

Введение

В 1995 году Комитет Экспертов Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по Использованию Основных Лекарственных Средств рекомендовал, чтобы ВОЗ разработала Модельный Формуляр, который бы дополнял Модельный список Основных Лекарственных Средств ВОЗ ('Модельный Список'). Предполагалось, что такой Модельный Формуляр будет полезным прототипом для стран, разрабатывающих свой национальный формуляр. Первая редакция Модельного Формуляра была выпущена в августе 2002 года; этот формуляр базировался на двенадцатом Модельном Списке.

Практика показала, что очень сложно в Модельном Формуляре сохранить названия разделов и систему нумерации такими же, как и Модельном Списке. Основной причиной этого явилось то, что разделы Модельного Списка не всегда соответствуют терапевтическим категориям, что затрудняет включение вводных оценочных замечаний. Поэтому были введены небольшие изменения. В Модельном Формуляре также с относительной щедростью повторяется информация по основным лекарствам в различных терапевтических категориях. Небольшие различия между Модельным Списком и Модельным Формуляром не должно стать большой проблемой для пользователей, которые могут получить доступ к информации либо через оглавление либо через указатель, который включает как название лекарства, так и название заболевания. Модельный Список и Модельный Формуляр доступны в электронном виде на вебсайте Библиотеки Жизненно-важных Лекарств ВОЗ (<http://mednet3.who.int/eml>); поисковая система и связи между Модельным Списком и Модельным Формуляром обеспечивают легкий доступ к соответствующей информации.

Электронная версия Модельного Формуляра также доступна на CD-ROM и предназначена для использования в качестве стартового материала для разработки национальных формуляров или формуляров учреждений. Национальные или учрежденческие формулярные комитеты могут использовать текст Модельного Формуляра для своих нужд, адаптируя текст или удаляя или добавляя статьи на лекарственные средства, приводя формуляр в соответствие со своим списком основных лекарственных средств.

Настоящая редакция Модельного Формуляра полностью совместима с тринадцатым Модельным Списком ВОЗ Жизненно-важных Лекарств и соответствует рекомендациям Комитета Экспертов по Отбору и Использованию Основных (жизненно-важных) Лекарств, утвержденным на его заседании с марта-апреля 2003 года. Список изменений в настоящей редакции приведен в разделе «Изменения в Модельном Списке Основных Лекарств ВОЗ», стр. ???

Настоящая вторая редакция была опять подготовлена в тесном сотрудничестве Департамента Основных Лекарственных Средств и Лекарственной Политики ВОЗ и редакционной команды Британского Национального Формуляра. Комментарии и предложения по исправлению будут с благодарностью приняты по адресу:

The Editor (WMF)

BNF

Royal Pharmaceutical Society of Great Britain

1 Lambeth High Street,

London SE1 7JN

United Kingdom

E-mail: modelformulary@who.int

Изменения в Модельном Списке Основных Лекарств ВОЗ

Изменения, внесенные в 12-й Модельный Список (2002 года) для создания 13-го Модельного Списка (2003 года), приведены ниже.

Добавлены

Лекарственные средства, добавленные в 13-й Модельный Список (пересмотрен в апреле 2003 года)

Азитромицин, 250, 500 мг капсулы и суспензия 200 мг/5 мл
Амодахин, таблетки, 153 мг или 200 мг (основание)
Левоноргестрел, 1.5 мг единая таблетка (новая лекарственная форма)
Ранитидин вместо циметидина
Эналаприл вместо каптоприла

Исключены

Лекарственные средства, исключенные из 13-го Модельного Списка (пересмотрен в апреле 2003 года)

Декстрометорфан
Десмопрессин
Железа декстран, инъекции
Ипекакуана, сироп
Каптоприл заменен на эналаприл
Ноноксинол и спермициды
Петидин
Празозин
Резерпин
Триметоприм, инъекции
Флудрокортизон
Фолиевая кислота, инъекции
Хлоралгидрат
Циклофосфамид из раздела 2.4 (вследствие неблагоприятного соотношения польза/риск)
Циметидин заменен на ранитидин
Этинилэстрадиол + левоноргестрел, таблетки 50 микрограмм + 250 микрограмм (4 шт в упаковке)

Обратите внимание: следующие 2 средства были исключены из 13-ой редакции Модельного Списка, однако в последующем они были вновь введены в Список

Гидралазин
Клоксациллин (диклоксациллин является допустимым заменителем, когда клоксациллин не доступен)

Прямоугольные символы убраны

Лекарственные средства, более не выделенные в качестве представителей своего фармакологического класса в 13-ом Модельном Списке (пересмотрен в апреле 2003 года)

DL-метионин
Азатиоприн
Амилорид
Амоксициллин
Амоксициллин/клавулановая кислота
Верапамил
Глибенкламид
Дексаметазон
Дилоксанид
Доксициклин
Доксорубицин
Ибупрофен
Кломифен
Кодеин
Маннитол

Морфин
Натрия нитропруссид
Неостигмин
Прометазин
Противостолбнячный иммуноглобулин
Ретинол
Сульфадиазин
Сульфадоксин/пириметамин
Сульфаметоксазол/триметоприм
Уголь, активированный
Хинин
Хлорамфеникол
Хлорохин
Циклосерин
Циклоспорин
Эпинефрин (Адреналин)
Этионамид

Перемещены из основного в дополнительный список

Лекарственные средства, перемещенные из основного в дополнительный (вспомогательный) список, в 13-м Модельном Списке (пересмотрен в апреле 2003 года)

Азатиоприн
Аминофиллин
Амфотерицин В
Гидрокортизон, ректальные формы
Диэтилкарбамазин
Допамин
Интраперитонеальные растворы для диализа
Кломифен
Метотрексат
Пеницилламин (раздел 2.4)
Пентамидин
Пиридостигмин
Сульфадиазин
Сульфасалазин (раздел 2.4)
Этосуксимид

Перемещены из дополнительного в основной список

Лекарственные средства, перемещенные из дополнительного (вспомогательного) в основной список в 13-м Модельном Списке (пересмотрен в апреле 2003 года)

Амоксициллин/клавулановая кислота
Левоноргестрел
Маннитол
Норэтистерон энантат
Хлорамфеникол, масляный раствор
Эпинефрин (адреналин), инъекции
Изменения состава

Состав лекарственного препарата изменен в 13-м Модельном Списке (пересмотрен в апреле 2003 года)

Пероральные соли для регидратации (сейчас 75 мЭкв/литр натрия (натрия хлорид 2.6 г/литр) и 75 ммоль/литр (13.5 г/литр) глюкозы)

Изменения дозировки

Дозировка изменена в 13-м Модельном Списке (пересмотрен в апреле 2003 года)

Стрептокиназа (сейчас порошок для инъекций 1.5 миллиона единиц во флаконе)

Общие советы назначающим лекарственные средства

Рациональный подход к лечению

Различия в зависимости доза - ответ

Приверженность (комплаентность) к лечению лекарственными средствами

Побочные эффекты и взаимодействия

Выписывание рецепта

Образец рецепта

Рациональный подход к лечению

Лекарственные средства следует назначать только тогда, когда они необходимы, и во всех случаях следует оценивать пользу от введения лекарства относительно сопряженных с этим рисков. Плохие привычки в назначении лекарств ведут к неэффективному и небезопасному лечению, обострению заболевания или его затягиванию, причиняя страдания и вред пациенту и увеличивая затраты. Руководство по Правильному Назначению Лекарств, (Женева: ВОЗ, 1994), вооружает студентов важными орудиями (сведениями) в овладении навыками рационального назначения лекарств.

Следующие ступени напомнят назначающим лекарства о рациональном подходе к терапии.

Определить проблему пациента

Определение правильного диагноза основано на интегрировании различной информации: жалобы, как их описывает пациент, детальный анамнез, данные физикального обследования, лабораторных анализов, лучевых и других методов исследования. Для рационального назначения лекарственных средств всегда полезно помнить, что болезнь - это эволюционный процесс.

Сформулировать терапевтическую задачу

Врачу следует четко определить свои терапевтические задачи на основании патофизиологии клинической ситуации. Очень часто врачам приходится выбирать более одной терапевтической задачи для каждого пациента.

Выбрать терапевтическую стратегию

Следует согласовать выбранную стратегию лечения с пациентом. Выбранное лечение может быть нефармакологическим и/или фармакологическим; при этом следует принимать во внимание общую стоимость всех терапевтических вариантов.

(а) Нефармакологическое лечение

Очень важно помнить, что пациент не всегда нуждается в лекарстве для лечения своего состояния. Очень часто проблемы здоровья можно решить изменением образа жизни или диеты, использованием физиотерапии или упражнений, обеспечением адекватной психологической поддержки и другими нефармакологическими методами лечения. Эти методы важны так же, как и назначение лекарств, при их применении больной также должен получить письменные инструкции, ему должны быть даны объяснения и должен быть организован мониторинг.

(б) Фармакологическое лечение

Выбор правильной группы лекарственных средств

Двумя фундаментальными принципами рациональной фармакотерапии являются знание патофизиологии клинической ситуации каждого пациента и фармакодинамики выбранной группы лекарственных средств.

Выбор конкретного лекарственного средства из группы

Процесс выбора должен оценивать в комплексе информацию о пользе/риске/стоимости. Эта ступень базируется на свидетельствах о максимальной клинической пользе лекарственного средства при данном показании (эффективность) при минимальных побочных эффектах (безопасность).

Необходимо помнить, что каждое лекарственное средство имеет побочные эффекты, и считается, что до 10% госпитализаций в индустриальных странах вызваны побочными

эффектами. Не все проблемы, вызванные применением лекарств, можно предотвратить, но большинство из них вызвано неправильным выбором лекарства. При сравнении стоимости лекарственных средств необходимо рассматривать стоимость всего курса лечения, а не только единицы (упаковки) лекарства.

Проверка приемлемости выбранного лекарственного лечения для каждого пациента.

Назначающий лекарственное средство должен проверить являются ли выбранная активная субстанция, ее лекарственная форма, стандартный режим дозирования и стандартная длительность лечения подходящими для конкретного пациента. Лекарственное лечение следует индивидуализировать в соответствии с нуждами каждого пациента.

Выписывание рецепта

Рецепт обеспечивает связь между назначающим лекарство, провизором или фармацевтом (или отпускающим лекарственное средство) и пациентом, поэтому он очень важен для успешного ведения пациента. Этот пункт представлен более детально в следующем разделе.

Информация, инструкции и предупреждения

Эта ступень важна для обеспечения приверженности пациента и детально представлена в следующем разделе.

Мониторинг лечения

Оценка процесса и исхода лечения позволяет прекратить его (если проблема пациента решена) или пересмотреть его при необходимости. Эта ступень поднимает важный вопрос об информации об эффектах лекарств, внося вклад в накопление знаний (информации) в системе фармаконадзора, необходимой для внедрения рационального использования лекарств.

Различия в зависимости доза - ответ

Успех лекарственной терапии зависит не только от правильного выбора лекарственного средства, но и от правильного определения режима дозирования. К сожалению, часто лекарственное лечение оказывается безуспешным потому, что либо доза слишком мала, либо при слишком большой дозе развиваются побочные эффекты. Это происходит потому, что большинство учебников, преподавателей и других источников информации по лекарственным средствам продолжают рекомендовать стандартные дозы.

Концепция стандартной или «средней» дозы взрослого для каждого лекарства глубоко укоренилась в сознании большинства назначающих лекарственные средства. После первоначальных исследований по 'ранжированию доз' новых лекарств производители рекомендуют дозу, которая вызывает желаемый эффект у большинства лиц. Эти исследования как правило проводятся на здоровых молодых мужчинах-добровольцах (часто кавказцах), а не на пациентах, являющихся пожилыми мужчинами и женщинами с различными заболеваниями, различного этнического происхождения, проживающих в различных условиях окружающей среды. Использование стандартных доз в маркетинговой литературе предполагает, что стандартные ответы являются правилом, однако на практике существенные различия в ответе на лекарства. Существует много причин этих различий, к ним относятся приверженность к лечению (комплаентность, см. ниже), лекарственная форма, вес и возраст пациента, различия всасывания, распределения, метаболизма и экскреции, различия фармакодинамики, особенности заболевания, факторы окружающей среды и генетические различия.

Лекарственная форма

Лекарственные формы низкого качества могут не распадаться и растворяться. Особенную проблему представляют препараты с кишечнорастворимым покрытием, известны случаи их прохождения через желудочно-кишечный тракт в интактном (неизменном) виде без высвобождения действующего вещества. Некоторые лекарства, такие как дигоксин, фенитоин, характеризуются множеством проблем, связанных с лекарственной формой, и степень их растворения может существенно варьировать не только между препаратами от разных производителей, но и между сериями выпуска у одного производителя. Проблема еще более усугубляется в случае узкого терапевтического/токсического диапазона, так как изменения всасывания могут вызвать неожиданные изменения концентрации в крови лекарственного вещества. Для таких лекарственных средств необходимо проведение регулярного контроля качества.

Масса тела и возраст

Несмотря на то, что концепция изменения доз в зависимости от массы тела или возраста ребенка является традиционной, предполагается, что дозы для взрослых одинаковы независимо от размера или формы. Массы тела взрослых могут различаться в два-три раза, при этом большие массы жировой ткани могут накапливать избыток высоко жирорастворимых лекарственных веществ по сравнению с поджарыми (худощавыми) пациентами той же массы тела.

Также важны возрастные изменения. Подростки могут окислять некоторые лекарства относительно более быстро, чем взрослые, в то время как у пожилых может быть снижена почечная функция, и элиминация некоторых лекарств может происходить медленнее.

РАСЧЕТ ДОЗЫ У ДЕТЕЙ

Детские дозы могут быть рассчитаны, исходя из взрослой дозы с учетом либо возраста, либо массы тела, либо площади поверхности тела, либо комбинации этих факторов. Наиболее достоверными являются методы, основанные на учете площади поверхности тела; эти методы используются для расчета дозы высоко токсичных веществ.

Масса тела может быть использована для расчета доз, выраженных в мг/кг. Маленьким детям могут требоваться более высокие дозы на килограмм чем взрослым вследствие их пропорционально более высокой метаболической способности. Другие проблемы также должны быть учтены. Например, расчет по массе тела у полных детей может привести к назначению гораздо больших доз, чем это необходимо; в этих случаях доза должна быть рассчитана, исходя из идеального веса, определенного по росту и возрасту.

Расчет площади поверхности тела является более точным для расчета педиатрической дозы, чем масса тела, поскольку многие физиологические параметры лучше коррелируют с площадью поверхности тела. Средняя площадь поверхности тела у человека массой 70 кг составляет примерно 1.8 м². Таким образом, для расчета дозы для ребенка можно использовать следующую формулу:

$$\text{Примерная доза для пациента} = \frac{\text{площадь поверхности тела ребенка (м}^2\text{)} \times \text{взрослая доза}}{1.8}$$

Номограммы доступны для более точного определения площади поверхности тела, исходя из роста и веса ребенка.

Когда информация о дозе для детей отсутствует, назначающие лекарственные средства должны посоветоваться со специалистом до назначения лекарства ребенку.

Физиологические и фармакокинетические различия

Скорость всасывания лекарств может существенно различаться у разных лиц и у одного и того же лица в разное время при разных физиологических состояниях. Лекарства, принятые внутрь после еды, доставляются в тонкую кишку значительно медленнее, чем при приеме натощак, что приводит к созданию меньших концентраций лекарственного вещества в крови. Опорожнение желудка замедляется и при беременности; кроме того, некоторые лекарства могут ускорять или замедлять опорожнение желудка и тем самым изменять всасывание других лекарств.

Распределение лекарств

Распределение лекарств в организме существенно варьирует: жирорастворимые лекарственные вещества накапливаются в жировой ткани, водорастворимые распределяются главным образом во внеклеточном пространстве, лекарственные вещества с кислотными свойствами в высокой степени связываются с альбумином плазмы, лекарственные вещества с основными свойствами связываются с мышечными клетками. Соответственно, изменения уровня альбумина плазмы, содержания жира или мышечной массы – все эти изменения могут определять вариабельность доз. При использовании лекарств, в высокой степени связывающихся с альбумином, таких как варфарин, малое изменение концентрации альбумина может привести к серьезным изменениями концентрации свободного (не связанного) лекарственного вещества и драматическому изменению его эффекта.

Метаболизм и экскреция лекарств

Скорость метаболизма лекарств определяется генетическими факторами и факторами окружающей среды. Ацетилирование лекарств характеризуется генетическим полиморфизмом, в соответствии с которым можно четко выделить быстрых и медленных ацетилаторов. Окисление лекарств, однако, является полигенным, и хотя малая часть населения может быть определена как "медленные окислители некоторых лекарств", для большинства лекарств и для большинства людей в совокупности характерно нормальное распределение по способности биотрансформации лекарств, а различия в существенной степени определяются факторами окружающей среды.

Многие лекарства элиминируются через почки, не подвергаясь метаболизму. Заболевания почек или токсическое действие других лекарств на почки могут, соответственно, замедлить экскрецию некоторых лекарств.

Фармакодинамические различия

Существуют существенные различия рецепторных ответов на некоторые лекарства, особенно со стороны центральной нервной системы, например, болевой или седативный эффект. Некоторые из этих различий генетически обусловлены, некоторые связаны с развитием толерантности, некоторые – с лекарственным взаимодействием, некоторые – с развитием пристрастия (лекарственной зависимости), например, при приеме морфина или алкоголя.

Различия, определяемые заболеванием

Заболевания печени, и почек могут существенно изменять ответ на лекарства, главным образом за счет влияния на метаболизм и элиминацию соответственно (повышая токсичность), но также и за счет влияния на уровень альбумина плазмы (увеличение концентрации свободного лекарственного вещества также повышает токсичность).

При сердечной недостаточности также может нарушаться метаболизм лекарств, имеющих высокий печеночный клиренс (например, лидокаин, пропранолол). Заболевания легких и гипотиреоз могут нарушить окисление лекарств.

Различия, определяемые факторами окружающей среды

Многие лекарственные средства и токсины окружающей среды могут индуцировать микросомальную ферментную систему окисления в печени или цитохром P450-зависимые оксигеназы, что приводит к более быстрому метаболизму и элиминации лекарств, и в итоге к неэффективности лечения. Вещества, загрязняющие окружающую среду (окружающей среды), анестетики (ингаляционные средства для наркоза) и другие вещества, такие как пестициды, также могут индуцировать метаболизм. Диета и состояние питания также изменяют фармакокинетику лекарств. Например, у младенцев с пониженным питанием и у пожилых, находящихся на недостаточном питании, скорость окисления лекарств снижена, в то время как диета с высоким содержанием белка, пища, приготовленная на углях и определенные пищевые продукты могут выступать как индукторы ферментов, участвующих в метаболизме лекарств. Хроническое употребление алкоголя индуцирует окисление других лекарств, но в присутствии высоких концентраций алкоголя, метаболизм лекарств может подавляться.

Приверженность (комплаентность) к лекарственному лечению

Часто полагают, что если выбрано соответствующее лекарственное средство, правильно выписан рецепт и лекарство правильно отпущено, то пациенты будут принимать его правильно и лечение будет успешным. К сожалению, очень часто этого не происходит, врачи не уделяют достаточного внимания одной из наиболее важных причин неудач лекарственной терапии – плохой приверженности (комплаентности) пациентов к лечению.

Иногда существуют действительные причины плохой приверженности – лекарство может плохо переноситься, может вызывать очевидные побочные эффекты или может назначаться в токсических дозах. Невозможность быть приверженным к такой терапии была описана как ‘интеллигентная некомплаентность’. Неправильное назначение лекарств или ошибки при их отпуске также могут создать проблему, которую пациенты не имеют возможности ни понять, ни поставить под сомнение. Даже при правильном назначении лекарств неудача в соблюдении приверженности к лечению встречается часто. Причинные факторы могут быть связаны с пациентом, с заболеванием, с врачом, с назначением и рецептом (с лекарственным средством), с фармацевтом или с системой здравоохранения и в большинстве случаев их можно избежать.

Низко-затратные стратегии для повышения приверженности повышают эффективность медицинского вмешательства и снижают стоимость. Такие стратегии следует индивидуально подбирать конкретному пациенту.

Работники здравоохранения должны быть знакомы с методами повышения приверженности к лечению, и они должны использовать системы для оценки приверженности и определения того, что на это влияет.

Причины со стороны пациента

В целом женщины более привержены к лечению, чем мужчины, молодые и очень пожилые пациенты – менее привержены, одинокие лица менее привержены к лечению, чем живущие в супружестве или с партнерами. Было показано, что специальные образовательные мероприятия улучшают приверженность. Проблемы со стороны пациента, такие как неграмотность, плохое зрение или отношение, определяемое культурой (например, предпочтение традиционной или альтернативной медицины, подозрительное отношение к современной медицине) могут быть очень важны среди некоторых лиц и в некоторых сообществах; тоже самое с экономическими факторами. Подобные проблемы и отношение необходимо обсудить и учитывать.

Причины со стороны заболевания

При состояниях с известным плохим прогнозом (например, рак) или состояниях, сопровождаемых болью (например, ревматоидный артрит) наблюдается лучшая приверженность, чем при бессимптомных ‘воспринимаемых доброкачественными’ состояниях, таких как гипертензия. Врачи должны учитывать, что в большинстве случаев менее половины пациентов, которым впервые начата антигипертензивная терапия, продолжают принимать лекарства через год. Аналогично, хорошо известна неудовлетворительная приверженность больных к лечению при эпилепсии с редким возникновением приступов.

Причины со стороны врача

Врачи могут вызывать плохую приверженность пациентов к лечению многообразно: неудачей вызвать уверенность у пациента в успехе предлагаемого лечения, давая слишком скудные объяснения или не давая их совсем, бездумным назначением слишком большого числа лекарственных средств, ошибками в назначениях лекарства или неправильным отношением к пациенту в целом.

Взаимодействие врач – больной

Имеются убедительные свидетельства того, что критически важно достичь согласия в этом взаимодействии. ‘Удовлетворение от визита к врачу’ является лучшим предвестником хорошей приверженности. Пациенты часто хорошо информированы и рассчитывают на участие в собственном лечении. Если они сомневаются или неудовлетворены, они могут обратиться к альтернативным вариантам, включая ‘дополнительную медицину’. Нет сомнения в том, что лекарство, условно именуемое ‘врач’, имеет мощное влияние на поддержание уверенности пациента и, возможно, прямое влияние на выздоровление.

Причины со стороны назначения лекарственного средства и выписывания рецепта

Многие аспекты назначения и выписывания рецепта могут приводить к некомплаентности (отсутствию приверженности). Рецепт может быть нечитаемым (написан неразборчиво) или не точным; он может быть утерян; он может быть не выписан для повторного использования при лечении хронических заболеваний. Кроме того, лекарственное назначение может быть слишком сложным; было показано, что чем больше наименований лекарств назначено, тем хуже приверженность. Увеличение числа приемов лекарства более двух раз в день также снижает приверженность к лечению. Неудивительно, что такие побочные эффекты, как сонливость, импотенция или тошнота снижают приверженность, хотя пациенты могут и не признавать наличие таких проблем.

Причины со стороны фармацевта (провизора)

Манеры фармацевта (провизора) и его (ее) профессионализм, так же как и таковые врача, могут оказывать положительное влияние, способствуя приверженности, или негативное – вызывая беспокойство или подозрения пациента. Это было показано особенно в отношении генерических препаратов, при переводе на них с лекарств под фирменными наименованиями. Информация и советы фармацевта могут быть ценными факторами, способствующими приверженности, при условии их совпадения с советами врача.

Факторы со стороны системы здравоохранения

Система здравоохранения может быть самым серьезным препятствием приверженности. Длинные очереди, невнимательный персонал, некомфортабельная обстановка, недостаточные запасы лекарств и так далее – часто встречаются в развивающихся странах и имеют наибольшее влияние на приверженность. Важным фактором является удаленность клиники от пациента и возможность добраться. Ряд исследований подтвердили очевидное: пациенты, проживающие наиболее удаленно от клиники, наименее привержены к длительному лечению.

Рекомендации

- Проверьте рецепт и убедитесь, что он правильный.
- Потратьте время, чтобы объяснить пациенту проблему с его здоровьем и необходимость приема лекарства.
- Установите добрые отношения с пациентом.
- Изучите проблемы, имеющиеся у пациента с лекарственным назначением, например, трудности с прочтением надписей или получение рецепта.
- Убеждайте пациентов приносить свои лекарства с собой на прием так, чтобы можно было посчитать таблетки для оценки приверженности к лечению.
- Убеждайте пациентов выучить названия своих лекарств и пересматривайте назначения и их режимы с пациентами. Пишите пояснения для пациентов.
- Сохраняйте режимы лечения простыми.
- Взаимодействуйте с другими профессионалами здравоохранения, чтобы создать командное взаимодействие и сотрудничество для помощи и консультирования пациента.
- Вовлеките в процесс лечения партнера или другого члена семьи.
- Слушайте пациента.

Побочные эффекты и взаимодействия

Побочные лекарственные реакции

Побочная лекарственная реакция (ПЛР) может быть определена как ‘любая непреднамеренная вредная ответная реакция на лекарство, развивающаяся при использовании обычных доз, применяемых для профилактики, диагностики или лечения...’. Следовательно, ПЛР – нежелательные эффекты лекарств, включая реакции идиосинкразии, развивающиеся при их правильном использовании. Их следует отличать от случайных или умышленных передозировок, неправильного введения лекарств (см. раздел 4 – лечение отравлений).

ПЛР могут быть напрямую связаны со свойствами применяемого лекарства – так называемые реакции типа ‘А’. Пример – гипогликемия, вызванная антидиабетическими средствами. ПЛР могут быть не связаны с известными фармакологическими свойствами лекарственных средств – реакции типа ‘В’, включающие аллергические реакции, например, анафилаксия при применении **пенициллинов**.

Талидомид явил собой первую признанную трагедию здравоохранения, связанную с введением в практику нового лекарственного средства. В настоящее время признано, что клинические испытания, какими бы тщательными они ни были, не могут гарантировать выявление всех побочных эффектов, которые лекарство может вызывать. Поэтому работникам здравоохранения следует регистрировать и сообщать в национальные центры фармаконадзора о любых неожиданных побочных эффектах при применении любого лекарственного средства для скорейшего признания имеющихся серьезных проблем. Например, были получены сведения о том, что в одной из стран была установлена связь между применением **тиоацетазона** и развитием синдрома Стивенса-Джонсона при его применении у пациентов с ВИЧ-инфекцией, что привело к изъятию из обращения тиацетазона в этой стране.

Основные факторы, предрасполагающие к развитию побочных эффектов

Хорошо известно, что разные пациенты часто по-разному отвечают на одинаковые режимы лечения. Например, в группе из 2422 пациентов, принимавших комбинации лекарственных средств, известные своим взаимодействием, только у 7 пациентов (0.3%) проявились клинические признаки взаимодействия. Таким образом, в дополнение к фармакологическим свойствам лекарственного средства, существуют характерные особенности пациентов, которые предрасполагают к развитию ПЛР.

ВОЗРАСТ. Самые пожилые и очень молодые люди более предрасположены к ПЛР. Лекарственными средствами, которые наиболее часто вызывают проблемы у пожилых, являются снотворные, диуретики, нестероидные противовоспалительные средства, антигипертензивные, психотропные средства и дигоксин.

Все дети и особенно новорожденные отличаются от взрослых реакциями на лекарства. Некоторые лекарственные средства вызывают проблемы у новорожденных (например, **морфин**), но в целом хорошо переносятся детьми. Другие лекарства (например, **вальпроевая кислота**) связаны с повышенным риском развития ПЛР у детей всех возрастов. К другим проблемным лекарствам у детей относятся **хлорамфеникол** (серый синдром новорожденного), **антиаритмики** (усугубление аритмий), **ацетилсалициловая кислота** (синдром Рейе).

СОПУТСТВУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. Если помимо основного состояния, которое является причиной лекарственного лечения, пациент страдает и другими заболеваниями, таким как, поражение почек, печени или заболевания сердца, возможно, необходимо будет предпринимать специальные меры предосторожности для предотвращения ПЛР. Также следует помнить, что наряду с перечисленными факторами, генетические особенности пациента могут предрасполагать к развитию ПЛР.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ. Взаимодействия (см. также Приложение 1) могут развиваться между лекарственными средствами, конкурирующими за один и тот же рецептор или действующими на одну и ту же физиологическую систему. Они также могут развиваться не напрямую, например, когда лекарственно-индуцированное заболевание или изменение водного или электролитного баланса, обусловленные одним лекарством, вызывают изменения ответа на другое лекарственное средство.

Взаимодействия могут развиваться, когда одно лекарственное средство изменяет всасывание, распределение или элиминацию другого средства таким образом, что количество этого лекарства, достигающее мишени действия, увеличивается или уменьшается.

Лекарственные взаимодействия – наиболее частая причина развития побочных эффектов. При введении пациенту двух лекарственных средств они могут либо действовать независимо друг от друга либо взаимодействовать друг с другом. Взаимодействия могут увеличивать или уменьшать эффекты лекарств и могут вызывать неожиданные проявления токсического действия. По мере появления новых более мощных лекарственных средств число серьезных лекарственных взаимодействий возрастает. Следует помнить, что во взаимодействиях, влияющих на эффекты лекарства, могут принимать участие лекарственные средства безрецептурного отпуска, химические агенты немедицинского назначения и продукты, используемые в обществе, такие как **алкоголь, марихуана, табак и традиционные лечебные средства**, так же как и определенные виды пищи, например грейпфрутовый сок. Физиологические изменения у индивидуальных пациентов, связанные с такими факторами, как возраст и пол, могут определять предрасположенность к ПЛР, развивающимся в результате лекарственных взаимодействий.

В нижеприведенной таблице перечислены лекарственные средства, относящиеся к определенной изоформе цитохрома P450. Лекарственное средство включено в соответствующую колонку на основании опубликованных свидетельств его метаболизма конкретным изоферментом, хотя бы частично. Изменения скорости метаболических реакций, катализируемых этим изоферментом, с большой вероятностью повлияют на фармакокинетику этого лекарственного средства.

Таблица. Цитохром P450-зависимые лекарственные взаимодействия

Субстраты						
CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4,5,7
Теofilлин	Эвафиренз Циклофос- фамид	Амитрип- тилин Кломи- прамин Циклофос- фамид Диазепам Фенобар- битал Фенитоин	Ибупрофен Фенитоин Сульфа- метоксазол Тамокси- фен Варфарин	Амитрип- тилин Кломи- прамин Кодеин Галопе- ридол Тамокси- фен Тимолол	Алкоголь Параце- тамол	Хлорфен- амин Циклоспо- рин Диазепам Эритроми- цин Галопери- дол Индина- вир Нифеди- пин Хинидин Хинин Ритонавир Саквина-

						вир Тамокси- фен Верапа- мил Винкри- стин
Ингибиторы						
CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4,5,7
Ципро- флоксацин			Изониазид	Хлорфен- амин Кломипра- мин Галопери- дол Хинидин Ритонавир		Эритроми- цин Грейпфру- товый сок Индинавир Нелфина- вир Ритонавир Саквинавир Верапамил
Индукторы						
CYP1A2	CYP2B6	CYP2C19	CYP2C9	CYP2D6	CYP2E1	CYP3A4,5,7
Табак	Фенобар- битал Рифампи- цин		Рифампи- цин		Алкоголь Изониа-зид	Карбама- зепин Фенобар- битал Фенитоин Рифампи- цин

Несовместимость между лекарственными средствами и жидкостями для внутривенного введения

Нельзя добавлять лекарственные средства к крови и ее препаратам, растворам аминокислот или жировым эмульсиям. Ряд лекарственных средств при добавлении к жидкостям для внутривенного введения могут быть инактивированы изменением pH, выпадением в осадок или за счет вступления в химическую реакцию. **Бензилпенициллин** и **ампициллин** теряют активность через 6-8 часов после добавления к растворам декстрозы (глюкозы) в связи с кислотностью этих растворов. Некоторые лекарства адсорбируются на стенках пластиковых контейнеров и трубок, например, **диазепам** и **инсулин**. **Аминогликозиды** несовместимы с **пенициллинами** и **гепарином**. **Гидрокортизон** несовместим с **гепарином**, **тетрациклином** и **хлорамфениколом**.

Побочные эффекты, вызываемые традиционными средствами

У пациентов, которые принимали или принимают традиционные растительные средства, могут развиваться ПЛР. Далеко не всегда можно легко идентифицировать растение или его компонент, вызвавший ПЛР. Следует обращаться к специальной информации по лекарственным средствам и токсикологии и/или к другой соответствующей литературе.

Влияние пищи на всасывание лекарств

Пища замедляет опорожнение желудка и снижает скорость всасывания многих лекарственных средств, общее количество всосавшегося лекарства может быть уменьшено или нет. Однако, некоторые лекарства предпочтительно принимать с пищей, либо для повышения биодоступности, либо для уменьшения раздражающего действия на желудок.

Выписывание рецепта

Рецепт – это инструкция назначающего лекарственное средство лицу, его отпускающему. Назначающий лекарство – не всегда врач, им может быть работник парамедицинской службы, помощник врача, акушерка или медицинская сестра. Отпускающий лекарственное средство – не всегда фармацевт (провизор), им может быть аптечный лаборант, помощник или медицинская сестра. В каждой стране существуют свои стандарты минимальной информации, которая должна содержаться в рецепте, и собственное законодательство, определяющее какие лекарственные средства подлежат рецептурному отпуску и кому разрешено выписывать рецепты. Во многих странах существует отдельные правила по выписыванию контролируемых лекарственных средств, таких как опиоидные анальгетики.

Следующие советы помогут обеспечить правильную интерпретацию рецептов и не оставить сомнений о цели выписывания рецепта. Советы рассчитаны на выписывание рецептов в рамках службы первичной помощи; однако их можно адаптировать для использования в больницах или других специализированных подразделениях.

Форма выписывания рецепта

Самое важное требование - рецепт должен быть ясен. Он должен быть написан разборчивым почерком и указывать точно, что требуется выдать. Предпочтительно использование местного языка.

Следующие детали должны быть указаны в рецепте:

Фамилия назначающего лекарственное средство (выписывающего рецепт) лица, его адрес и номер телефона. Это позволяет или пациенту, или отпускающему лекарство войти в контакт с выписавшим рецепт для получения любого разъяснения или при возникновении проблем с рецептом.

Дата выписывания рецепта. Во многих странах рецепт действителен без временных ограничений, но в некоторых странах фармацевты не отпускают лекарства по рецептам, выписанным 3 – 6 месяцев назад.

Название лекарственного средства, лекарственная форма и доза. Всегда следует использовать Международное Непатентованное Наименование лекарственного средства. Если имеется специфическая причина выписывания специальной торговой марки, можно добавить торговое наименование. Генерическая замена разрешена во многих странах. Лекарственная форма (например, 'таблетка', 'раствор для приема внутрь', 'глазная мазь') также должна быть указана. Доза лекарственного средства должна быть указана в стандартных единицах с использованием сокращений в соответствии Международной Системой единиц (системой СИ). Однако нельзя сокращать слова 'микрограмм', 'нанограмм' и 'единица'. Следует по возможности избегать использования десятичных знаков. При невозможности следует ставить ноль перед десятичной точкой (запятой).

Специальное место для заполнения деталей пациента: фамилия, адрес и возраст.

Инструкции (сигнатура)

Инструкции, указывающие путь введения, дозу и частоту, должны быть ясными и полными; следует избегать использования таких фраз как 'принимать как указано' или 'принимать как раньше'.

Для лекарств, которые должны приниматься 'по потребности' следует указать минимальный интервал дозирования и максимальную суточную дозу в тех случаях, когда это применимо. В таких рецептах следует указывать цель назначения лекарственного средства (например, 'по потребности каждые 6 часов для купирования боли', 'на ночь по потребности для засыпания'). Хорошей практикой является объяснение инструкций пациенту, эти инструкции затем усиливаются маркировкой препарата и, возможно, соответствующими советами отпускающего

лекарства. Может иметь смысл давать письменные разъяснения сложных режимов дозирования на отдельном листе, хотя следует иметь в виду, что пациент может потерять отдельную записку.

Количество препарата, предназначенное для отпуска

Количество препарата, предназначенное для отпуска, должно быть четко указано так, чтобы не могло быть спутано ни с дозой, ни с инструкциями по дозированию.

Альтернативно можно указать длительность курса лечения (например, 'на 5 дней').

Следует по возможности рассчитывать количества для отпуска в соответствии с размерами имеющихся упаковок.

Для жидких препаратов количество следует указывать в миллилитрах (сокращение - 'мл') или литрах (желательно не сокращать).

Наркотические средства и контролируемые субстанции

Выписывание препарата, которым можно злоупотреблять, требует особого внимания и может быть предметом специфических, установленных законом требований. Может потребоваться специальное разрешение для выписывания контролируемых субстанций; в этих случаях может потребоваться указание подчиненности соответствующим управляющим органам на рецепте. В особенности четко должны быть указаны доза, инструкции и количество единиц препарата контролируемой субстанции для отпуска, все количества должны быть обозначены словами и цифрами для предотвращения исправлений. Другие детали, такие как данные пациента и дата должны быть указаны тщательно во избежание исправлений.

Образец рецепта