз, підвищення внутрішньочерепного тиску, порушення дихання, свідомості, функції печінки – печінкова енцефалопатія, азотемія), розвивається через 4-5 днів. при грипі та ін.

Летальність у дітей при синдромі Рея становить 20-30 %

Не використовувати до 16 років!!!

КЛАСИФІКАЦІЯ ПР

✓ При тривалому застосуванні :

✚ адаптивні зміни

✚ при відміні ЛЗ (феномен «віддачі» та «відміни»)

✚ органотоксична дія

✓ Відстрочена дія:

✚ бластомогенна (канцерогенна)

✚ дія, пов'язана з репродуктивною функцією

знижена фертильність, мутагенність,
тератогенність, ембріотоксичність,
фетотоксичність, препарати у грудному
молоці

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ТИПУ А

- ✓ Пов'язані з фармакологічною активністю – обумовлені:
 - ❖ фармакологічними властивостями препарату (атропін, нейролептики)
 - ❖ фармацевтичними (пірогенність, зміна інгредієнтів)
 - ❖ фармакокінетичними (зміна всмоктування, біотрансформації)
 - ❖ фармакодинамічні (захворювання печінки, зміна водно-сольового обміну)
 - ❖ фармакогенетичними відхиленнями (повільні та швидкі ацетилятори)
 - ❖ застосування великих доз або передозування ЛЗ, взаємодією ЛЗ
 - ❖ Препарати з вузькою широтою терапевтичної дії: гепарин, СГ, лідокаїн, гентаміцин.

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ТИПУ А

✓ Зумовлені відносним або абсолютним передозуванням ЛЗ

● **абсолютна** - прийнята занадто велика доза (судинорозширюючі - колапс, збуджуючі - судоми, снодійні - наркоз)

● **відносна** - доза терапевтична, але концентрація в крові та в клітинах занадто велика у зв'язку з особливостями фармакокінетики препарату у даного хворого (захворювання печінки, нирок, генетичні особливості)

Дигітоксин - гіпопротеїнемія

АБ – серцева недостатність

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ ТИПУ В

✓ Включають:

- **Порушення імунобіологічних властивостей (АБ-дисбактеріоз, ГК – зниження імунітету)**
- **імунологічними (алергія-висипання-антибіотики, фотосенсибілізація-тетрациклін, новокаїнамід - СЧВ)**
- **псевдоалергічні (аспіринова астма та висип, ампіцилін – еритема)**
- **Фармакогенетично обумовлені зміни (ідіосинкразія), пов'язані з дефектами ферментних систем (застосування СА у осіб з дефіцитом Г6ФДГ-гемолітична анемія, наркотиків – злоякісна гіпертермія)**

ПОБІЧНІ РЕАКЦІЇ 3 та 4 ТИПУ

✓ Пов'язані з дозою та тривалістю застосування ЛЗ:

- Адаптивні зміни (тривале застосування β -адреноміметиків при бронхіальній астмі – зниження чутливості рецепторів,
- тривалий прийом психотропних - звикання та залежність)
- Феномен «віддачі» (снодійні) та «відміни» (ГК)
- органо- та системно-токсичні ефекти (хлорохін – кератопатія, аміодарон – легеневий фіброз)
- Канцерогенність (пер. контрацептиви-пухлини печінки), мутагенність (протираковинні), зниження фертильності - потенції, безпліддя (інгібітори MAO, сульфосалазин, хлорбутин, циклофосфан)

ЛЗ ІЗ ТЕРАТОГЕННОЮ ДІЄЮ

- ➡ **Тетрациклін** – гіпоплазія зубної емалі
- ➡ **Літій** – вроджені захворювання серця, зоб, гіпотонія
- ➡ **Діазепам** – гіпотермія, гіпотонія, роздвоєння та аномалії кінцівок
- ➡ **Аспірин** – неонатальна кровотеча
- ➡ **Індометацин** – неонатальна гіпертензія легеневих артерій, смерть плоду
- ➡ **Варфарин** - атрофія зорового нерва, судоми, кровотеча, смерть плоду
- ➡ **Фенобарбітал** – пригнічення центральної нервової системи, погіршення слуху, анемія, тремор, синдром відміни

ЛЗ ІЗ ТЕРАТОГЕННОЮ ДІЄЮ

- ➡ **Фенітоїн** – аномалії кінцівок та черепно-лицевого відділу, кровотечі
- ➡ **Вальпроат натрію** – ущелина хребта
- ➡ **Хлоротіазид** - холестаза, панкреатит
- ➡ **Резерпін** – летаргія, гіпотермія, брадикардія
- ➡ **Метотрексат** – відсутність лобової кістки
- ➡ **Хлорпропамід** – вади розвитку, гіпоглікемія
- ➡ **Вітамін А (10000 МО)** – дефекти серцево-судинної системи, вушних раковин

ЛЗ, ПРОТИПОКАЗАНІ ПРИ ВАГІТНОСТІ

- ☠ Андрогени – укорочення кінцівок, дефекти та аномалії ССС та ШКТ**
- ☠ Стрептоміцин – глухота**
- ☠ Ерготамін, дисульфірам – спонтанні аборти**
- ☠ Хінін – ототоксичність, вроджена глаукома, аномалії сечостатевої системи, смерть плода**
- ☠ Аміноптерин – множинні аномалії, смерть плода**
- ☠ Йод131 - кретинізм, гіпотиреоз**
- ☠ Триметадон – аномалії серця, ока**

ЛЗ, ПРОТИПОКАЗАНІ ПРИ ЛАКТАЦІЇ

- ❖ **Алкоголь** – затримка росту, зниження вироблення молока, запаморочення
- ❖ **Амфетаміни** – порушення сну, дратівливість
- ❖ **Бромкриптин** – пригнічення лактації
- ❖ **Левоміцетин** – пригнічення кісткового мозку
- ❖ **Кокаїн** – синдром відміни
- ❖ **Метронідазол** – канцерогенні та мутагенні ефекти
- ❖ **Саліцилати** – висип, метаболічний ацидоз
- ❖ **Иод121** – ризик розвитку раку щитовидної залози

ЛЗ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ ПРИ ЛАКТАЦІЇ ОБЕРЕЖНО

- ❑ Амантадин – затримка сечі, нудота, висипання
- ❑ Діазепам – седативний ефект, кумуляція у дітей
- ❑ Індометацин – судоми
- ❑ Естрогени – фемінізація
- ❑ Ізоніазид – розвиток дефіциту піридоксину
- ❑ Налідіксова кислота – гемолітична анемія
- ❑ Сульфаніламідни – жовтяниця новонароджених
- ❑ Йод¹²¹ – ризик розвитку раку щитовидної залози

ДАНІ З БЕЗПЕКИ ТРАВ

- ❖ **Токсичне вплив на печінку - живокіст, мати-і-мачуха, білокопитник, сенна, дубровник, шоломник, валеріана, стефанія, магнолія**
- ❖ **ГПН – китайські трави (стефанія, магнолія)**
- ❖ **Гепатотоксична, мутагенна та канцерогенна дія – сімейства айстрових, бобових, бурачкових, дещо менше живокіст, мати-й-мачуха (що містять алкалоїди пірролізидин)**
- ❖ **Заборонені у багатьох країнах (Німеччина, Франція, Бельгія тощо)**

ДАНІ З БЕЗПЕКИ ТРАВ

- ❖ **Не застосовувати у вагітних** – барбарис, димянку аптечну, ялівець, ламінарію, полин, м'яту болотну
- ❖ **Небезпечні трави (Великобританія)** - ракітник, живокон, омела, Хрестовник, сасафрас
- ❖ **Канцерогенна дія** – люцидин, що міститься в корені марени фарбувальної
- ❖ **Забруднення трав** – миш'яком, ртуттю та іншими токсичними металами
- ❖ **Обмежити у вагітних прийом вітаміну А та багатих ним продуктів** – потворності розвитку плоду

СТАТИСТИКА

У лікарнях – 7 % хворих на ПР – від взаємодії ЛЗ

смертність від ПР - 4% хворих від усіх летальних наслідків

Смертність у результаті взаємодії ЛЗ – 30 %

ЛЗ, здатні вступати у взаємодію

ЛЗ, що провокують взаємодію (препарати-індуктори) ЛЗ, які можуть стати об'єктом взаємодії (об'єкти взаємодії)

ВИДИ ВЗАЄМОДІЇ

- **Фармацевтична** – пов'язана з фізичними, хімічними, фізико-хімічними властивостями речовин і те, що відбувається в процесі виготовлення, зберігання, змішування ЛЗ (недостатня розчинність, розплавлення, розшарування, абсорбція)
- **Фармакологічна:**
 - ✓ Фармакокінетична
 - ✓ Фармакодинамічна
 - ✓ Біофармацевтична (хімічна та фізико-хімічна взаємодія ЛЗ у середовищах організму)



ФАРМАЦЕВТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ ЛЗ

- ✓ **Нестабільні ЛЗ** протягом 2-4 годин ампіцилін
- ✓ **Стабільні ЛЗ** протягом 6-8 годин діазепам, фуросемід, бензилпеніцилін
- ✓ **Стабільні ЛЗ** протягом 12 год
- ✓ **Фоточутливі ЛЗ** амфотерицинЛЗ, які слід вводити через 6 годин після приготування цефалоридину.
- ✓ **Необхідні правила:** не змішувати ЛЗ і не додавати в інфузійні розчини (крім глюкози та натрію хлориду), при зміні розчинів (осад, помутніння) - не використовувати, готувати розчини при необхідності, на всіх пляшках з інфузійними розчинами повинні бути етикетки

ВЗАЄМОДІЯ ЛЗ

✓ ЛЗ, що провокують взаємодію

➤ ЛЗ, які активно зв'язуються з білками та витісняють препарат-об'єкт (аспірин, сульфаніламід)

➤ Змінюють метаболізм – стимулюючі (фенобарбітал, кармазепін, рифампіцин) та пригнічуючі – (левоміцетин, циметидин, метронідазол, кетоназол, інгібітори MAO, фторхінолони)

➤ Змінюють ниркову функцію та нирковий кліренс (діуретики)

✓ ЛЗ, які можуть стати об'єктом взаємодії

З високою залежністю ефекту від дози та викликають токсичну дію при незначному збільшенні дози (СГ, антикоагулянти, аміноглікозиди, пероральні контрацептиви, протисудомні)

ФАРМАКОКІНЕТИЧНА ВЗАЄМОДІЯ

✓ На етапі абсорбції

➤ Зниження перистальтики (М-холінолітики, морфіноподібні, трициклічні АД)

➤ Абсорбція (карбоген, ентеросгель)

✓ Витіснення із зв'язку з білками (саліцилати, вальпроат натрію, сульфаніламід)

✓ На етапі розподілу (трициклічні АД інгібують надходження в нервові закінчення метилдофи)

✓ На етапі метаболізму індукування (епілептичні напади на фоні прийому фенітоїну, прийом контрацептивів – вагітність) та інгібування (варфарину – левоміцетин, метронідазол)

✓ На етапі виділення (накопичення дигоксину – інгібування секреції хінідином)

ФАРМАКОДИНАМІЧНА ВЗАЄМОДІЯ

✓ Пряма

- Антагонізм в одній точці дії опіати-налоксон
- Синергізм в одній точці дії міорелаксанти – аміноглікозиди, хінін, поліміксин
- Підсумовування (синергізм у різних точках дії) алкоголь-бензодіазепіни

✓ Непряме

- Зниження агрегації тромбоцитів (саліцилати, дипіридамола) збільшує дію варфарину
- Поява виразок шлунково-кишкового тракту стимулює кровотечу при прийомі антикоагулянтів
- Посилення токсичної дії СГ при гіпокаліємії