

УДК 615.015+615.03+615.065-053.2(042.4)

В.В. Березний, І.В. Романкевич

Медикаментозна хвороба у дітей: клінічна лекція

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

Чтобы лечиться в наш век, нужно иметь
хорошее здоровье.
Е.М. Тареев

SOVREMENNAYA PEDIATRIYA.2016.4(76):14-17; doi10.15574/SP.2016.76.14

Широке використання лікарських препаратів спричинило появу такого захворювання, як «медикаментозна хвороба». У статті розглянуто основні клінічні прояви медикаментозної хвороби, патофізіологічні основи її розвитку та вплив різноманітних факторів, таких як взаємодія ліків між собою, з їжею та організмом хворого, особливості дитячого організму, які здатні вплинути на розвиток небажаних реакцій на прийом ліків та спричинити медикаментозну хворобу.

Ключові слова: медикаментозна хвороба, побічна реакція, медикамент.

Стрімкий розвиток фармацевтичної галузі, розробка та впровадження нових ліків, поява великої кількості генеричних препаратів, перенасичення фармацевтичного ринку досягли величезних масштабів протягом останніх десятиліть. У такій ситуації створюються умови для все більшого використання медикаментів пацієнтами. За даними Food and Drug Administration (FDA), у 2008 році близько 80% населення США отримували понад один медичний продукт (ліки за рецептом, ліки, які можна придбати без рецепту, різноманітні добавки), 50% людей старше 60 років приймали понад п'ять медичних продуктів та 30% – рецептурні препарати; ризик розвитку міжмедикаментозної взаємодії спостерігався у 1 з 25 пацієнтів [16]. За даними американських дослідників, більшість дітей молодше 12 років отримує один препарат протягом тижня, близько 15% дітей старше 12 років отримує понад два препарати протягом тижня, як правило, у вигляді вітамінів, рослинних добавок та безрецептурних препаратів, таких як парацетамол та ібупрофен [14]. За даними окремих авторів, щороку в США реєструється близько 9 млн випадків розвитку побічних реакцій [4]. У 2007 р. FDA зареєструвала 118 випадків смерті у дітей внаслідок виникнення побічних реакцій після вживання комбінованих протизастудних медикаментів.

Постає проблема раціональної фармакотерапії людей із проявами небажаних реакцій на препарати, передусім питання взаємодії лікаря і пацієнта та їх ставлення до цих проявів, оскільки небезпечність фармакотерапії часто недооцінюється [11]. Бажання лікаря допомогти хворому шляхом використання сучасних препаратів у великій кількості та в складних схемах призвело до появи важких реакцій з боку організму та розвитку такого специфічного стану, як «медикаментозна хвороба».

Медикаментозна хвороба (МХ) – це сукупність патологічних змін в організмі людини під впливом медикаментозної терапії. Слід зазначити, що єдиного визначення МХ не існує.

Необхідно звернути увагу на те, що близьким до МХ є поняття побічної дії препарату, яке можна описати як небажану дію або ефект лікарського препарату, обумовлену його структурою і властивостями, що не відповідають основному фармакологічному ефекту при використанні у терапевтичних дозах.

При виникненні МХ на перший план виступає відповідь організму на терапію, а при виникненні побічних реакцій – дія препарату.

Розвиток небажаних реакцій після прийому медикаментів, як правило, описується як побічна дія препарату, але розвитком лише побічних ефектів не можна описати розвиток МХ.

Термін «медикаментозна хвороба», або «лікарська хвороба», вперше був використаний російським вченим Ю.А. Аркіним, який описав появу симптомів ртутної інтоксикації у хворих, які використовували сірчисто-ртутну мазь [4].

У 1968 р. А.Н. Кудріним було запропоновано наступну класифікацію ускладнень, пов'язаних із медикаментозною терапією [5]:

- істинно побічні дії лікарських препаратів;
- токсичні ефекти лікарських препаратів (виникають внаслідок передозування, швидкого насичення організму, порушення процесів знешкодження, метаболізму та екскреції);
- ускладнення, пов'язані з раптовою відміною лікарського препарату (виразне посилення симптомів захворювання, з приводу якого проводили лікування, або поява нових);
- індивідуальна непереносимість лікарського препарату (незвична реакція на введення медикаменту в середніх дозах, яка не виявляється в інших людей).

Найчастішою причиною непереносимості ліків є розвиток алергічних реакцій. Окремим видом індивідуальної непереносимості є ідіосинкразія, яка являє собою генетично обумовлені реакції на препарат при першому його прийомі.

Інша класифікація небажаних ефектів після прийому лікарських засобів більш детально розглядає патофізіологічні механізми і дає наступний перелік патологічних реакцій [1]:

- фармакологічна побічна дія;
- токсична побічна дія;
- побічна дія, зумовлена порушенням з боку імунної системи;
- псевдоалергічна реакція;
- канцерогенна дія;
- мутагенна дія;
- тератогенна дія;
- реакція Яриша–Герксгеймера (токсемія внаслідок виділення великої кількості ендотоксину через масивний лізис бактерій) та зміна складу біотопів організму;
- залежність (наркоманія, токсикоманія, толерантність, синдром відміни).

До побічних ефектів дії антибіотиків також можна віднести розвиток суперінфекції.

Класифікація МХ:

I. За тривалістю:

1. *Гострі форми*: анафілактичний шок, бронхіальна астма, гостра гемолітична анемія, набряк Квінке, вазомоторний риніт.

2. *Затяжні форми*: сироваткова хвороба, васкуліт, артрит, кардит, синдром Лаелла, ексфолювативний дерматит.

II. За важкістю перебігу:

1. *Легка форма*, симптоми зникають через три дні після корекції терапії.

2. *Середньої важкості*, симптоми зникають через 4–5 днів, але вимагають тривалого лікування.

3. *Важка форма*, характеризується наявністю загрозливих для життя симптомів.

Діагностика МХ полягає, насамперед, у ретельному аналізі скарг пацієнта та його анамнезу хвороби.

Найчастішими побічними ефектами ліків, які призводять до летального кінця, є кровотеча та ураження нирок [9].

Нижче наведено деякі нозологічні форми, які асоціюються із МХ [1]:

- алергічні реакції: анафілактичний шок, бронхіальна обструкція, кропив'янка та набряк Квінке, алергічний стоматит;
- сироваткова хвороба;
- синдром Лаелла;
- синдром Стівенса—Джонсона;
- поліморфна проста та ексудативна еритема;
- васкуліт та системний капіляротоксикоз;
- токсичний медикаментозний гепатит;
- системний червоний вовчак;
- гематологічні порушення: гемолітична анемія, тромбоцитопенія, агранулоцитоз;
- ендотоксичний шок.

За даними Українського центру по вивченню та реєстрації побічних реакцій на лікарські препарати, близько 70% реакцій припадає на алергічні реакції, 20% — на побічні ефекти [3].

Патологічний вплив ліків при МХ проявляється переважно розвитком токсичної дії або алергічної реакції (за даними окремих дослідників) [4]. У її розвитку велику роль відіграє імунологічна реакція на медикамент [7]. Також важливою є наявність ідіосинкразії (несприйняття) організму людини медикаменту, який вона отримує. Є дані, які свідчать про розвиток синдрому ендогенної інтоксикації при МХ, що проявляється підвищенням у крові рівня середніх молекул [4].

Важливим механізмом виникнення МХ є взаємодія ліків між собою, ліків з їжею та взаємодія ліки-хвороба.

Взаємодію ліків між собою можна описати як синергізм (сумація ефектів), антагонізм (протилежні ефекти); також можливий прискорений або сповільнений метаболізм одного медикаменту під впливом іншого.

Одним із факторів розвитку МД є поліпрагмазія [3]. Високий ризик розвитку поліпрагмазії мають люди з хронічними захворюваннями або поєднанням кількох хронічних захворювань, наприклад хронічна ниркова недостатність та діабет або артеріальна гіпертензія та набута серцева недостатність [9]. Як правило, такі пацієнти отримують велику кількість ліків за двома та більше протоколами лікування, які часто є неузгодженими, а спеціалісти, що займаються лікуванням лише «свого» захворювання, можуть не підозрювати про ризик взаємодії ліків, які він отримує від різних захворювань, між собою та з організмом хворого. Dumbreck та співавт. після аналізу протоколів лікування хворих з цукровим діабе-

том 2 типу та серцевої недостатності в Англії, виявили 133 потенційно небезпечні комбінації медикаментів серед базових препаратів [9]. Частина клінічних рекомендацій та протоколів пропонує кілька стратегій лікування, зокрема вибір препаратів «першої» лінії, які рекомендуються більшості хворих, «друга» лінія призначається окремим групам в окремих ситуаціях, «третья» лінія — лише в специфічних випадках одиничним хворим. Проте існує велика кількість прикладів, коли такого поділу немає [9]. Окрім поліпрагмазії, фактором ризику розвитку МХ, пов'язаних із діяльністю лікаря, може бути використання тривалих курсів лікування, перевищення кратності введення препарату та його дози, а також самолікування [4]. Також поліпрагмазія може спостерігатись у випадках консульгування пацієнта різними спеціалістами, коли кожний з них окремо призначає препарати, які можуть бути аналогами або, навпаки, мати протилежні властивості. Ризик розвитку побічних реакцій зростає при використанні багатокомпонентних медикаментів, які випускаються під брендовими назвами. Прикладом цього може бути використання «гарячих чайів» при лікуванні ГРВІ, що містять парацетамол, аскорбінову кислоту та фенілефрину гідрохлорид, який є симпатоміметиком і використовується як деконгестант. Паралельне використання пацієнтом місцевих судинозвужувальних препаратів у вигляді крапель може викликати розвиток токсичних реакцій у вигляді підвищення АТ, болю голови, аритмій, появи ознак ішемії міокарда, підвищення рівня глюкози та безсоння.

Найчастішими групами препаратів, які використовуються в педіатричній практиці, є парацетамол, препарати заліза, ібупрофен, комбіновані препарати для лікування застудних захворювань, у склад яких входить псевдофедрин, дексометрофан і перше покоління антигістамінних препаратів [14].

Групою дослідників з Бразилії було проведено дослідження з вивчення можливих ризикованих комбінацій ліків у дітей, які перебували на стаціонарному лікуванні, і встановлено 2411 несумісних комбінацій препаратів з 11811 лікарських призначень [15]. Серед найбільш поширених несумісних та небезпечних комбінацій препаратів було виявлено наступні: ванкоміцин і цефепім, ампіцилін і гентаміцин, цефепім та метоклопрамід (табл. 1). Також було встановлено, що біля 17% комбінацій препаратів мали зв'язок на сильному рівні. Так, аміноглікозиди можуть пришвидшувати розпад амінопеніцилінів в організмі, тому рекомендована перерва між їх введенням має становити не менше 1–2 годин, особливо якщо антибіотики вводяться через одну внутрішньовенну систему. Між цефепімом і метоклопрамідом виникає фізична несумісність та їх місцева взаємодія, що може викликати флебіт у місці введення. Небезпечною комбінацією, яка може призвести до важкої респіраторної депресії, є одночасне використання хлоралгідрату, не діазепамових седативних препаратів і бензодіазепінів. Іншою небезпечною комбінацією у 30–50% хворих було поєднання вальпроєвої кислоти і фенобарбіталу.

В іншому дослідженні з вивчення потенційних взаємодій між ліками у дітей та дорослих, які знаходились на стаціонарному лікуванні, Feinstein J. та співавт. встановили, що ризик розвитку медикаментозної взаємодії спостерігався у близько 5% госпіталізованих та найбільш частими проявами такої взаємодії були респіраторна депресія (21%), підвищена кровоточивість (5%), подовження інтервалу QT та пригнічення нервової системи (4%) і гіперкаліємія (3%) [11].

Також слід зазначити, що є проблема нераціональної фармакотерапії у вигляді лікарської помилки. Найчастішою формою лікарської помилки є неправильне дозування препарату.

Таблиця 1

Несумісні комбінації препаратів у дітей, які перебувають на стаціонарному лікуванні (Jacqueline Martinbiancho et al., 2007)

- ванкомицин і цефепім
- ампіцилін і гентаміцин
- цефепім і метоклопрамід
- ампіцилін і метоклопрамід
- фуросемід і метоклопрамід
- хлорид натрію і діазепам
- амікацин і цефтазидим
- цефепім і діазепам
- піперацилін/тазобактам і ванкомицин
- гентаміцин і оксацилін

Таблиця 2

Особливості фармакодинаміки у дітей

- велика кількість екстрацелюлярної рідини
- зниження зв'язуючих властивостей білків крові
- зменшення рівня альбуміну крові
- зменшене співвідношення жирової та м'язової тканини в організмі
- зниження величини клубочкової фільтрації
- висока активність всмоктування через шкіру
- більше співвідношення площі тіла до маси та зросту

Таблиця 3

Фактори ризику розвитку небажаних реакцій при використанні медикаментозних препаратів у дітей

- вік молодше 2 років
- використання препаратів, які викликають седативний ефект
- перебування дитини на денному стаціонарному лікуванні
- комбінація двох і більше медикаментів з однаковими інгредієнтами
- неможливість використання контрольних вимірювальних пристроїв (тонометр, глюкометр, термометр)
- випадкове використання дорослих лікарських форм медикаменту

Прикладом може бути сповільнене перетворення ізоніазиду печінкою у людей з N-ацетилтрансферази.

Особливостями дитячого організму, які впливають на фармакокінетику препарату, є велика кількість екстрацелюлярної рідини, зниження зв'язуючих властивостей білків крові та рівня альбуміну; зменшене співвідношення об'ємів жирової тканини в організмі, зниження величини клубочкової фільтрації, висока активність всмоктування через шкіру, більше співвідношення площі тіла до маси та зросту (табл. 2) [2].

У дітей факторами ризику розвитку МХ є: вік молодше 2 років; використання препаратів, які викликають седативний ефект; перебування дитини на денному стаціонарі; комбінація двох і більше медикаментів з однаковими інгредієнтами; неможливість використання контрольних вимірювальних пристроїв; випадкове використання дорослих лікарських форм медикаменту (табл. 3) [14].

У недалекому майбутньому, можливо, будуть широко впроваджені системи контролю медикаментозного лікування пацієнта, які дозволятимуть лікарю правильно оцінювати особливості організму хворого, можливий ризик розвитку взаємодії медикаментів між собою та з патологічними особливостями захворювання, прототипи яких вже створені у вигляді комп'ютерних програм та працюють в окремих лікарнях. Також можливою перспективою буде призначення лікарських речовин та їх дозування відповідно до генетичних особливостей організму людини. А поки що сучасному лікарю не слід забувати відомий постулат Гіппократа «Не нашкодь!» і пам'ятати про те, що фармакотерапія, особливо використання складних схем та великої кількості препаратів, не завжди є безпечною для організму хворого.

Широко відомим видом взаємодії «ліки-їжа» є вплив грейпфрутового соку на активність цитохрому 3A4, через що не рекомендується вживати цей продукт людям, які приймають ліки, що метаболізуються за участі цього ферменту. Також індукторами цитохрому 3A4 є вживання препаратів на основі звіробою та гранатового соку. Не слід забувати про вплив алкоголю на активність трансформації медикаментів у печінці [12].

Факторами, що можуть сприяти розвитку МХ з боку людини, є швидке досягнення насичення організму препаратом, швидкість перетворення та метаболізму препаратів, функція нирок, печінки та стан кровообігу, вік людини, а також особливостей індивідуального перебігу захворювання та наявність супутньої патології [5]. Так, широко відомим є факт, що активність процесів метилювання, ацетилювання, оксидації та редукції залежить від генетичних особливостей організму. Люди — повільні «ацетилятори» і «метилятори» повільніше метаболізують медикамент і тому потребують менших доз препарату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лікарська хвороба [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.pharmacycyclopedia.com.ua/article/2077/likarska-xvoroba%>.
2. Медикаментозна хвороба [Електронний ресурс]. — Режим доступу : http://www.intranet.tdmu.edu.ua/data/cd/infect_diseases/html/Med_hv/Med_hv.htm. — Назва з екрану.
3. Медикаментозна хвороба [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.referatu.net.ua/referats/20/3718>.
4. Медикаментозна хвороба [Електронний ресурс]. — Режим доступу : <http://www.spravochnik vse-zabolevaniya.ru/ua/vnutrishnihvoroby/medykamentozna-hvoroba.html>.
5. Ильченко Л. Ю. Лекарственная болезнь печени. Роль гепатопротекторов в ее терапии / Л. Ю. Ильченко, Т. И. Корович // Медицинский совет. — 2013. — № 10. — С. 32—37.
6. Князькова И. И. Клиническая фармакология лекарственных средств у детей: вопросы безопасности медикаментозной терапии / И. И. Князькова // Здоров'я України. — 2015. — № 4 (35). — С. 37—39.
7. Лекарственная болезнь в проблеме побочного действия лекарств: современное состояние [Электронный ресурс]. — Режим доступа : http://www.ilive.com.ua/health/lekarstvennaya-bolezn-v-probleme-pobochnogo-deystviya-lekarstv-sovremennoe-sostoyaniye_79548i15940.html.
8. Drug-Induced Diseases [Electronic resource]. — Access mode : http://www.worstpills.org/public/page.cfm?op_id=84—41k.
9. Drug-disease and drug-drug interactions: systematic examination of recommendations in 12 UK national clinical guidelines / Dumbreck S., Flynn A., Nairn M. [et al.] // BMJ. — 2015. — P. 350:h949.
10. Gruchalla R. S. Clinical assessment of drug-induced disease / R. S. Gruchalla // Lancet. — Vol. 356. — № 9240. — P. 1505—1511.
11. Drug—Drug Interactions in Infant, Child, and Adolescent Patients in Children's Hospitals / Fenstein J., Dai D., Zhong W. [et al.] // Pediatrics. — 2015. — Vol. 135 (1). — P. 99—108.
12. Hussar D. A. Drug interaction / D. A. Hussar // Clinical Pharmacology. Merck Manual [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.Merckmanual.com>. Professional.
13. Koo L. W. Pediatric drug interaction / L. W. Koo [Electronic resource]. — Access mode: <http://www.nursing.advacewebsite.com>. — CE-Article.
14. Profile of drug interactions in hospitalized children / Martinbiancho J., Zuckermann J., Dos Santos J., Silva M. M. // Pharmacy Practice. — 2007. — version On-line ISSN 1886—3655.
15. Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States / Qato D., Alexandr G. C., Conti R. M. [et al.] // JAMA. — 2008. — Vol. 300. — P. 2867—2878.
16. Incidence and nature of dosing errors in paediatric medication: a systematic review / Wong I. C., Ghaleb M. A., Frankling B. D., Barder N. // Drug Saf. — 2004. — Vol. 27 (9). — P. 661—670.

Лекарственная болезнь у детей: клиническая лекция**В.В. Бережной, И.В. Романкевич**

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев, Украина

Широкое использование лекарственных препаратов привело к появлению такого заболевания, как «лекарственная болезнь». В статье рассмотрены главные клинические проявления лекарственной болезни, патофизиологические основы ее развития и влияние различных факторов, таких как взаимодействие лекарств между собой, с едой и организмом больного, особенности детского организма, способных повлиять на развитие нежелательных реакций на прием лекарств и вызвать лекарственную болезнь.

Ключевые слова: медикаментозная болезнь, побочная реакция, медикамент.

Drug disease among children: clinical lecture**Vyacheslav Berezniy, Ivanna Romankevych**

P.L.Shupik National Medical Academy of Postgraduate Education, Kiev, Ukraine

The widespread use of drugs led to the emergence of the disease known as «drug disease.» The article clinical manifestations of the drug disease, pathophysiological mechanisms its development and influence of various factors, such as drug interactions, drug-food interaction and the drug-patient interaction, peculiarity of child body, which may affect the development of adverse reactions and cause the drug disease.

Key words: drug disease, adverse reactions, drug.

Сведения об авторах:

Бережной Вячеслав Владимирович — д-р мед. н., проф., зав. каф. педиатрии №2 Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.
Романкевич Ивана Васильевна — к. мед. н., ассистент каф. педиатрии №2 Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика. Адрес: г. Киев, ул. Богатырская, 30. Тел. (044) 412-16-70.
 Статья поступила в редакцию 18.04.2016 г.

ДО УВАГИ АВТОРІВ!

АЛГОРИТМ РЕЄСТРАЦІЇ ORCID

Open Researcher and Contributor ID (ORCID) — міжнародний ідентифікатор науковця

Створення єдиного реєстру науковців та дослідників на міжнародному рівні є найбільш прогресивною та своєчасною ініціативою світового наукового товариства. Ця ініціатива була реалізована через створення в 2012 році проекту Open Researcher and Contributor ID (ORCID). ORCID — це реєстр унікальних ідентифікаторів вчених та дослідників, авторів наукових праць та наукових організацій, який забезпечує ефективний зв'язок між науковцями та результатами їх дослідницької діяльності, вирішуючи при цьому проблему отримання повної і достовірної інформації про особу вченого в науковій комунікації.

Для того щоб зареєструватися в ORCID через посилання <https://orcid.org/> необхідно зайти у розділ «For researchers» і там натиснути на посилання «Register for an ORCID iD».

В реєстраційній формі послідовно заповнюються обов'язкові поля: «First name», «Last name», «E-mail», «Re-enter E-mail», «Password» (Пароль), «Confirm password»

В перше поле вводиться ім'я, яке надане при народженні, по-батькові не вводиться. Персональна електронна адреса вводиться двічі для підтвердження. Вона буде використовуватися як Login або ім'я користувача. Якщо раніше вже була використана електронна адреса, яка пропонується для реєстрації, з'явиться попередження червоного кольору. **Неможливе створення нового профілю з тією ж самою електронною адресою.** Пароль повинен мати не менше 8 знаків, при цьому містити як цифри, так і літери або символи. Пароль, який визначається словами «Good» або «Strong» приймається системою.

Нижче визначається «Default privacy for new works», тобто налаштування конфіденційності або доступності до персональних даних, серед яких «Public», «Limited», «Private».

Далі визначається частота повідомлень, які надсилає ORCID на персональну електронну адресу, а саме, новини або події, які можуть представляти інтерес, зміни в обліковому записі, тощо: «Daily summery», «Weekly summery», «Quarterly summery», «Never». Необхідно поставити позначку в полі «I'm not a robot» (Я не робот).

Останньою дією процесу реєстрації є узгодження з політикою конфіденційності та умовами користування. Для реєстрації необхідно прийняти умови використання, натиснувши на позначку «I consent to the privacy policy and conditions of use, including public access and use of all my data that are marked Public».

Заповнивши поля реєстраційної форми, необхідно натиснути кнопку «Register», після цього відкривається сторінка профілю учасника в ORCID з особистим ідентифікатором ORCID ID. Номер ORCID ідентифікатора знаходиться в лівій панелі під ім'ям учасника ORCID.

Структура ідентифікатора ORCID являє собою номер з 16 цифр. Ідентифікатор ORCID — це URL, тому запис виглядає як <http://orcid.org/xxxx-xxxx-xxxxxxxx>.

Наприклад: <http://orcid.org/0000-0001-7855-1679>.

Інформацію про ідентифікатор ORCID необхідно додавати при подачі публікацій, документів на гранти і в інших науково-дослідницьких процесах, вносити його в різні пошукові системи, наукометричні бази даних та соціальні мережі.

Подальша робота в ORCID полягає в заповненні персонального профілю згідно із інформацією, яку необхідно надавати.