

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ БЕЗОПАСНОСТЬ

Проблема безопасности лекарственных средств становится все более актуальной во всем мире. Это связано, прежде всего, с внедрением в широкую медицинскую практику большого числа фармакологических препаратов с высокой биологической активностью, сенсбилизацией населения к биологическим и химическим веществам, нерациональным использованием лекарств, медицинскими ошибками и применением некачественных лекарственных препаратов.

Анализ проведенных в последние годы фармакоэпидемиологических исследований убедительно свидетельствует о том, что безопасность лекарств становится не только проблемой национальной безопасности отдельных стран, но и перерастает в серьезную глобальную проблему. Количество смертей, связанных с применением лекарств, исчисляется сотнями тысяч. Миллионы людей получают тяжелые, подчас необратимые осложнения при лекарственной терапии. Вот почему практически во всех развитых и во многих развивающихся странах созданы и функционируют национальные центры по контролю безопасности лекарств. Важнейшими задачами таких центров являются раннее выявление неблагоприятных побочных действий лекарственных препаратов и принятие соответствующих административных мер вплоть до запрещения применения отдельных препаратов в медицинской практике.

Об огромном масштабе проблемы лекарственных осложнений свидетельствуют опубликованные в научной литературе статистические данные. Установлено, что в среднем неблагоприятные побочные реакции (НПР) возникают у 10-20% госпитализированных больных, в развивающихся странах этот показатель составляет 30-40%. Больные, поступающие в стационары в связи с возникшими побочными реакциями, составляют 2,5-28% от общего числа госпитализированных пациентов. Только в США вследствие развития побочных реакций на лекарства ежегодно госпитализируется от 3,5 до 8,8 млн. больных, и от осложнений, связанных с применением лекарственных средств, ежегодно погибает около 200 тыс. человек. Экономические затраты, связанные с лекарственными осложнениями, составляют в США 76,6 млрд. долл. в год.

Подобное положение отмечается и в других развитых странах. Так, во Франции в 1997 г. около 10% всех госпитализированных больных составляли больные с неблагоприятными побочными реакциями на лекарства. Всего осложнения лекарственной терапии возникли у 1 317 650 больных, из них в 33% случаев серьезные и в 1,4% - летальные. В Великобритании только в результате применения нестероидных противовоспалительных препаратов ежегодно регистрируют около 2000 больных с кровотечениями ЖКТ и 200 летальных исходов (на 11 млн. назначений).

И действительно.... Болит голова, ноет зуб - мы глотаем или аналгин, или аспирин или парацетамол, что подвернется под руку или что есть в домашней аптечке. А если не приходит сон или мы чем-то взволнованы? В ход идут снотворные или седативные средства. А когда болит живот? Мы не спешим к врачу, нам некогда. Заскакиваем в аптеку и .... порядок. Так ли это?

«Все лекарство, и все – яд!» – говаривал мудрый Гиппократ. И, как всегда, был прав. Ведь даже еда, которая призвана поддерживать наши силы и давать энергию, может стать источником опасности

Лекарство - орудие обоюдоострое. По гречески «фармакон» означает и лечебное средство и яд. Да и в старорусском языке «зелье» - и лечебный, и ядовитый напиток. Сейчас это стало во многом актуальнее. Если раньше лекарствами были какие-то элементарные препараты растительного или животного происхождения, то теперь - вещества с очень мощной биологической активностью. И разница между максимально эффективной и токсической дозой бывает очень небольшой.

Современные популяции людей испытывают "фармакологический пресс", лекарственные средства становятся мощным экологическим фактором, последствия действия которого на человека и популяции требуют внимания и анализа.

Среднесуточное потребление лекарств во Франции составляет 400 т (10 г в сутки на одного человека). В США ежегодно выписывается более 2 млрд. рецептов. У 30 % больных в процессе стационарного лечения возникает лекарственное осложнение, одна из четырех смертей обусловлена приемом медикаментов. Широко распространено самолечение (по рецепту врачей отпускается не более 32 % медикаментов). На Западе ежегодные экономические потери в связи с развитием лекарственной патологии составляет почти 3 миллиарда долларов, что превышает экономические потери, вызываемые инфекционными заболеваниями. Во многих странах расширяется потребление транквилизаторов: ежегодная доза снотворных таблеток в Австрии составляет 40 млн., около 20 млн. рецептов на снотворные средства в год выписывают английские врачи.

Основные пути решения проблемы предупреждения лекарственных осложнений - это производство и допуск на фармацевтический рынок более качественных лекарственных средств, осуществление контроля безопасности лекарств, под которым понимается выявление, оценка и профилактика неблагоприятных побочных реакций у людей, улучшение информации и образования медицинских работников и населения в области лекарственных препаратов.

Несмотря на то, что изучение переносимости и выявление побочных реакций на новые препараты проводятся на стадии их доклинического и клинического изучения, истинное представление о переносимости препаратов может быть получено только в процессе их широкого применения на большом количестве больных. Так, по законам статистики выявление побочной реакции, которая возникает с частотой 1 случай на 1000 назначений возможно при условии, что препарат получали не менее 3000 больных в хорошо контролируемых условиях, при которых повышается вероятность выявления редких и серьезных осложнений терапии. Особенности действия лекарств у больных различных категорий (дети, беременные, старики, больные с поражением функций почек, печени и т.д.), а также последствия взаимодействия препаратов выясняются, как правило, после регистрации новых медикаментов и их многолетнего применения в реальной жизни.

Лекарственные препараты, т.е. вещества различной химической природы (в основном органические), попадая в организм человека, вступают во взаимодействие с ферментными системами, которые участвуют в процессах его всасывания, транспорта к определенным органам, взаимодействия с клеточными рецепторами, превращения этого препарата и вывода соответствующих метаболитов из организма. Т.е. происходит вмешательство химических агентов в биохимические процессы, протекающие в клетках и тканях. Принцип действия лекарственных препаратов основано на их избирательном действии. Однако, на них реагирует весь организм в целом. И эта реакция далеко не всегда положительная.

Многие лекарственные препараты могут вызывать различные побочные явления: аллергические реакции, кожные высыпания (аспирин, парацетамол, триметин, ноксирон, многие антибиотики и др.); резкое повышение внутриглазного давления (диталин, кофеин,

атропин, циклодол и др.), что ограничивает их применение при глаукоме; отрицательно влияние на печень и почки (седуксен, тазепам, циклодол, триметин и др.). И так далее и тому подобное.

При применении некоторых препаратов может развиваться эффект привыкания организма (лекарственная зависимость), т.е. ослабление действия препарата, при котором требуется все более высокие его дозы: транквилизаторы (тазепам, седуксен и др.); наркотические анальгетики (морфин, кодеин и др.), нафтизин, эфедрин и др.

Если долго принимать анальгетики пиразолонового ряда (анальгин, амидопирин) может наблюдаться угнетение кроветворения (гранулоцитопения и агранулоцитоз), что может завершаться смертельным исходом.

Всем известная ацетилсалициловая кислота (аспирин) обладает болеутоляющей, противовоспалительной и жаропонижающей активностью. Но аспирин не безопасен !!! Если у человека есть склонность к кровотечениям или язвенная болезнь желудка или кишечника аспирин может привести к сильным внутренним кровотечениям, которые иногда могут закончиться гибелью больного. Если есть предрасположенность к бронхоспазмам, аспирин может провоцировать приступы. А у детей, особенно при инфекции (а его часто дают детям для снятия температуры, аспирин вызывает тяжелейший синдром Рея, который очень часто заканчивается смертельным исходом.

А парацетамол (пара-ацетаминофен) в отличие от салицилатов можно применять при пониженной свертываемости крови, кровотечениях из легких, желудка, матки и других органов. Однако, анальгетики пара-аминофенолового ряда (парацетамол, фенацетин), угнетающая активность соответствующих оксидоредуктаз в печени, в больших дозах могут привести к развитию метгемоглобинемии, анемии, гематурии и "фенацетинового" нефрита. И это широко известные и применяемые лекарственные препараты!

Я сознательно привела для наглядности только широко известные лекарственные препараты.

О побочных действиях лекарственных средств для каждого препарата можно узнать из листка-вкладыша. Но, к сожалению, не всегда мы знаем об опасности одновременного применения различных медицинских препаратов. Некоторые лекарства, сами по себе безопасные, в сочетании приводят к печальным последствиям. Особенно опасна смесь популярного антигистаминного препарата селдана и распространенного антибиотика эритромицина. Сочетание антигистамина гистомала и противогрибкового препарата низорала может вызвать сердцебиение, остановку сердца и скоростижную смерть. В комбинации два препарата -вазотек и диазид, применяемые для понижения артериального давления, вызывают повышение содержания калия, что может привести к остановке сердца. Использование снотворного неозепама вместе с любым анальгетиком усиливает эффект первого. А любой антибиотик снижает эффективность противозачаточных таблеток. И так далее и тому подобное ...

В некоторых случаях токсические явления и необычные реакции организма могут быть связаны с его генетическими нарушениями. Генетически обусловленная низкая активность холинэстеразы в крови может явиться причиной неожиданно длинной остановки дыхания при применении миорелаксанта-дитилина, который являясь по химической структуре диацетилхолином обычно расщепляется полноценной холинэстеразой на холин и янтарную кислоту. Причина подобной реакции организма заключается в том, что торможение гидролиза ацетилхолина (медиатора парасимпатической нервной системы или двигательных нервов) приводит к замедлению и прекращению передачи нервных импульсов. И таких примеров много: при генетической недостаточности фермента ариламин-ацетилтрансферазы в печени нельзя принимать такие препараты как сульфадимезин, апрессин и новокаинамид; при врожденной недостаточности фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы противопоказаны антималярийные и сульфамидные препараты. А в мире около 100 млн. человек страдают врожденной недостаточностью фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы. Выявление

лиц с подобными генетическими отклонениями позволяет избежать различных осложнений.

Особая проблема - возможные последствия для матери и плода при использовании лекарственных средств в период беременности (терратогенный эффект). Известно, что через плацентарный барьер проникают снотворные и седативные (барбитураты, бромиды), анальгетики и антинеуритики (морфин, фенацетин, хинин, аспирин, парацетамол), гормоны (эстрогены, андрогены, инсулин), химиотерапевтические средства (сульфаниламиды, многие антибиотики) и ряд других медикаментов. Действие лекарств на плод зависит от периода беременности. Применение стероида, гормонов, инсулина, злоупотребление кофеином, салицилатами, а также витамином А в период эмбриогенеза (между 3-й и 8-12-й неделями беременности) может быть причиной уродств - типа гидроцефалии (водянка головного мозга, "большая голова"), "заячьей губы" или порока сердца. Доля таких уродств, по данным ученых из США, составляет от 1,3 % до 3,2 %. Применение этих лекарственных препаратов в более поздние сроки оказывает эмбриотоксический эффект, следствием которого может быть ингибирование или индукция различных ферментных систем, изменение адаптивных возможностей родившегося ребенка, нарушение нормального развития.

Таким образом, широкое и в большом количестве использование населением медикаментозных средств может привести не только к определенным формам патологии, но и несет определенную угрозу будущим поколениям.

У людей, принимающих различные лекарства, риск попасть в дорожное происшествие повышается в 1,5-3 раза. Это касается и пешеходов. «Тормозное» действие могут вызвать прежде всего успокаивающие средства, транквилизаторы (тазепам, нозепам, феназепам, реланиум, элениум, седуксен, сибазон, валиум), снотворные (имован, дономил, фенобарбитал), противоаллергические средства (димедрол, супрастин, тавегил), таблетки от головной боли, препараты, понижающие кровяное давление. Также ухудшают скорость реакций следующие лекарственные средства: тегретол, финлепсин, аминазин, сонапакс, тизерцин, неулептил, трифтазин, амитриптилин и имипрамин, трамал, трамадол, кеторол, кетанов, пенталгин, седалгин, солпафлекс, солпадеин, колдрекс найт, терафлю, фервекс, нуروفен плюс, имодиум и лоперамид, реглан и церукал, адельфан, кристепин, трирезид К, клофелин, анаприлин и другие.

Проблема безопасности лекарств еще более актуальна для развивающихся стран и для стран, находящихся в переходном социально-экономическом периоде. Это связано со слабостью контрольно-разрешительной системы, с поступлением на их рынок устаревших, а иногда и некачественных лекарственных препаратов, с худшей подготовкой врачей в области клинической фармакологии и рядом других факторов. Кроме того, недобросовестные предприниматели могут в аптеках не только «подсунуть» просроченный препарат, но и выпускать дорогие препараты без действующего вещества – плацебо. С одной стороны это может иметь и положительную сторону (я сама давала своему ребенку от головной боли глюконат кальция вместо анальгина – и боль проходила). Ну а если у человека воспаление легких и он вместо антибиотиков принимает тот же безобидный глюконат кальция!? Или если болит сердце, а он принимает плацебо!?

И еще одна проблема, связанная с лекарственными препаратами. Это скорее относится не к лекарственной безопасности, а безопасности Вашего кошелька. Наш рынок наводнен новыми и новейшими лекарственными препаратами. Но кто-нибудь вчитывался в листок-вкладыш, где написано действующего вещества препарата!? Например, широко рекламированный **Лиотон® 1000 гель**. Его действующее вещество - *гепарин натрия*. Это - противовоспалительное, антикоагуляционное, противоотечное, антипролиферативное.

Он угнетает активность тромбина, уменьшает агрегацию тромбоцитов. Показания для применения: флеботромбоз, тромбофлебит, поверхностный перифлебит, варикозная язва; послеоперационный варикозный флебит; локальные отеки.

Другой препарат – **гепариновая мазь**. Действующие вещества: *гепарин натрий+Бензокаин+Бензоникотиновая кислот*. Фармакологическое действие: антикоагулянт прямого действия; уменьшает воспалительный процесс и оказывает антитромботическое действие; способствует рассасыванию уже имеющихся и препятствует образованию новых тромбов; блокирует синтез тромбина, уменьшает агрегацию тромбоцитов; угнетает активность гиалуронидазы, активизирует фибринолитические свойства крови. Бензиловый эфир никотиновой кислоты расширяет поверхностные сосуды, способствуя всасыванию гепарина. Местный анестетик бензокаин уменьшает выраженность болевых ощущений. При нанесении на кожу оказывает местное анальгезирующее действие.

Действие этих двух препаратов идентично, но гепариновая мазь еще оказывает местное анальгезирующее действие. А вот цена различна!!! Гепариновая мазь стоит порядка 50 рублей, а Лиатон 1000 гель в десятки раз больше. И таких примеров можно привести множество.