

Л. І. Леванда, М. С. Опанасенко, О. В. Терешкович, Б. М. Конік, О. Е. Кшановський,  
М. І. Калениченко, І. М. Купчак, С. М. Шалагай, Р. С. Демус

## ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ ЯК ФАКТОР УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ПЕРИОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

*ДУ «Національний інститут фізіотерії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України»*

### Актуальність

«...Немає жодного лікарського засобу (ЛЗ), прийом якого не був би пов'язаний з ризиком...» — ВООЗ (інформаційний бюлетень № 293, березень 2014 р.) [1]. Масштабність побічної дії (ПД) ЛЗ можна лише уявити, враховуючи дані інформаційного фонду “Державного реєстру лікарських засобів України” при Міністерстві охорони здоров'я України, згідно яких станом на 01.02.2017 р. в реєстрі знаходиться 12856 ЛЗ, серед яких вітчизняних — 3854, іноземних — 9002 одиниць [4]. Проте, незважаючи на глобальність даної проблеми, застосування ЛЗ залишається одним з дієвих засобів профілактики та лікування хвороб, що пов'язано з простотою призначення та достатньо високою ефективністю. Дійсно, сучасні препарати стають більш ефективними і більш агресивними. Статистика шокує: частота ускладнень фармакотерапії достатньо висока. За даними ВООЗ, у економічно розвинених країнах щомісячно реєструється 8 — 10 ускладнень на 1000 000 жителів. У осіб, які лікуються амбулаторно, число ускладнень від терапії становить 2–3 %, а у тяжко хворих, які лікуються у стаціонарі — від 6 до 35 %. Летальність від побічних реакцій посідає 5 місце в світі після серцево-судинних захворювань, захворювань легень, онкологічних захворювань, травм. Але, крім медичної і соціальної сторін, проблема ПД ЛЗ має суттєвий економічний важель: в США річні витрати на лікування даних ускладнень складають близько 76,6 млрд., в Великобританії — 4 млрд.

доларів та загалом в різних країнах становлять 5,5–17 % загального бюджету лікарень [2, 3, 5, 9].

Офіційна статистичність ПД ЛЗ була започаткована у 1964 р., коли набула чинності перша програма ВООЗ з моніторингу ПД ЛЗ. З того часу, кожного року кількість повідомлень про ПДЛЗ зростає. Так, у 1991 році кількість повідомлень становила 1 000 000, у 2001 — понад 3 000 000, а у 2009 році — понад 4 000 000 повідомлень [8, 10, 11].

У 2001 р. Україна була прийнята до програми ВООЗ як асоційований учасник, в 2002 р. як повноправний член. В даний час будь-який встановлений випадок ПД ЛЗ повинен реєструватися лікарем у визначені основні терміни в картці-повідомленні за формою №137/0, згідно наказу МОЗ України від 27.12.2006 р. № 898 «Про затвердження Порядку здійснення фармаконагляду за побічними реакціями лікарських засобів, дозволених для медичного застосування» [5].

Саме повідомлення дозволяють своєчасно проводити фармакоепідеміологічні дослідження та їх аналіз. Так, експертами ВООЗ встановлені основні фактори, за яких виникає ПД ЛЗ [2, 5]:

1. Фактори, не пов'язані з дією ліків:

- особливості організму хворого (вік, стать, генетичні особливості, схильність до алергічних реакцій, специфіка перебігу захворювання, шкідливі звички);
- зовнішні, щодо хворого, фактори (лікар, який проводить фармакотерапію, екологічне оточення, умови праці та ін.).

## 2. Фактори, пов'язані з дією ліків:

- особливості клініко-фармакологічної характеристики ЛЗ;
- адекватність вибору препарату;
- метод застосування препарату;
- взаємодія ЛЗ при поліпрогмазії.

Серед додаткових факторів, які впливають на збільшення частоти випадків ПД, вказано на:

- постійне збільшення кількості генеричних ЛЗ;
- порушення умов зберігання та застосування ЛЗ після закінчення терміну придатності;
- фетишизм й міфотворчість у фармакотерапії;
- самолікування й недоброякісна реклама ЛЗ;
- поширеність БАДів та їх безконтрольне призначення.

Враховуючи вищезазначене, можна констатувати, що в кожному конкретному випадку існує лише приблизна можливість визначити виникнення ПД ЛЗ. Адже, в клінічній практиці іноді досить важко диференціювати ті чи інші симптоми, які можуть бути як проявом основного захворювання, з приводу якого призначена терапія, так і симптомами, що виникли в результаті медикаментозних ускладнень. В будь-якому разі, перед початком лікування необхідно щоразу оцінити та співставити ступінь корисності ЛЗ і вірогідність розвинення ускладнень від терапії.

**Матеріали і методи**

Нами було проведено ретроспективний аналіз історій хвороб 3056 пацієнтів, що знаходились на лікуванні на базі відділення хірургічного лікування туберкульозу та неспецифічних захворювань легень, ускладнених гнійно-септичними інфекціями НІФП НАМНУ протягом 2007–2016 р.р. В 378 (12,4 %) спостереженнях ускладнений перебіг периопераційного періода визначався побічною дією лікарських засобів. Серед даних хворих жінок було 256 (67,7 %), чоловіків — 122 (32,3 %) спостережень. Як видно більшість випадків спостерігалась у представниць жіночої статі. За віком розподіл був наступним: 19–29 років було — 89 ( 23,6 %) хворих; 30–39 років — 78 ( 20,6 %) пацієнтів; 40–49 років — 53 ( 14,0 %) випадки; 50–59 років — 96 ( 25,4 %) спостережень; старше 60 років — 62 ( 16,4 %) дослідження. Як видно ПД ЛЗ зустрічаються серед всіх вікових категорій з незначною різницею в частоті.

В усіх випадках оцінювалися клінічна симптоматика ПД ЛЗ та зміни лабораторних (загальні аналізи крові та сечі, коагулограма, біохімічні та імунологічні показники, показники газового складу крові) і інструментальних методів досліджень (ЕКГ, ЕХО-КГ, УЗД, ФБС, ЕФГДС). Ураження шлунково-кишкового тракту (ШКТ) були зафіксовані в 230 (60,8 %) пацієнтів; системи крові (СК, гемостаз, гемопоез) — в 57 (15,1 %) хворих; нервової системи (НС) — 53 (14,0 %) спостережень; алергічні реакції (АР) — у 21 (5,6 %) досліджуваного; інші реакції (ІР, нефротоксичні, ототоксичні, офтальмотоксичні) — 17 (4,5 %) випадків. В 2 (7,6 %) ситуаціях були проведені оперативні втручання (середина лапаротомія).

**Результати та їх обговорення**

Проблема безпечності та ефективності медикаментозної терапії стає все більш актуальною в усьому світі. Тому, щоденною рутинною практикою лікаря стає не

тільки констатація успіхів лікування, а й аналіз виникаючих ускладнень. Результати нашого дослідження, стосовно ПД ЛЗ за останні 10 років представлені в таб. 1.

Таблиця 1

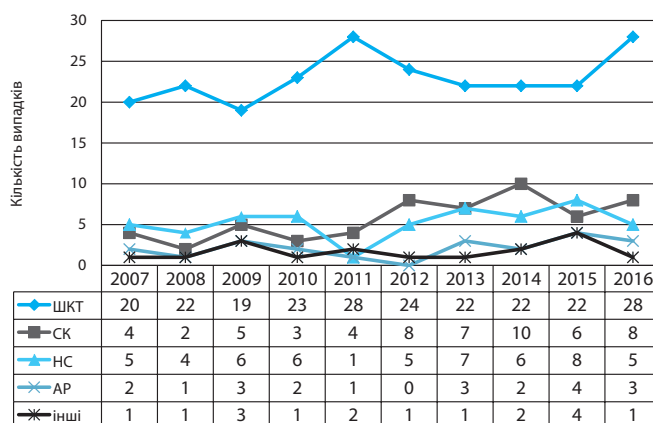
**Кількість випадків ПД ЛЗ за різні роки**

Рік	Кількість випадків	
	Абс.	%
2007	32	8,5
2008	30	7,9
2009	36	9,5
2010	35	9,3
2011	36	9,5
2012	38	10,1
2013	40	10,6
2014	42	11,1
2015	44	11,7
2016	45	11,9

Як видно з таблиці 1, виявлення ПД ЛЗ не має тенденції до зменшення. Можливо, це пов'язано з декількома факторами. По-перше, з тим, що на фармацевтичному ринку поряд з оригінальними препаратами значну долю становлять препарати-генерики. Доля даних ЛЗ в США становить 25 %, Росії — 78 %, Німеччині — 35 %, Угорщині — 55 %, Великобританії — 55 %, Польщі — 61 %, Словачії — 66 %, Україні — 83 % [5]. Загальновідомо, що генерики, як правило, менш ефективні і частіше викликають побічні реакції. За даними професора А. Вікторова 88,2 % повідомлень про ПД ЛЗ в Україні обумовлені як раз препаратами-генериками [2, 6]. Але в умовах економічної скрути відмовитися від їх застосування іноді неможливо. По-друге, не дивлячись на те, що вивчення та виявлення побічних реакцій на ЛЗ проводиться на стадії їх доклінічного і клінічного вивчення, безпосередня уява про їх переносимість може бути отримана тільки в процесі їх широкого застосування на великій кількості пацієнтів.

Детальний розподіл залежно від області ураження представлено на рис. 1.

Як показує даний рисунок лідируючі позиції серед усіх уражень займають ураження ШКТ. Серед проблем ШКТ мали місце: токсичний гепатит, антибіотик асоційована діарея, псевдомембранозний коліт, перфоративна

**Рис. 1. Питома вага ураження органів та систем за різні роки.**

виразка шлунка. Серед проблем СК значимими були проблеми гемостазу та гемопоезу. Нервові ураження характеризувалися психічними розладами, запамороченнями, нейропатіями. Алергічні реакції проявлялися шкірними висипами. Серед інших реакцій зареєстровані ото-, нефро-, офтальмотоксичні і артропатії. Частота безпосереднього ураження органів представлені на рис. 2.

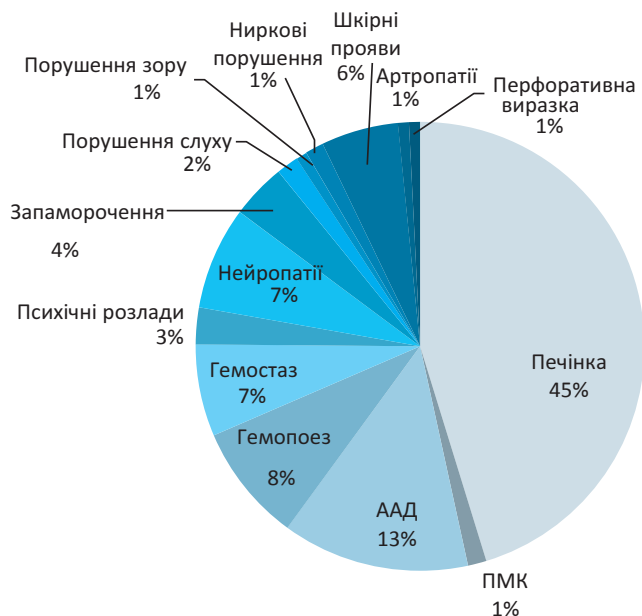


Рис. 2. Частота ураження органів при ПД ЛЗ.

Аналізуючи даний рисунок можна сказати, що майже половина всіх уражень органів внаслідок ПД ЛЗ в даному дослідженні припадає на ураження печінки. Даний факт пояснюється тим, що основна категорія пацієнтів нашої клініки має фтизіатричний профіль. Гепатотоксичність протитуберкульозної терапії обумовлена взаємодією ЛЗ та здійсненням інактивації більшості з них саме в печінці [7].

За даними літератури ТОП-10 ЛЗ (за міжнародною непатентованою назвою), на які надійшла найбільша кількість повідомлень про ПД ЛЗ це: Ceftriaxon (305), Amlodipine (93), Combinations (124), Ciprofloxacin (126), Pentoxifylline (146), Amoxicillin (160), Electrolytes in combination with other drugs (170), Diclofenac (177), Amoxicillin and enzyme inhibitor (198), Dextran (231) [5]. В нашій практиці основними фармакотерапевтичними групами ЛЗ, на тлі застосування яких виникали побічні ефекти представлені на рис. 3.

Дані даного рисунку свідчать про найчастішу ПД АБ. Це не дивно, АБ є фактично однією з найчастіших широкоживаних груп препаратів в хірургічній практиці.

Побічні ефекти фармакотерапії завжди призводять до порушення якості життя хворого, не зважаючи на їх вираженість. Іноді, не такі вже й важкі на перший погляд деякі з них (наприклад головокружіння, нудота), можуть мати серйозні наслідки. Наведемо приклад з власної практики.

#### Клінічний випадок 1

Хвора Н., 67 р., госпіталізована у відділення хірургічного лікування туберкульозу та неспецифічних захворювань легень, ускладнених гнійно-септичними інфекціями ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» з діагнозом «Лівобічний ексудативний плеврит». В анамнез 3 роки тому перехворіла на туберкульоз легень. При гістологічному дослідженні біоптатів плеври підтверджено туберкульозну етіологію плевриту. Враховуючи ризик МРТБ призначено додатково левофлоксацин 500мг 1раз на добу. Через декілька днів у хворої виникло головокружіння, яке призвело до падіння, внаслідок якого виник перелом шийки стегнової кістки. Не потрібно мати багату уяву, щоб зрозуміти, що для пацієнтки похилого віку ця медична проблема може призвести ще не до одного тяжкого ускладнення. Але, в даній ситуації передбачити такий розвиток подій досить важко, а діяти за принципом «тільки непризначений ЛЗ хворому — безпечний» небезпечно, особливо коли мова йде про МРТБ.

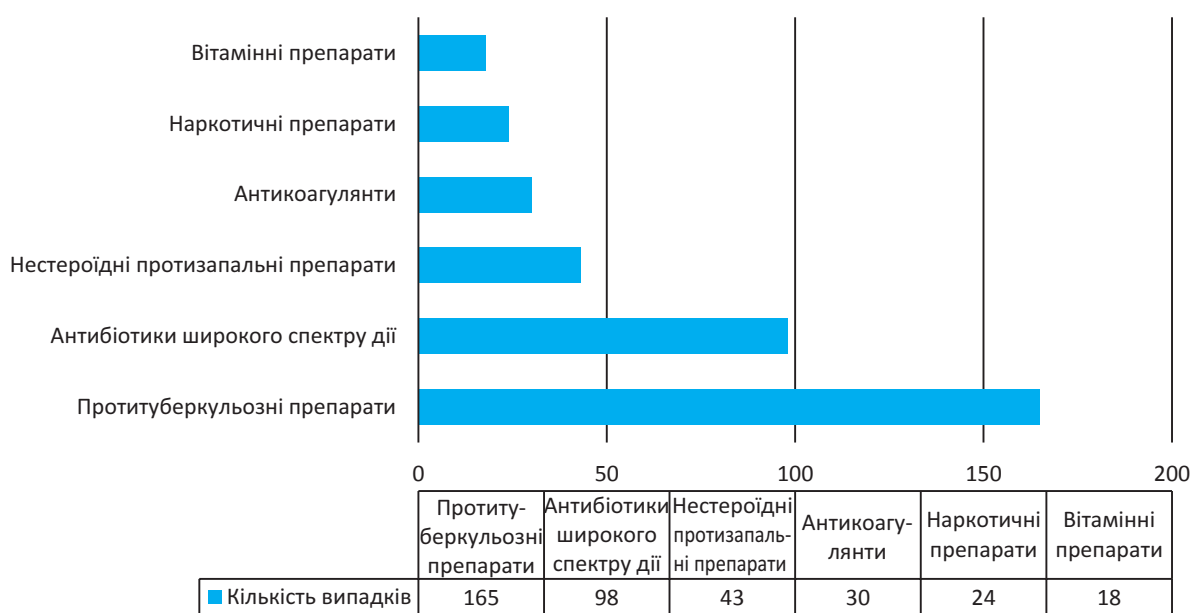


Рис. 3. Частота побічних реакцій на різні групи препаратів.

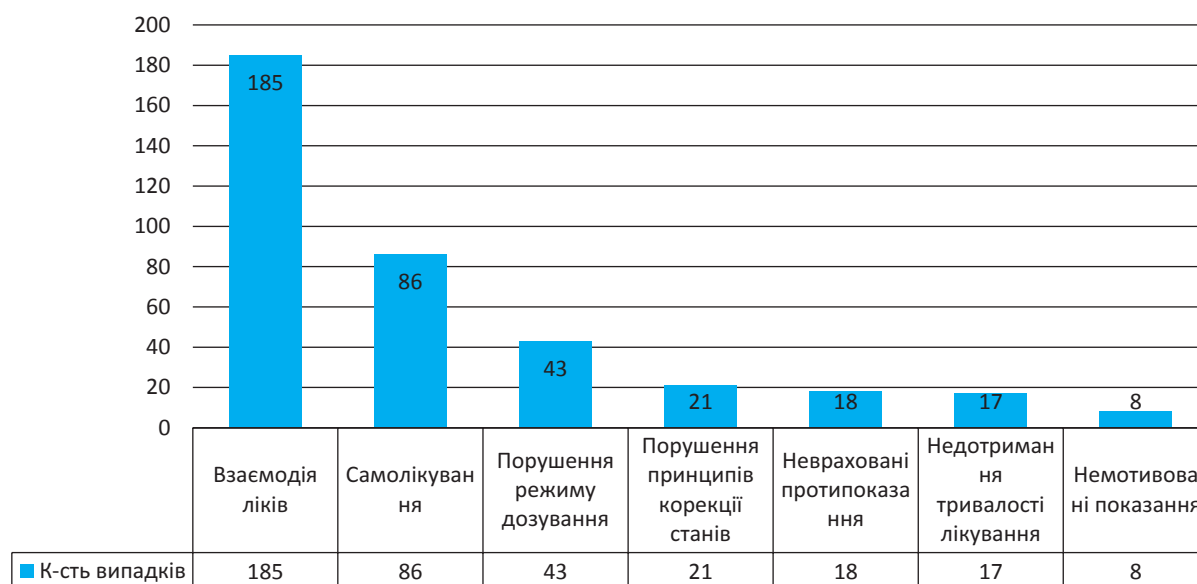


Рис. 4. Частота причин виникнення ПД ЛЗ.

Досить часто ПД ЛЗ призводить до вираженої інтоксикації та формування клінічної картини важче основного захворювання.

#### Клінічний випадок 2

Хвора С., 40 р. госпіталізована у відділення хірургічного лікування туберкульозу та неспецифічних захворювань легень, ускладнених гнійно-септичними інфекціями ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» з діагнозом «Позаматковий ендометріоз. Легеневі кровохаркання». Хворий на фоні нормального самопочуття в плановому порядку проведено VATC-резекцію в/ч лівої легені. В післяопераційному періоді призначено моксифлоксацин 400мг/добу та цефтазидим по 1гр 3р/добу, згідно чутливості флори, що найчастіше висівається у відділенні. На 5-ту добу з'явилися ознаки діареї, які були розцінені, як ААД та відповідно призначено лікування. Проте стан пацієнтки погіршився: з'явилися ознаки динамічної непрохідності. За рекомендаціями абдомінального хірурга проведені ряд гіпертонічних клізм. Стан дещо покращився, але через добу різко погіршився: стілець більше 30 р/добу, різкий біль в животі, виражена слабкість, з'явилися набряки кінцівок, двобічний плеврит, асцит, лейкоцитоз, гіпопротеїнемія, гіпоелектролітемія. За результатами повторної консультації абдомінального хірурга встановлен діагноз псевдомембранозного коліту. Терапевтична тактика була кардинально змінена. Через 1 місяць хвора в задовільному стані була виписана. Витрати на лікування ПД ЛЗ в даному випадку значно перевищили витрати на хірургічне втручання. Можливо даного ускладнення можна було б уникнути, адже в анамнезі на призначення цефалоспоринов у хворої була діарея. На жаль, не всі тяжкі випадки ПД ЛЗ закінчуються відновленням.

#### Клінічний випадок 3

Хворий П., 56 р. госпіталізований у відділення хірургічного лікування туберкульозу та неспецифічних захворювань легень, ускладнених гнійно-септичними інфекціями ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України» з діагнозом «Емпієма правої плевральної порожнини. Нориця кукси правої

головного бронха. Стан після правобічної пульмонектомії 4 місяці тому з приводу злоякісної пухлини». Стан хворого — важкий, виснаження, гектична лихоманка протягом останніх 4-х тижнів. Обстежений на предмет виявлення пролонгації основного захворювання, в тому числі проведена ЕФГДС. З метою санації правої плевральної порожнини пацієнту створена торакастома справа. Враховуючи травматичність оперативного втручання хворому були призначені наркотичні та ненаркотичні анальгетики. Через тиждень стан хворого різко погіршився: живіт — здутий, перистальтика — відсутня, больового синдрому не має, гемодинаміка — нестабільна. Консультація абдомінального хірурга — д-з: перитоніт, внаслідок перфоративної виразки. Проведена лапаротомія з санацією черевної порожнини. Через 1 добу хворий помер. Зі слів родичів, пацієнт декілька разів на добу самостійно тривалий час регулярно без відома медичного персоналу приймав німесулід. Всі випадки ПД нами проаналізовано з метою визначення причин їх виникнення та відображено на рис. 4.

Як показує наше спостереження — основними причинами є взаємодія ЛЗ та самолікування. Уникнути першої причини досить важко, навіть враховуючи всі показання та протипоказання. Наприклад, гепатотоксичність ізоніазиду та рифампіцину окремо не така вже й велика, а їх комбінації призводить до підвищення гепатотоксичності в рази [7]. Крім того, в більшості випадків лікування проводиться комбінацією декількох груп препаратів, які, як правило, направлені на ліквідацію однієї проблеми. Стосовно другої причини, то це відомий факт, який притаманний населенню в усіх країнах світу [11, 12]. Різноманітних причин для існування цього феномену дуже багато, починаючи від особистості хворого та його оточення до соціальних проблем, обумовлених недоброякісною рекламою ЛЗ, тощо. За оцінками експертів ВООЗ, попередити ускладнення ПД ЛЗ можна в 43,3–80 %. Тому кожен лікар, при проведенні медикаментозної терапії повинен [3, 5, 10]:

– формувати шляхи позитивного комплаєнса з пацієнтом;

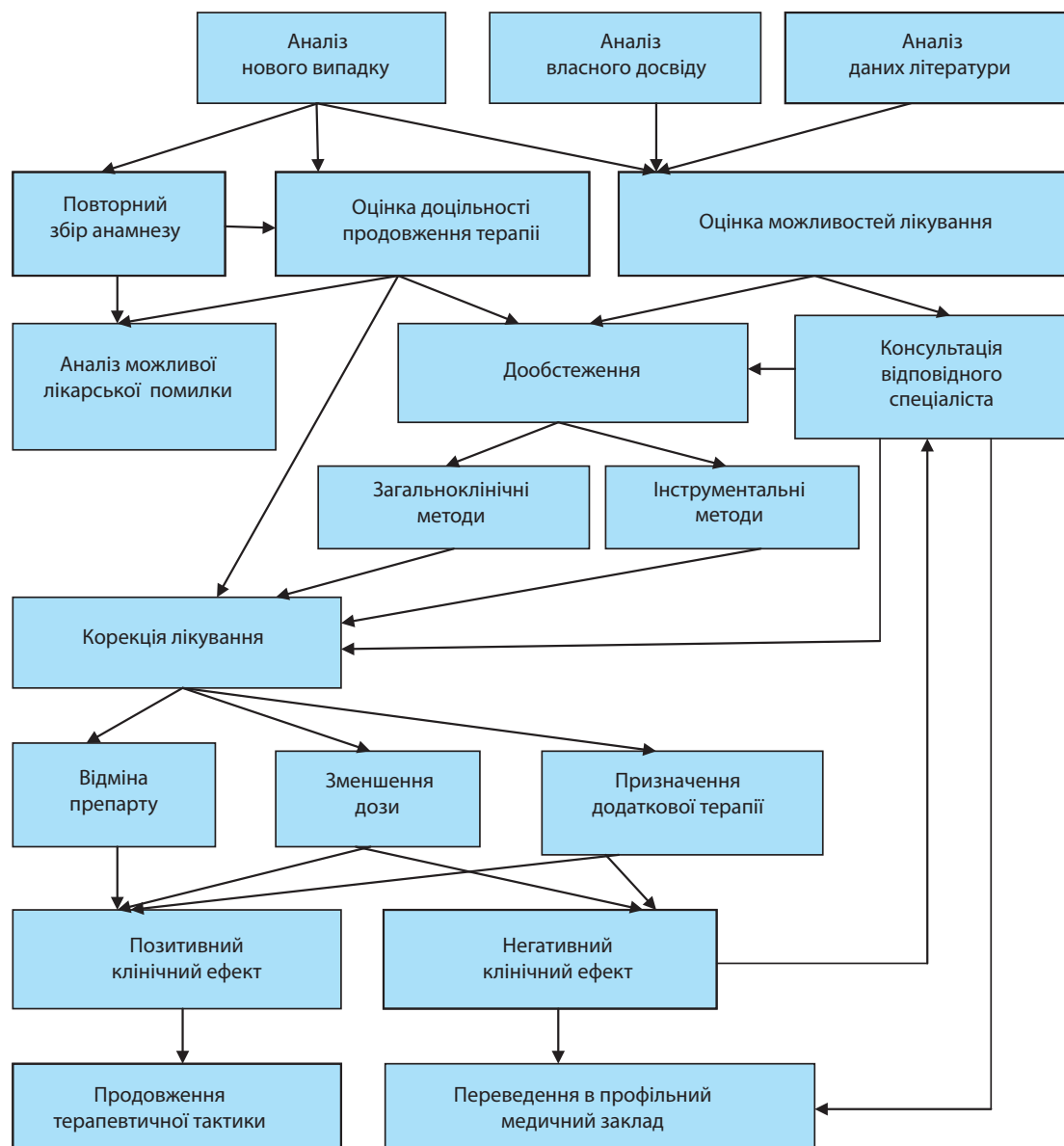


Рис. 5. Схема ведення пацієнта з виявленою ПД ЛЗ.

- не пересичувати схему фармакотерапії великою кількістю препаратів на один прийом;
- надавати перевагу препаратам в одній фармацевтичній формі, кратність прийому не повинна бути більш чотирьох разів на добу;
- запобігати шаблонного підходу при виборі ЛЗ;
- обов'язково враховувати критерій «ефективність/безпе́чність»;
- проводити вибір ЛЗ з урахуванням критерію «ефективність/ціна».
- своєчасно повідомляти про ПД ЛЗ. Так, участь медичних спадівників є громадянським і професійним обов'язком, який в кінцевому результаті може зберегти життя багатьом пацієнтам.

Враховуючи всі фактори та власний досвід ми розробили схему ведення пацієнта з виявленою ПД ЛЗ та представили її на рис. 5.

Схема ведення пацієнта з виявленою побічною дією лікарського засобу

Загальна ефективність подолання ПД ЛЗ в нашому дослідженні становила — 99, 4 % (376 випадків).

Летальність складала 0,6 % (2 спостереження): 0,3 % (1 випадок) — перфоративна виразка шлунка, ускладнена перитонітом, 0,3 % (1 спостереження) — псевдомембранозний коліт. Наостанок маємо сказати, що проблема висвітлення ПД ЛЗ в медичній пресі здебільшого ігнорується. На нашу думку, необхідно створювати на всіх рівнях медичної системи доброзичливу атмосферу експертизи кожного випадку з метою виявлення причин ПД ЛЗ, помилок та розробок методів їх попередження, а не з метою звинувачення. Адже в більшості випадків дана проблема розглядається, як трагедія тільки пацієнта без урахування морального та фізичного стану лікаря. Тому саме боязнь обвинувачення в некомпетентності і можливого покарання ставлять дану проблему в «глухий кут».

#### Висновки

З метою попередження ПД ЛЗ при проведенні фармакотерапії вважаємо за необхідне дотримуватися наступного:

1. ЛЗ слід призначати тільки за показаннями, в оптимальних дозах, і відповідним шляхом введення.
2. Обов'язково з'ясовувати у кожного хворого меди-

каментозний анамнез, а при необхідності проводити спеціальні дослідження для з'ясування можливої підвищеної чутливості до призначеного ЛЗ або його непереносимості.

3. Не застосовувати одночасно декілька ліків з одним механізмом дії, оскільки поліпрагмазія підвищує ризик виникнення побічних ефектів комбінованої медикаментозної терапії.

4. Враховувати стан тканинних «мішеней», з якими взаємодіятимуть ліки, а також зміни функції життєво важливих органів і систем (печінки, нирок, тра-

апарату, системи крові, м'язів), що відіграють основну роль в біотрансформації фармакологічних препаратів. Враховувати особливості дії ліків урізних вікових категоріях.

5. При появі у хворого ПД на ЛЗ слід замінити його іншим препаратом.

6. Проводити роз'яснювальну роботу, спрямовану на боротьбу з неконтрольним застосуванням медикаментів, самолікуванням, пояснювати щоразу кожному пацієнту про необхідність строгого дотримання режиму прийому ЛЗ, а також умов і термінів зберігання ліків.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Безопасность лекарственных средств: неблагоприятные реакции на лекарства (информационный бюллетень) [Электронный ресурс] / ВООЗ. Режим доступа : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/>.
2. Безопасность лекарств: Руководство по фармаконадзору [Текст] / под ред. А. П. Викторова. — К.: Морион, 2007. — 240 с.
3. Давыдов, Ю. В. Причины роста побочных реакций лекарств [Текст] / Ю. В. Давыдов, Е. В. Файзулина // Лечащий врач. — 2012. — № 10. — С. 15–19.
4. Державний реєстр лікарських засобів України» (інформаційний фонд) [Електронний ресурс] / МОЗ України. Режим доступа : <http://www.drلز.com.ua/>.
5. Крайдашенко, О. В. Побічні дії лікарських засобів. Система фармакологічного нагляду в Україні [Текст] / О. В. Крайдашенко, М. П. Красько, О. М. Главацький — З. : ФПО, 2015. — 49с.
6. Ландышев, Ю. С. Лекарственная аллергия [Текст] / Ю. С. Ландышев, В. А. Доровских. — М. : «Нордмедиздат», 2010. — 213 с.
7. Оценка значимости побочных реакций противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза [Текст] / Ю. И. Фещенко [и др.] // Укр. мед. часопис. — 2008. — № 3 (65) — С. 117–125.
8. Пухлик, Б. М. Лекарственная аллергия и побочные эффекты лекарственных средств в аллергологии [Текст] / Б. М. Пухлик, А. П. Викторова, С. В. Зайков. — Л. : «Медицина», 2008. — 158 с.
9. Солошенко, Э. Н. Лекарственная болезнь в проблеме побочного действия лекарственных средств: современное состояние [Текст] / Э. Н. Солошенко // Международный медицинский журнал. — 2012. — №3. — С. 23–31.
10. Adverse drug relations as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients [Text] / M. Pirmochamed [et al.] // B. M. J. — 2004. — Vol. 329. — P. 15–19.
11. Comorbidity and polypharmacy in the elderly [Text] / A. Pilotto [et al.] // G. Gerontol. — 2005. — Vol. 53. — P. 57–62.
12. Williams, D. Drug interactions avoided a useful indicator of good prescribing practice [Text] / D. Williams, A. Kelly, J. Feely // Br. J. Clin. Pharmacol. — 2000. —Vol. 49(4). — P. 369–372.