

Министерство сельского хозяйства Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего профессионального образования
«Саратовский государственный аграрный университет
имени Н. И. Вавилова»

Совместимость лекарственных веществ

Краткий курс лекций

для аспирантов направления подготовки
36.06.01 Ветеринария и зоотехния

Саратов 2014

УДК 615
ББК 52.8
Л47

Рецензенты:

**Доктор технических наук, профессор кафедры «Микробиология, биотехнология и химия»
ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ»**

Л.А. Фоменко

**Доктор ветеринарных наук, вед. научный сотрудник лаборатории фармакологии
ГНУ «Краснодарский НИВИ» Россельхозакадемии**

Е.В. Кузьмина

Л47 Совместимость лекарственных веществ: краткий курс лекций для аспирантов направления подготовки 36.06.01 Ветеринария и зоотехния / Сост. Т. Н. Родионова.

Краткий курс лекций по дисциплине «**Совместимость лекарственных веществ**» составлен в соответствии с программой дисциплины и предназначен для аспирантов направления подготовки 36.06.01 Ветеринария и зоотехния. Краткий курс лекций содержит теоретический материал по основным вопросам **Совместимость лекарственных веществ**. Направлен на формирование у аспирантов знаний и практических навыков в изучении фармакокинетики, в избирательном и побочном действии лекарственных веществ, входящих в композиции, их взаимодействие с организмом и между собой, а так же в фармацевтической, физической, химической, фармакологической, фармакотерапевтической несовместимости.

УДК 615
ББК 52.8

© Т.Н Родионова
© ФГБОУ ВПО «Саратовский ГАУ», 2014

Введение

При составлении сложных комбинации лекарственных веществ необходимо учитывать, прежде всего, фармакологические свойства каждого ингредиента, их эффективность при том или ином заболевании, технологию приготовления лекарственной формы, возможность взаимодействия их не только между собой в лекарственном средстве, но и в организме. Следует так же учитывать, что такое взаимодействие лекарственных веществ может быть не только желательным, но иногда и вредным. При комбинированном применении нескольких лекарственных средств между ними могут происходить нежелательные взаимодействия, при которых утрачивается или изменяется их терапевтическое действие. Такие сочетания лекарственных веществ принято называть не совместимыми.

Лекция 1

Ветеринарная фармакология

1.1 Цели и задачи дисциплины

Фармакология (греч. *pharmakon* – лекарство) – наука о взаимодействии лекарственных веществ с живыми системами. Фармакология является одной из частей лекарствоведения – науки о лекарствах вообще. Лекарствоведение помимо фармакологии включает в себя фармацию, состоящую из фармацевтической химии (науки о физико-химических свойствах лекарства), фармакогнозии (науки о лекарственных веществах растительного происхождения), технологии лекарственных форм (науки об изготовлении лекарственных препаратов) и организации фармации.

При изучении биологических свойств лекарств фармакология опирается на достижения в области химии (в настоящее время большинство лекарств – продукты химического синтеза), биологической химии, нормальной и патологической физиологии (использует их концепции для объяснения механизмов действия лекарств, а методики – для оценки эффектов, которые вызывает в организме лекарство).

В свою очередь, та сумма знаний, которую создает фармакология, служит базой для фармакотерапии (т.е. лечения заболеваний с помощью лекарств).

Основная цель фармакологии – изыскание новых высокоэффективных и безопасных лекарственных средств.

Задачами фармакологии являются:

- Изучение механизма действия и влияния лекарственных веществ на органы и системы организма.
- Исследование нежелательных (побочных) и токсических реакций лекарственных веществ.
- Установление показаний и противопоказаний к назначению лекарств.
- Разработка схем рационального дозирования лекарств.

Фармакологию подразделяют на:

1. Экспериментальную (базисную) фармакологию – изучает действие лекарств в эксперименте.
2. Клиническую фармакологию – изучает клиническую эффективность и безопасность применения лекарств у пациентов, оптимизирует программу лечения пациента с учетом его состояния.
3. Токсикологию – изучает токсическое действие на органы различных веществ (в том числе и лекарственных).

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
8. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Цели и задачи дисциплины.
2. История развития фармакологии.
3. Перспективы развития отечественной ветеринарной фармакологии.

Лекция 2

Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»

2.1 Основные термины рецептуры и фармации и их определения

Опубликован 14 апреля 2010 г.

Вступает в силу 1 сентября 2010 г.

Принят Государственной Думой 24 марта 2010 года

Одобен Советом Федерации 31 марта 2010 года

Глава 1. Общие положения

Статья 1. Предмет регулирования настоящего Федерального закона

1. Настоящий Федеральный закон регулирует отношения, возникающие в связи с обращением - разработкой, доклиническими исследованиями, клиническими исследованиями, экспертизой, государственной регистрацией, со стандартизацией и с контролем качества, производством, изготовлением, хранением, перевозкой, ввозом на территорию Российской Федерации, вывозом с территории Российской Федерации, рекламой, отпуском, реализацией, передачей, применением, уничтожением лекарственных средств.

2. Настоящий Федеральный закон устанавливает приоритет государственного контроля безопасности, качества и эффективности лекарственных средств при их обращении.

Статья 2. Сфера применения настоящего Федерального закона

Настоящий Федеральный закон применяется к отношениям, возникающим при обращении лекарственных средств на территории Российской Федерации.

Статья 3. Законодательство об обращении лекарственных средств

1. Законодательство об обращении лекарственных средств состоит из настоящего Федерального закона, других федеральных законов и иных нормативных правовых актов Российской Федерации.

2. Действие настоящего Федерального закона распространяется на обращение наркотических лекарственных средств и психотропных лекарственных средств с учетом особенностей, установленных законодательством Российской Федерации о наркотических средствах, психотропных веществах и об их прекурсорах.

3. Действие настоящего Федерального закона распространяется на обращение радиофармацевтических лекарственных средств с учетом особенностей, установленных законодательством Российской Федерации в области обеспечения радиационной безопасности.

4. Если международным договором Российской Федерации установлены иные правила, чем те, которые предусмотрены настоящим Федеральным законом, применяются правила международного договора.

5. В Российской Федерации в соответствии с международными договорами Российской Федерации и (или) на основе принципа взаимности признаются результаты клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, проведенных за пределами территории Российской Федерации.

Статья 4. Основные понятия, используемые в настоящем Федеральном законе

Для целей настоящего Федерального закона используются следующие основные понятия:

1) лекарственные средства - вещества или их комбинации, вступающие в контакт с организмом человека или животного, проникающие в органы, ткани организма человека или животного, применяемые для профилактики, диагностики (за исключением веществ или их комбинаций, не контактирующих с организмом человека или животного), лечения

заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности и полученные из крови, плазмы крови, из органов, тканей организма человека или животного, растений, минералов методами синтеза или с применением биологических технологий. К лекарственным средствам относятся фармацевтические субстанции и лекарственные препараты;

2) фармацевтические субстанции - лекарственные средства в виде действующих веществ биологического, биотехнологического, минерального или химического происхождения, обладающие фармакологической активностью, предназначенные для производства, изготовления лекарственных препаратов и определяющие их эффективность;

3) вспомогательные вещества - вещества неорганического или органического происхождения, используемые в процессе производства, изготовления лекарственных препаратов для придания им необходимых физико-химических свойств;

4) лекарственные препараты - лекарственные средства в виде лекарственных форм, применяемые для профилактики, диагностики, лечения заболевания, реабилитации, для сохранения, предотвращения или прерывания беременности;

5) лекарственная форма - состояние лекарственного препарата, соответствующее способам его введения и применения и обеспечивающее достижение необходимого лечебного эффекта;

6) перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов - ежегодно утверждаемый Правительством Российской Федерации перечень лекарственных препаратов для медицинского применения, обеспечивающих приоритетные потребности здравоохранения в целях профилактики и лечения заболеваний, в том числе преобладающих в структуре заболеваемости в Российской Федерации;

7) иммунобиологические лекарственные препараты - лекарственные препараты биологического происхождения, предназначенные для иммунологической диагностики, профилактики и лечения заболеваний;

8) наркотические лекарственные средства - лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие наркотические средства и включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Единой конвенцией о наркотических средствах 1961 года;

9) психотропные лекарственные средства - лекарственные препараты и фармацевтические субстанции, содержащие психотропные вещества и включенные в Перечень наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации, международными договорами Российской Федерации, в том числе Конвенцией о психотропных веществах 1971 года;

10) радиофармацевтические лекарственные средства - лекарственные средства, которые содержат в готовой для использования форме один радионуклид или несколько радионуклидов (радиоактивных изотопов);

11) оригинальное лекарственное средство - лекарственное средство, содержащее впервые полученную фармацевтическую субстанцию или новую комбинацию фармацевтических субстанций, эффективность и безопасность которых подтверждены результатами доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов;

12) воспроизведенное лекарственное средство - лекарственное средство, содержащее такую же фармацевтическую субстанцию или комбинацию таких же фармацевтических субстанций в такой же лекарственной форме, что и оригинальное лекарственное средство, и поступившее в обращение после поступления в обращение оригинального лекарственного средства;

13) лекарственное растительное сырье - свежие или высушенные растения либо их части, используемые для производства лекарственных средств организациями - производителями лекарственных средств или изготовления лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность;

14) лекарственный растительный препарат - лекарственный препарат, произведенный или изготовленный из одного вида лекарственного растительного сырья или нескольких видов такого сырья и реализуемый в расфасованном виде во вторичной (потребительской) упаковке;

15) гомеопатическое лекарственное средство - лекарственное средство, произведенное или изготовленное по специальной технологии;

16) международное непатентованное наименование лекарственного средства - наименование фармацевтической субстанции, рекомендованное Всемирной организацией здравоохранения;

17) торговое наименование лекарственного средства - наименование лекарственного средства, присвоенное его разработчиком;

18) общая фармакопейная статья - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и (или) методов контроля качества конкретной лекарственной формы, лекарственного растительного сырья, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственного средства для медицинского применения, а также требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам;

19) фармакопейная статья - документ, утвержденный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти и содержащий перечень показателей качества и методов контроля качества лекарственного средства для медицинского применения;

20) нормативная документация - документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества лекарственного средства для медицинского применения, методов контроля его качества и установленный его производителем;

21) нормативный документ - документ, содержащий перечень определяемых по результатам соответствующих экспертиз показателей качества и (или) методов контроля качества лекарственной формы, описания биологических, биохимических, микробиологических, физико-химических, физических, химических и других методов анализа лекарственных средств для ветеринарного применения, требования к используемым в целях проведения данного анализа реактивам, титрованным растворам, индикаторам и установленный его производителем;

22) качество лекарственного средства - соответствие лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа;

23) безопасность лекарственного средства - характеристика лекарственного средства, основанная на сравнительном анализе его эффективности и риска причинения вреда здоровью;

24) эффективность лекарственного препарата - характеристика степени положительного влияния лекарственного препарата на течение, продолжительность заболевания или его предотвращение, реабилитацию, на сохранение, предотвращение или прерывание беременности;

25) серия лекарственного средства - количество лекарственного средства, произведенное в результате одного технологического цикла его производителем;

26) регистрационное удостоверение лекарственного препарата - документ, подтверждающий факт государственной регистрации лекарственного препарата;

27) регистрационный номер - кодовое обозначение, присвоенное лекарственному препарату при его государственной регистрации;

28) обращение лекарственных средств - разработка, доклинические исследования, клинические исследования, экспертиза, государственная регистрация, стандартизация и контроль качества, производство, изготовление, хранение, перевозка, ввоз на территорию Российской Федерации, вывоз с территории Российской Федерации, реклама, отпуск, реализация, передача, применение, уничтожение лекарственных средств;

29) субъекты обращения лекарственных средств - физические лица, в том числе индивидуальные предприниматели, и юридические лица, осуществляющие деятельность при обращении лекарственных средств;

30) разработчик лекарственного средства - организация, обладающая правами на результаты доклинических исследований лекарственного средства, клинических исследований лекарственного препарата, а также на технологию производства лекарственного средства;

31) производство лекарственных средств - деятельность по производству лекарственных средств организациями - производителями лекарственных средств на одной стадии, нескольких или всех стадиях технологического процесса, а также по хранению и реализации произведенных лекарственных средств;

32) производитель лекарственных средств - организация, осуществляющая производство лекарственных средств в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона;

33) фармацевтическая деятельность - деятельность, включающая в себя оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение, перевозку и (или) розничную торговлю лекарственными препаратами, их отпуск, хранение, перевозку, изготовление лекарственных препаратов;

34) организация оптовой торговли лекарственными средствами - организация, осуществляющая оптовую торговлю лекарственными средствами, их хранение, перевозку в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона;

35) аптечная организация - организация, структурное подразделение медицинской организации, осуществляющие розничную торговлю лекарственными препаратами, хранение, изготовление и отпуск лекарственных препаратов для медицинского применения в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона;

36) ветеринарная аптечная организация - организация, структурное подразделение ветеринарной организации, осуществляющие розничную торговлю лекарственными препаратами, хранение, изготовление и отпуск лекарственных препаратов для ветеринарного применения в соответствии с требованиями настоящего Федерального закона;

37) фальсифицированное лекарственное средство - лекарственное средство, сопровождаемое ложной информацией о его составе и (или) производителе;

38) недоброкачественное лекарственное средство - лекарственное средство, не соответствующее требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия требованиям нормативной документации или нормативного документа;

39) контрафактное лекарственное средство - лекарственное средство, находящееся в обороте с нарушением гражданского законодательства;

40) доклиническое исследование лекарственного средства - биологические, микробиологические, иммунологические, токсикологические, фармакологические, физические, химические и другие исследования лекарственного средства путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного средства;

41) клиническое исследование лекарственного препарата - изучение диагностических, лечебных, профилактических, фармакологических свойств лекарственного препарата в процессе его применения у человека, животного, в том числе процессов всасывания, распределения, изменения и выведения, путем применения научных методов оценок в целях получения доказательств безопасности, качества и эффективности лекарственного препарата, данных о нежелательных реакциях организма человека, животного на применение лекарственного препарата и об эффекте его взаимодействия с другими лекарственными препаратами и (или) пищевыми продуктами, кормами;

42) многоцентровое клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения - клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое разработчиком лекарственного препарата в двух и более медицинских организациях по единому протоколу клинического исследования лекарственного препарата;

43) международное многоцентровое клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения - клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое разработчиком лекарственного препарата в различных странах по единому протоколу клинического исследования лекарственного препарата;

44) пострегистрационное клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения - клиническое исследование лекарственного препарата для медицинского применения, проводимое производителем лекарственного препарата, гражданский оборот которого осуществляется после государственной регистрации, в целях дополнительного сбора данных о его безопасности и эффективности, расширения показаний к применению данного лекарственного препарата, а также выявления нежелательных реакций пациентов на его действие;

45) исследование биоэквивалентности лекарственного препарата - вид клинического исследования лекарственного препарата, проведение которого осуществляется для определения скорости всасывания и выведения фармацевтической субстанции, количества фармацевтической субстанции, достигающего системного кровотока, и результаты которого позволяют сделать вывод о биоэквивалентности воспроизведенного лекарственного препарата в определенных лекарственной форме и дозировке соответствующему оригинальному лекарственному препарату;

46) исследование терапевтической эквивалентности лекарственных препаратов - вид клинического исследования лекарственных препаратов, проведение которого осуществляется для выявления одинаковых свойств лекарственных препаратов определенной лекарственной формы, а также наличия одинаковых показателей безопасности и эффективности лекарственных препаратов, одинаковых клинических эффектов при их применении;

47) протокол клинического исследования лекарственного препарата - документ, в котором определяются цели, формы организации и методология проведения клинического исследования, статистические методы обработки результатов такого исследования и меры по обеспечению безопасности физических лиц, участвующих в клиническом исследовании лекарственного препарата;

48) брошюра исследователя - сводное изложение результатов доклинического исследования лекарственного средства и клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;

49) информационный листок пациента - документ, в котором содержатся в доступной форме сведения, касающиеся проводимого клинического исследования лекарственного препарата, и в письменной форме добровольное согласие пациента на участие в клиническом исследовании лекарственного препарата после ознакомления с

особенностями клинического исследования, имеющими значение для выражения такого согласия;

50) побочное действие - реакция организма, возникающая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации;

51) серьезная нежелательная реакция - нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности;

52) непредвиденная нежелательная реакция - нежелательная реакция организма (в том числе связанная с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по его применению), сущность и тяжесть которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению;

53) рецепт на лекарственный препарат - письменное назначение лекарственного препарата по установленной форме, выданное медицинским или ветеринарным работником, имеющим на это право, в целях отпуска лекарственного препарата или его изготовления и отпуска;

54) требование медицинской организации, ветеринарной организации - документ установленной формы, который выписан медицинским или ветеринарным работником, имеющим на это право, и содержит в письменной форме указание аптечной организации об отпуске лекарственного препарата или о его изготовлении и об отпуске для обеспечения лечебного процесса в медицинской организации, ветеринарной организации.

2.2 Глава 2. Полномочия федеральных органов исполнительной власти, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации при обращении лекарственных средств

Статья 5. Полномочия федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств

К полномочиям федеральных органов исполнительной власти при обращении лекарственных средств относятся:

1) проведение в Российской Федерации единой государственной политики в области обеспечения лекарственными препаратами граждан на территории Российской Федерации;

2) утверждение общих фармакопейных статей, фармакопейных статей, издание государственной фармакопеи;

3) осуществление государственного контроля и надзора;

4) лицензирование производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности в соответствии с законодательством Российской Федерации;

5) организация экспертизы лекарственных средств, этической экспертизы возможности проведения клинического исследования лекарственного препарата для медицинского применения;

6) выдача разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов, ведение реестра выданных разрешений на проведение клинических исследований лекарственных препаратов;

7) государственная регистрация лекарственных препаратов, ведение государственного реестра лекарственных средств;

8) инспектирование производства лекарственных средств на соответствие правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств, выдача заключений о соответствии производителя лекарственных средств требованиям правил организации производства и контроля качества лекарственных средств;

9) государственная регистрация установленных производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты и ведение государственного реестра предельных отпускных цен

производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

10) установление порядка ввоза лекарственных средств на территорию Российской Федерации и вывоза лекарственных средств с территории Российской Федерации;

11) создание советов по вопросам, связанным с обращением лекарственных средств;

12) аттестация и сертификация специалистов;

13) утверждение образовательных программ по подготовке специалистов;

14) мониторинг безопасности лекарственных препаратов;

15) участие в международном сотрудничестве;

16) получение по запросам уполномоченного федерального органа исполнительной власти от органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, а также от субъектов обращения лекарственных средств для медицинского применения информации по вопросам установления и применения цен на лекарственные препараты и надбавок к ним;

17) применение мер ответственности за нарушение законодательства Российской Федерации.

Статья 6. Полномочия органов исполнительной власти субъекта Российской Федерации при обращении лекарственных средств

К полномочиям органов исполнительной власти субъекта Российской Федерации при обращении лекарственных средств относятся:

1) разработка и реализация региональных программ обеспечения населения лекарственными препаратами;

2) установление предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

3) осуществление контроля за применением цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, организациями оптовой торговли, аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

2.3 Глава 3. Государственная фармакопея

Статья 7. Разработка и издание государственной фармакопеи, размещение данных о ней

1. Под государственной фармакопеей понимается свод общих фармакопейных статей и фармакопейных статей.

2. Разработка общих фармакопейных статей и фармакопейных статей и включение их в государственную фармакопею осуществляются в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

3. Разработка фармакопейной статьи на оригинальное лекарственное средство и включение ее в государственную фармакопею в течение срока действия защиты исключительного права, удостоверенного патентом на оригинальное лекарственное средство, осуществляются с согласия его разработчика.

4. Государственная фармакопея издается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти за счет средств федерального бюджета и подлежит переизданиям не реже чем один раз в пять лет, в период между которыми издаются приложения к государственной фармакопее, содержащие общие фармакопейные статьи и (или) фармакопейные статьи, утвержденные после издания или переиздания государственной фармакопеи.

5. Уполномоченный федеральный орган исполнительной власти размещает данные о государственной фармакопее и приложениях к ней на своем официальном сайте в сети "Интернет" в установленном им порядке.

2.4 Глава 4. Государственный контроль при обращении лекарственных средств

Статья 8. Лицензирование производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности

1. Лицензирование производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации.

2. Обязательным условием предоставления лицензии на производство лекарственных средств является приложение к заявлению соискателя лицензии перечня лекарственных форм и (или) видов фармацевтических субстанций, которые производитель лекарственных средств намерен производить.

3. В случае необходимости расширения производства лекарственных средств за счет новых лекарственных форм и видов фармацевтических субстанций производитель лекарственных средств должен получить новую лицензию на производство лекарственных средств.

Статья 9. Государственный контроль при обращении лекарственных средств

1. Государственному контролю подлежат все лекарственные средства, произведенные на территории Российской Федерации и ввозимые на территорию Российской Федерации.

2. Государственный контроль при обращении лекарственных средств осуществляется уполномоченными федеральными органами исполнительной власти и органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации в соответствии с их полномочиями.

3. Государственный контроль при обращении лекарственных средств включает в себя контроль за доклиническими исследованиями лекарственных средств, клиническими исследованиями лекарственных препаратов, качеством, производством лекарственных средств, изготовлением лекарственных препаратов, хранением, перевозкой, ввозом на территорию Российской Федерации, рекламой, отпуском, реализацией, уничтожением лекарственных средств, применением лекарственных препаратов.

4. Государственный контроль при обращении лекарственных средств осуществляется посредством:

1) проведения проверок соблюдения субъектами обращения лекарственных средств правил лабораторной практики и правил клинической практики при проведении доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для медицинского применения, правил проведения доклинических исследований лекарственных средств и клинических исследований лекарственных препаратов для ветеринарного применения, правил организации производства и контроля качества лекарственных средств, правил оптовой торговли лекарственными средствами, правил отпуска лекарственных препаратов, правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов, правил хранения лекарственных средств, правил уничтожения лекарственных средств;

2) лицензирования производства лекарственных средств и фармацевтической деятельности, проведения проверок соблюдения лицензионных требований и условий;

3) контроля качества лекарственных средств при гражданском обороте:

а) в форме выборочного контроля;

б) при выявлении несоответствия лицензионным требованиям и условиям условий производства и контроля качества лекарственных средств, осуществления оптовой торговли лекарственными средствами, осуществления розничной торговли лекарственными препаратами, правил изготовления лекарственных препаратов, правил хранения лекарственных средств;

4) выдачи разрешений на ввоз лекарственных средств на территорию Российской Федерации;

5) проведения мониторинга безопасности лекарственных препаратов;

б) получения по запросам уполномоченного федерального органа исполнительной власти от органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации, от субъектов обращения лекарственных средств для медицинского применения информации по вопросам установления и применения цен и надбавок к ним.

5. Осуществление государственного контроля при обращении лекарственных средств является расходным обязательством Российской Федерации или расходным обязательством субъектов Российской Федерации по видам контроля, отнесенным соответственно к полномочиям федеральных органов исполнительной власти и к полномочиям органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации.

2.5 Глава 9. Ввоз лекарственных средств на территорию Российской Федерации и вывоз лекарственных средств с территории Российской Федерации

Статья 47. Порядок ввоза лекарственных средств на территорию Российской Федерации и вывоза лекарственных средств с территории Российской Федерации

1. Ввоз лекарственных средств на территорию Российской Федерации осуществляется в порядке, установленном Правительством Российской Федерации, в соответствии с законодательством Российской Федерации.

2. Ввозимые на территорию Российской Федерации лекарственные средства должны быть включены в государственный реестр лекарственных средств.

3. Допускается ввоз на территорию Российской Федерации конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для проведения клинических исследований лекарственных препаратов, проведения экспертизы лекарственных средств для осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов или для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента на основании разрешения, выданного уполномоченным федеральным органом исполнительной власти по заявлениям лиц, указанных в статье 48 настоящего Федерального закона. Рассмотрение такого заявления и принятие решения о выдаче разрешения на ввоз конкретной партии незарегистрированных лекарственных средств, предназначенных для проведения клинических исследований лекарственных препаратов, проведения экспертизы лекарственных средств для осуществления государственной регистрации лекарственных препаратов или для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента либо об отказе в выдаче указанного разрешения производится в срок, не превышающий пяти рабочих дней. Плата за выдачу указанного разрешения не взимается.

4. На территорию Российской Федерации можно ввозить лекарственные средства, качество которых подтверждено сертификатом производителя лекарственных средств, удостоверяющим соответствие ввозимых лекарственных средств требованиям фармакопейных статей либо в случае их отсутствия нормативной документации или нормативного документа.

5. Запрещается ввоз на территорию Российской Федерации фальсифицированных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных средств, контрафактных лекарственных средств.

6. Фальсифицированные лекарственные средства, недоброкачественные лекарственные средства подлежат изъятию и последующему уничтожению или вывозу с территории Российской Федерации, контрафактные лекарственные средства - изъятию и последующему уничтожению. Уничтожение или вывоз с территории Российской Федерации фальсифицированных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных средств, контрафактных лекарственных средств осуществляется за счет лица, осуществившего их ввоз. Порядок уничтожения изъятых фальсифицированных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных средств, контрафактных лекарственных средств устанавливается Правительством Российской Федерации.

7. Лица, осуществляющие ввоз на территорию Российской Федерации фальсифицированных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных

средств, контрафактных лекарственных средств, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

8. Вывоз лекарственных средств с территории Российской Федерации осуществляется без применения ограничений, установленных законодательством Российской Федерации о государственном регулировании внешнеторговой деятельности. Вывоз лекарственных препаратов, предназначенных для гуманитарной помощи (содействия) или помощи при чрезвычайных ситуациях, с территории Российской Федерации осуществляется на основании решения Правительства Российской Федерации или решения органов государственной власти субъектов Российской Федерации об оказании помощи иностранному государству.

Статья 48. Юридические лица, которым разрешен ввоз лекарственных средств на территорию Российской Федерации

Лекарственные средства на территорию Российской Федерации могут ввозить:

1) производители лекарственных средств для целей собственного производства лекарственных средств;

2) иностранные разработчики лекарственных средств и иностранные производители лекарственных средств или другие юридические лица по поручению разработчика лекарственного средства для проведения клинических исследований лекарственного препарата, осуществления государственной регистрации лекарственного препарата, включения фармацевтической субстанции в государственный реестр лекарственных средств, контроля качества лекарственных средств при наличии разрешения уполномоченного федерального органа исполнительной власти на ввоз конкретной партии лекарственных средств;

3) организации оптовой торговли лекарственными средствами;

4) научно-исследовательские организации, образовательные учреждения высшего профессионального образования, производители лекарственных средств для разработки, исследований, контроля безопасности, качества, эффективности лекарственных средств при наличии разрешения уполномоченного федерального органа исполнительной власти;

5) медицинские организации, иные указанные в пунктах 1 - 4 настоящей статьи организации для оказания медицинской помощи по жизненным показаниям конкретного пациента при наличии разрешения уполномоченного федерального органа исполнительной власти на ввоз конкретной партии лекарственного препарата, выданного в установленном порядке в форме электронного документа, подписанного электронной цифровой подписью.

Статья 49. Документы, представляемые в таможенные органы Российской Федерации при ввозе лекарственных средств на территорию Российской Федерации

1. При ввозе лекарственных средств на территорию Российской Федерации в таможенные органы Российской Федерации наряду с документами, представление которых предусмотрено законодательством Российской Федерации, представляются следующие документы:

1) сертификат производителя лекарственного средства, удостоверяющий соответствие ввозимого лекарственного средства требованиям фармакопейной статьи либо в случае ее отсутствия нормативной документации или нормативного документа;

2) разрешение уполномоченного федерального органа исполнительной власти на ввоз конкретной партии лекарственного средства в случаях, установленных частью 3 статьи 47 настоящего Федерального закона.

2. Документы, указанные в пунктах 1 и 2 части 1 настоящей статьи, представляются в таможенные органы Российской Федерации при прибытии лекарственных средств на территорию Российской Федерации.

Статья 50. Ввоз лекарственных препаратов на территорию Российской Федерации для личного использования и иных некоммерческих целей

1. Лекарственные препараты могут быть ввезены на территорию Российской Федерации без учета требований, предусмотренных частями 1 - 4 статьи 47, статьями 48 и 49 настоящего Федерального закона, если они предназначены для:

1) личного использования физическими лицами, прибывшими на территорию Российской Федерации;

2) использования работниками дипломатического корпуса или представителями международных организаций, аккредитованных в Российской Федерации;

3) лечения пассажиров и членов экипажей транспортных средств, поездных бригад и водителей транспортных средств, прибывших на территорию Российской Федерации;

4) лечения участников международных культурных, спортивных мероприятий и участников международных экспедиций;

5) лечения конкретных животных в зоопарках, а также животных, ввозимых на территорию Российской Федерации для участия в спортивных и зрелищных мероприятиях.

2. В случаях, предусмотренных частью 1 настоящей статьи, допускается ввоз на территорию Российской Федерации лекарственных препаратов, не зарегистрированных в Российской Федерации.

3. Лекарственные препараты, предназначенные для гуманитарной помощи (содействия) или помощи при чрезвычайных ситуациях, ввозятся на территорию Российской Федерации в порядке, установленном Правительством Российской Федерации. Запрещается ввоз на территорию Российской Федерации незарегистрированных лекарственных препаратов, предназначенных для гуманитарной помощи (содействия) или помощи при чрезвычайных ситуациях.

Статья 51. Сотрудничество федерального органа исполнительной власти, уполномоченного в области таможенного дела, и других уполномоченных федеральных органов исполнительной власти

1. Уполномоченные федеральные органы исполнительной власти предоставляют в распоряжение федерального органа исполнительной власти, уполномоченного в области таможенного дела, государственный реестр лекарственных средств, а также информацию о выданных разрешениях на ввоз конкретной партии лекарственных средств в случаях, установленных частью 3 статьи 47 настоящего Федерального закона.

2. Федеральный орган исполнительной власти, уполномоченный в области таможенного дела, информирует указанные в части 1 настоящей статьи уполномоченные федеральные органы исполнительной власти о ввозе лекарственных средств на территорию Российской Федерации и вывозе лекарственных средств с территории Российской Федерации по форме и в порядке, которые установлены Правительством Российской Федерации.

2.6 Глава 10. Фармацевтическая деятельность

Статья 52. Осуществление фармацевтической деятельности

1. Фармацевтическая деятельность осуществляется организациями оптовой торговли лекарственными средствами, аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, медицинскими организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, и ветеринарными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

2. Физические лица могут осуществлять определенные виды фармацевтической деятельности при наличии высшего фармацевтического или среднего фармацевтического образования либо высшего или среднего ветеринарного образования и сертификата специалиста.

Статья 53. Продажа, передача лекарственных средств организациями оптовой торговли лекарственными средствами

Организации оптовой торговли лекарственными средствами могут осуществлять продажу лекарственных средств или передавать их в установленном законодательством Российской Федерации порядке:

- 1) другим организациям оптовой торговли лекарственными средствами;
- 2) производителям лекарственных средств для целей производства лекарственных средств;
- 3) аптечным организациям и ветеринарным аптечным организациям;
- 4) научно-исследовательским организациям для научно-исследовательской работы;
- 5) индивидуальным предпринимателям, имеющим лицензию на фармацевтическую деятельность или лицензию на медицинскую деятельность;
- 6) медицинским организациям, ветеринарным организациям;
- 7) организациям, осуществляющим разведение, выращивание и содержание животных.

Статья 54. Правила оптовой торговли лекарственными средствами

Оптовая торговля лекарственными средствами осуществляется производителями лекарственных средств и организациями оптовой торговли лекарственными средствами по правилам, утвержденным соответствующими уполномоченными федеральными органами исполнительной власти.

Статья 55. Порядок розничной торговли лекарственными препаратами

1. Розничная торговля лекарственными препаратами в количествах, необходимых для выполнения врачебных (фельдшерских) назначений или назначений специалистов в области ветеринарии, осуществляется аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, медицинскими организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, и ветеринарными организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность. Разрешена розничная торговля только лекарственными препаратами, зарегистрированными в Российской Федерации или изготовленными аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность.

2. Виды аптечных организаций и правила отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, а также правила отпуска лекарственных препаратов для медицинского применения медицинскими организациями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленными подразделениями (амбулаториями, фельдшерскими и фельдшерско-акушерскими пунктами, центрами (отделениями) общей врачебной (семейной) практики), расположенными в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

3. Правила отпуска наркотических средств и психотропных веществ, зарегистрированных в качестве лекарственных препаратов, лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства и психотропные вещества, утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти по согласованию с федеральным органом исполнительной власти, осуществляющим функции по выработке государственной политики, нормативно-правовому регулированию, контролю и надзору в сфере оборота наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, а также в области противодействия их незаконному обороту.

4. Лекарственные препараты для ветеринарного применения подлежат отпуску ветеринарными аптечными организациями, ветеринарными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность. Правила отпуска лекарственных препаратов для ветеринарного применения утверждаются уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

5. Перечень медицинских организаций, имеющих лицензию на фармацевтическую деятельность, и их обособленных подразделений (амбулаторий, фельдшерских и фельдшерско-акушерских пунктов, центров (отделений) общей врачебной (семейной) практики), расположенных в сельских поселениях, в которых отсутствуют аптечные организации, а также перечень лекарственных препаратов (за исключением наркотических лекарственных препаратов и психотропных лекарственных препаратов), продажа которых может осуществляться указанными организациями и их обособленными подразделениями, устанавливаются органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации.

6. Аптечные организации, индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, обязаны обеспечивать установленный уполномоченным федеральным органом исполнительной власти минимальный ассортимент лекарственных препаратов, необходимых для оказания медицинской помощи.

7. Аптечные организации, индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, наряду с лекарственными препаратами имеют право приобретать и продавать изделия медицинского назначения, дезинфицирующие средства, предметы и средства личной гигиены, посуду для медицинских целей, предметы и средства, предназначенные для ухода за больными, новорожденными и детьми, не достигшими возраста трех лет, очковую оптику и средства ухода за ней, минеральные воды, продукты лечебного, детского и диетического питания, биологически активные добавки, лечебную парфюмерно-косметическую продукцию, медицинские и санитарно-просветительные печатные издания, предназначенные для пропаганды здорового образа жизни.

8. Деятельность аптечных организаций Вооруженных Сил Российской Федерации, других войск, воинских формирований и органов, в которых законодательством Российской Федерации предусмотрено прохождение военной или правоохранительной службы, регламентируется настоящим Федеральным законом и утвержденными соответствующими федеральными органами исполнительной власти положениями. Контроль за соблюдением указанными аптечными организациями положений настоящего Федерального закона осуществляется соответствующими федеральными органами исполнительной власти.

Статья 56. Изготовление и отпуск лекарственных препаратов

1. Изготовление лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, осуществляется по рецептам на лекарственные препараты, по требованиям медицинских организаций, ветеринарных организаций в соответствии с правилами изготовления и отпуска лекарственных препаратов, утвержденными уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

2. При изготовлении лекарственных препаратов аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, используются фармацевтические субстанции, включенные соответственно в государственный реестр лекарственных средств для медицинского применения и государственный реестр лекарственных средств для ветеринарного применения в установленном порядке. Не допускается изготовление аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на

фармацевтическую деятельность, лекарственных препаратов, зарегистрированных в Российской Федерации.

3. Маркировка лекарственных препаратов, изготовленных аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность, и оформление таких препаратов должны соответствовать правилам, указанным в части 1 настоящей статьи.

4. Аптечные организации, ветеринарные аптечные организации, индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, несут ответственность за несоблюдение правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Статья 57. Запрещение продажи фальсифицированных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных средств, контрафактных лекарственных средств

Продажа фальсифицированных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных средств, контрафактных лекарственных средств запрещается.

Статья 58. Хранение лекарственных средств

1. Хранение лекарственных средств осуществляется производителями лекарственных средств, организациями оптовой торговли лекарственными средствами, аптечными организациями, ветеринарными аптечными организациями, индивидуальными предпринимателями, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность или лицензию на медицинскую деятельность, медицинскими организациями, ветеринарными организациями и иными организациями, осуществляющими обращение лекарственных средств.

2. Правила хранения лекарственных средств утверждаются соответствующим уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

3. Хранение наркотических лекарственных средств, психотропных лекарственных средств, радиофармацевтических лекарственных средств осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации.

2.7 Глава 11. Уничтожение лекарственных средств

Статья 59. Основания и порядок уничтожения лекарственных средств

1. Недоброкачественные лекарственные средства, фальсифицированные лекарственные средства подлежат изъятию из гражданского оборота и уничтожению в порядке, установленном Правительством Российской Федерации. Основанием для уничтожения лекарственных средств является решение владельца лекарственных средств, решение соответствующего уполномоченного федерального органа исполнительной власти или решение суда.

2. Контрафактные лекарственные средства подлежат изъятию из гражданского оборота и уничтожению по решению суда. Порядок уничтожения контрафактных лекарственных средств устанавливается Правительством Российской Федерации.

3. Расходы, связанные с уничтожением контрафактных лекарственных средств, недоброкачественных лекарственных средств, фальсифицированных лекарственных средств, возмещаются их владельцем.

4. Владелец лекарственных средств должен представить в уполномоченный федеральный орган исполнительной власти документ или заверенную в установленном порядке его копию, подтверждающие факт уничтожения лекарственных средств.

5. Соответствующий уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, принявший решение об уничтожении лекарственных средств, осуществляет контроль за их уничтожением.

6. Уничтожение лекарственных средств производится организациями, имеющими соответствующую лицензию, на специально оборудованных площадках, полигонах и в специально оборудованных помещениях с соблюдением требований в области охраны окружающей среды в соответствии с законодательством Российской Федерации.

7. Наркотические лекарственные средства, психотропные лекарственные средства, радиофармацевтические лекарственные средства уничтожаются в соответствии с законодательством Российской Федерации.

2.8 Глава 12. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения

Статья 60. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения

Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения осуществляется посредством:

1) утверждения перечня жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, включенных в такой перечень под международными непатентованными или химическими наименованиями и соответствующих следующим критериям

а) применение конкретного лекарственного препарата для диагностики, профилактики, лечения заболеваний, в том числе преобладающих в структуре заболеваемости в Российской Федерации;

б) преимущество конкретного лекарственного препарата по сравнению с другими лекарственными препаратами при определенных заболеваниях, синдроме или клинической ситуации;

в) терапевтическая эквивалентность конкретного лекарственного препарата лекарственным препаратам со схожим механизмом фармакологического действия;

2) утверждения методики установления производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

3) государственной регистрации установленных производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

4) ведения государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

5) утверждения методики установления органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

б) установления предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

7) утверждения порядка выдачи предписаний органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации о приведении в соответствие с законодательством Российской Федерации решений об установлении предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, если они приняты с нарушением законодательства Российской Федерации, в порядке, установленном Правительством Российской Федерации;

8) направления уполномоченным федеральным органом исполнительной власти органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации предписаний о приведении в соответствие с законодательством Российской Федерации принятых с нарушением законодательства Российской Федерации решений об установлении предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к

ценам на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов;

9) осуществления государственного контроля за применением цен на лекарственные препараты;

10) применения предусмотренных законодательством Российской Федерации мер ответственности за нарушение порядка ценообразования на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты.

Статья 61. Государственная регистрация установленных производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты и их продажа

1. Установленные производителями лекарственных препаратов предельные отпускные цены на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, подлежат государственной регистрации.

2. Установленная производителем лекарственных препаратов предельная отпускная цена на лекарственный препарат, включенный в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, подлежит государственной регистрации, если она не превышает размер цены на данный лекарственный препарат, рассчитанный в соответствии с утвержденной в порядке, установленном Правительством Российской Федерации, методикой установления производителями лекарственных препаратов предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

3. Продажа лекарственных препаратов, которые включены в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов и на которые не зарегистрирована установленная производителями лекарственных препаратов предельная отпускная цена на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, не допускается.

Статья 62. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов

1. Зарегистрированные предельные отпускные цены на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, подлежат включению в государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

2. Государственный реестр предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, содержит в себе следующую информацию:

1) наименование производителя лекарственного препарата;

2) наименование лекарственного препарата (международное непатентованное или химическое и торговое наименования);

3) номер регистрационного удостоверения лекарственного препарата;

4) лекарственная форма с указанием дозировки лекарственного препарата и его количества во вторичной (потребительской) упаковке;

5) зарегистрированная предельная отпускная цена в рублях;

6) дата государственной регистрации предельной отпускной цены на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

3. Государственная регистрация предельных отпускных цен на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, ведение государственного реестра предельных отпускных цен производителей на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно

необходимых и важнейших лекарственных препаратов, осуществляются в порядке, установленном Правительством Российской Федерации.

Статья 63. Установление органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты для медицинского применения

1. Органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации устанавливают предельные размеры оптовых надбавок и предельные размеры розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, в соответствии с утвержденной в порядке, установленном Правительством Российской Федерации, методикой установления органами исполнительной власти субъектов Российской Федерации предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к фактическим отпускным ценам, установленным производителями лекарственных препаратов, на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов.

2. Организации оптовой торговли и (или) аптечные организации, индивидуальные предприниматели, имеющие лицензию на фармацевтическую деятельность, осуществляют реализацию лекарственных препаратов, включенных в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, по ценам, уровень которых не превышает сумму фактической отпускной цены, установленной производителем лекарственных препаратов и не превышающей зарегистрированной предельной отпускной цены, и размер оптовой надбавки и (или) размер розничной надбавки, не превышающие соответственно размера предельной оптовой надбавки и (или) размера предельной розничной надбавки, установленных в субъекте Российской Федерации.

3. Органы исполнительной власти субъектов Российской Федерации размещают в сети Интернет или опубликовывают информацию о зарегистрированной предельной отпускной цене на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, об установленных в субъекте Российской Федерации размере предельной оптовой надбавки и (или) размере предельной розничной надбавки к установленным производителями лекарственных препаратов фактическим отпускным ценам на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, и об указанной в части 2 настоящей статьи сумме. Информация, предусмотренная настоящей частью, должна размещаться также в аптечных организациях в доступной для сведения всех заинтересованных лиц форме и обновляться по мере ее опубликования.

4. Принятые с нарушением законодательства Российской Федерации решения органов исполнительной власти субъекта Российской Федерации об установлении предельных размеров оптовых надбавок и предельных размеров розничных надбавок к зарегистрированным предельным отпускным ценам на лекарственные препараты, включенные в перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов, подлежат отмене в судебном порядке.

2.9 Глава 13. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации

Статья 64. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов

1. Лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов.

2. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов осуществляется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти на всех этапах их обращения на территории Российской Федерации.

3. Субъекты обращения лекарственных средств обязаны сообщать в установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти порядке обо всех случаях побочных действий, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, о серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственных препаратов, об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.

4. За несообщение или сокрытие сведений, предусмотренных частью 3 настоящей статьи, лица, которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности, несут ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

5. Порядок осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов, в том числе представления информации об этом, устанавливается уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Статья 65. Приостановление применения лекарственного препарата

При получении информации о побочных действиях, не указанных в инструкции по применению лекарственного препарата, серьезных нежелательных реакциях, непредвиденных нежелательных реакциях при применении лекарственного препарата, об особенностях его взаимодействия с другими лекарственными препаратами, которые могут представлять угрозу жизни или здоровью пациентов, а также сведений, не соответствующих сведениям о лекарственном препарате, содержащимся в инструкции по его применению, уполномоченный федеральный орган исполнительной власти рассматривает вопрос о возможности приостановления применения такого лекарственного препарата в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

Статья 66. Информация о результатах мониторинга безопасности лекарственных препаратов

Уполномоченный федеральный орган исполнительной власти, осуществляющий мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации, по результатам мониторинга размещает на своем официальном сайте в сети Интернет информацию о принятых решениях о внесении изменения в инструкцию по применению лекарственного препарата, о приостановлении применения лекарственного препарата, об изъятии из обращения лекарственного препарата или о возобновлении применения лекарственного препарата.

2. 10 Глава 14. Информация о лекарственных препаратах

Статья 67. Информация о лекарственных препаратах

1. Информация о лекарственных препаратах, отпускаемых по рецепту на лекарственный препарат, должна содержаться только в специализированных изданиях, предназначенных для медицинских, фармацевтических, ветеринарных работников. Информация о лекарственных препаратах для специалистов в области обращения лекарственных средств может содержаться в монографиях, справочниках, научных статьях, в докладах на конгрессах, конференциях, симпозиумах, научных советах, а также в инструкциях по применению лекарственных препаратов.

2. Информация о лекарственных препаратах, отпускаемых без рецепта на лекарственный препарат, может содержаться в публикациях и объявлениях средств массовой информации, специализированных и общих печатных изданиях, инструкциях по применению лекарственных препаратов, иных изданиях субъектов обращения

лекарственных средств. Рекламные материалы о лекарственном препарате, отпускаемом без рецепта на лекарственный препарат, должны соответствовать инструкции по применению лекарственного препарата.

3. Допускается использование любых материальных носителей, позволяющих хранить, передавать и использовать информацию о лекарственных препаратах без ее искажения.

2.11 Глава 15. Ответственность за нарушение законодательства Российской Федерации при обращении лекарственных средств и возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов

Статья 68. Ответственность за нарушение законодательства Российской Федерации при обращении лекарственных средств

Нарушение законодательства Российской Федерации при обращении лекарственных средств влечет за собой ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации.

Статья 69. Возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов

1. Производитель лекарственного препарата обязан возместить вред, причиненный здоровью граждан вследствие применения лекарственного препарата, если доказано, что:

1) лекарственный препарат применялся по назначению в соответствии с инструкцией по применению лекарственного препарата и причиной вреда явился ввод в гражданский оборот недоброкачественного лекарственного препарата;

2) вред здоровью причинен вследствие недостоверной информации, содержащейся в инструкции по применению лекарственного препарата, изданной производителем лекарственного препарата.

2. В случае, если вред здоровью граждан причинен вследствие применения лекарственного препарата, пришедшего в негодность в результате нарушения правил хранения лекарственных средств, правил оптовой торговли лекарственными препаратами, правил отпуска лекарственных препаратов, правил изготовления и отпуска лекарственных препаратов, возмещение вреда осуществляется соответственно организацией оптовой торговли лекарственными средствами, аптечной организацией, индивидуальным предпринимателем, имеющими лицензию на фармацевтическую деятельность или лицензию на медицинскую деятельность, медицинской организацией, имеющей лицензию на фармацевтическую деятельность (ее обособленным подразделением (амбулаторией, фельдшерским и фельдшерско-акушерским пунктами, центром (отделением) общей врачебной (семейной) практики), расположенным в сельском поселении, в котором отсутствует аптечная организация), допустившими продажу или отпуск такого лекарственного препарата.

3. Возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов или совершения противоправных действий субъектами обращения лекарственных средств, осуществляется в соответствии с законодательством Российской Федерации.

2.12 Глава 16. Заключительные положения

Статья 70. О признании утратившими силу отдельных законодательных актов (положений законодательных актов) Российской Федерации

Признать утратившими силу:

1) Федеральный закон от 22 июня 1998 года N 86-ФЗ "О лекарственных средствах" (Собрание законодательства Российской Федерации, 1998, N 26, ст. 3006);

2) Федеральный закон от 2 января 2000 года N 5-ФЗ "О внесении изменения и дополнений в Федеральный закон "О лекарственных средствах" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2000, N 2, ст. 126);

3) статью 40 Федерального закона от 10 января 2003 года N 15-ФЗ "О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты Российской Федерации в

связи с принятием Федерального закона "О лицензировании отдельных видов деятельности" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2003, N 2, ст. 167);

4) статью 31 Федерального закона от 30 июня 2003 года N 86-ФЗ "О внесении изменений и дополнений в некоторые законодательные акты Российской Федерации, признании утратившими силу отдельных законодательных актов Российской Федерации, предоставлении отдельных гарантий сотрудникам органов внутренних дел, органов по контролю за оборотом наркотических средств и психотропных веществ и упраздняемых федеральных органов налоговой полиции в связи с осуществлением мер по совершенствованию государственного управления" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2003, N 27, ст. 2700);

5) статью 101 Федерального закона от 22 августа 2004 года N 122-ФЗ "О внесении изменений в законодательные акты Российской Федерации и признании утратившими силу некоторых законодательных актов Российской Федерации в связи с принятием федеральных законов "О внесении изменений и дополнений в Федеральный закон "Об общих принципах организации законодательных (представительных) и исполнительных органов государственной власти субъектов Российской Федерации" и "Об общих принципах организации местного самоуправления в Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2004, N 35, ст. 3607);

6) статью 28 Федерального закона от 18 декабря 2006 года N 231-ФЗ "О введении в действие части четвертой Гражданского кодекса Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2006, N 52, ст. 5497).

Статья 71. Вступление в силу настоящего Федерального закона

1. Настоящий Федеральный закон вступает в силу с 1 сентября 2010 года.

2. Лекарственные средства, зарегистрированные до дня вступления в силу настоящего Федерального закона, подлежат включению в государственные реестры лекарственных средств с внесением указанных в части 1 статьи 33 настоящего Федерального закона сведений об этих лекарственных средствах без прохождения вновь процедуры государственной регистрации лекарственных препаратов.

3. Государственная регистрация лекарственных препаратов, представленных на указанную регистрацию до дня вступления в силу настоящего Федерального закона, осуществляется в соответствии с настоящим Федеральным законом на основании документов и данных, представленных до дня вступления в силу настоящего Федерального закона.

4. Со дня вступления в силу настоящего Федерального закона и по 30 апреля 2011 года включительно допускается проведение экспертизы лекарственных средств экспертами экспертного учреждения до прохождения ими аттестации в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

5. Со дня вступления в силу настоящего Федерального закона и по 31 декабря 2013 года включительно осуществляется переход к производству лекарственных средств в соответствии с правилами организации производства и контроля качества лекарственных средств, указанными в части 1 статьи 45 настоящего Федерального закона, в полном объеме. Сроки перехода производства лекарственных средств к их производству в соответствии с конкретными требованиями данных правил, включая сроки аттестации уполномоченных лиц, указанных в частях 6 и 7 статьи 45 настоящего Федерального закона, устанавливаются Правительством Российской Федерации.

6. Лицензии на производство лекарственных средств, выданные до 1 января 2014 года, действуют после 1 января 2014 года до истечения срока их действия при условии соответствия лицензиата правилам организации производства и контроля качества лекарственных средств, указанным в части 1 статьи 45 настоящего Федерального закона.

Президент Российской Федерации

Д. Медведев

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
9. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Основные термины рецептуры и фармации и их определения.
2. Расшифровать (статью 1, 2, 3, 4) федерального закона о лекарственных средствах.
3. Государственное регулирование отношений, возникающих в сфере обращения лекарственных средств (статья 5, 6, 7)
4. Государственная система контроля качества эффективности, безопасности лекарственных средств (статья 8, 9, 10, 11, 12)
5. Государственная регистрация лекарственных средства (статья 19)

Лекция 3

Классификация действий лекарственных средств

3.1 Побочное действие лекарственных средств

ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ - неблагоприятные эффекты, возникающие при применении лекарственных средств в терапевтических дозах.

Действие лекарственных средств, благодаря к-рому достигается фармакотерапевтический эффект, называют основным (главным). Ему могут сопутствовать дополнительные эффекты, к-рые не представляют фармакотерапевтической ценности и в связи с этим являются нежелательными. Такие эффекты обозначают как побочные. Характер эффектов каждого лекарственного препарата следует оценивать в соответствии с конкретной клин. ситуацией. Так, способность атропина уменьшать секрецию слюнных и бронхиальных желез при применении его для премедикации перед наркозом расценивается как основной эффект, а при использовании препарата в качестве спазмолитика - как побочный. В нек-рых случаях побочные эффекты могут быть индифферентными, т. е. не вызывать каких-либо серьезных расстройств состояния организма (напр., изменения окраски волос при длительном применении хингамина). Однако в подавляющем большинстве случаев побочные эффекты имеют неблагоприятный для организма характер (напр., рвота при применении морфина и сердечных гликозидов, явления лекарственного паркинсонизма, вызываемые нейролептиками, и др.), а иногда представляют серьезную опасность для здоровья (напр., агранулоцитоз при применении бутадиона и ряда других препаратов).

Общими факторами, предрасполагающими к появлению побочных эффектов, являются назначение лекарств в предельно высоких терапевтических дозах; дозирование без учета индивидуальных особенностей организма, наследственного и патофизиол. статуса больного; длительное лечение; детский или старческий возраст; полипрагмазия (одновременное назначение большого числа лекарственных средств).

Различают побочные эффекты *аллергической и неаллергической природы*. Побочные эффекты аллергического происхождения характеризуются следующими признаками: между реакцией на лекарство и первым приемом его всегда имеется временной интервал, т. е. реакция возникает на повторное применение; реакцию могут вызывать даже минимальные дозы препарата; реакция повторяется при последующих приемах препарата; реакция не напоминает типичных фармакол. эффектов лекарства и проявляется в виде различных признаков аллергии (крапивницы, сывороточной реакции, отека Квинке и т. п.).

По механизмам своего развития аллергия на лекарства не отличается от аллергии на прочие чужеродные для организма вещества. Способностью вызывать лекарственную аллергию обладают не только лекарственные препараты белковой и полипептидной структуры (инсулин, ферментные препараты и др.), являющиеся полными антигенами, но и многие препараты и их метаболиты небелковой структуры (напр., пенициллины, салицилаты и др.), к-рые в организме образуют комплексы с эндогенными макромолекулами (белками и др.) и таким образом приобретают свойства полных антигенов.

Лекарственная аллергия протекает в виде аллергических реакций немедленного или замедленного типов. Побочные эффекты, протекающие по типу аллергических реакций немедленного типа, могут быть локализованными (напр., крапивница, бронхоспазм, отек

Квинке и др.) или генерализованными (напр., анафилактический шок). Аллергические реакции замедленного типа в ответ на лекарства чаще всего протекают по типу контактного дерматита и клинически проявляются локальным отеком и воспалением. Лекарственная аллергия обычно имеет перекрестный характер, т. е. развивается по отношению ко всем или большинству препаратов, близких по хим. строению (напр., ко всем препаратам группы пенициллина, всем сульфаниламидным препаратам и т. д.), поэтому для профилактики аллергических осложнений перед назначением какого-либо препарата необходимо выяснить, не было ли в анамнезе у больного аллергических реакций не только на назначаемый препарат, но и на другие родственные ему в хим. отношении препараты. Для лечения и профилактики побочных эффектов аллергической природы используют противоаллергические средства.

Побочные эффекты неаллергического происхождения по патогенетическому признаку можно классифицировать следующим образом: 1) побочные эффекты, связанные с действием на специфические рецепторы разных органов и тканей; 2) побочные эффекты цитотоксической природы: а) цитотоксическое действие общеклеточного характера; б) избирательное цитотоксическое действие; 3) побочные эффекты ферментативной природы; 4) побочные эффекты, связанные с нарушением обмена веществ; 5) побочные эффекты, обусловленные изменением сапрофитной микрофлоры организма или массовой гибелью возбудителей инфекционных и паразитарных болезней; 6) побочные эффекты, связанные с генетическими факторами; 7) лекарственная зависимость; 8) тератогенное, эмбриотоксическое действие; 9) местное раздражающее действие; 10) побочные эффекты, связанные с взаимодействием лекарственных веществ. Побочные эффекты, связанные с действием лекарственных средств на специфические рецепторы, развиваются гл. обр. вследствие того, что чувствительные к препаратам рецепторы даже одного типа имеют разную органную локализацию. В связи с этим при действии лекарственных средств наряду с желательным в терапевтическом отношении изменением функций пораженного органа могут одновременно развиваться различные сопутствующие эффекты со стороны других органов. Так, при назначении м-холиноблокаторов (атропина, скополамина и др.) в качестве спазмолитиков помимо терапевтически целесообразного снижения тонуса гладкой мускулатуры жел. -киш. тракта наступают также нарушения функций сердца (тахикардия), глаза (паралич аккомодации, повышение внутриглазного давления) и др., к-рые в данном случае по своей значимости имеют характер побочного действия.

Побочные эффекты цитотоксической природы, возникающие при приеме нек-рых веществ (напр., противоопухолевых средств с цитостатическим типом действия), имеют общеклеточный характер и проявляются признаками поражения многих тканей. Вместе с тем цитотоксические побочные эффекты могут иметь и избирательный характер, напр. поражение слухового или вестибулярного аппарата антибиотиками - аминогликозидами (стрептомицином и др.), гепатотоксическое действие парацетамола, изониазида и др.

Побочные эффекты ферментативной природы характерны для препаратов, являющихся ингибиторами ферментов. Так, большинство проявлений побочного действия антихолинэстеразных средств обусловлено их способностью угнетать активность холинэстеразы, а препаратов тяжелых металлов (ртути, серебра и др.) - угнетением активности тииоловых ферментов.

В ряде случаев побочное действие может быть результатом нарушения обмена веществ под влиянием лекарств. Таковы, напр., нарушения белкового, углеводного и водно-солевого обмена при применении глюкокортикоидных препаратов, нарушения обмена мочевой к-ты при применении нек-рых мочегонных средств и др.

Побочные эффекты, связанные с изменениями сапрофитной микрофлоры организма, могут развиваться при применении различных химиотерапевтических средств - антибиотиков, сульфаниламидных препаратов и других веществ, подавляющих развитие сапрофитных микроорганизмов. К такого рода побочным эффектам относятся дисбактериоз и некоторые нарушения витаминного баланса (см. Витаминная недостаточность). В случае массовой гибели возбудителей инфекции под влиянием химиотерапевтических средств могут возникать так наз. реакции обострения, которые являются следствием интоксикации организма продуктами распада микроорганизмов и обычно проявляются усилением основных признаков инф. заболевания (напр., лихорадки, сыпи и т. п.).

Побочные эффекты, связанные с генетическими факторами, чаще всего обусловлены врожденной недостаточностью отдельных ферментов и возникают только у лиц, страдающих такого рода недостаточностью. Напр., гемолитическая анемия при применении хинина, хинидина, примахина, нитрофуранов, сульфаниламидов и др. у больных с генетически обусловленным дефицитом фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в эритроцитах. Генетически обусловлена также повышенная чувствительность к действию Курарепоподобного препарата дитилина.

Особым видом побочного действия лекарств является физическая и психическая лекарственная зависимость. Физическая лекарственная зависимость (пристрастие) характеризуется непреодолимым стремлением к повторным приемам вызвавшего зависимость препарата и симптомами абстиненции (лишения) при его отмене. При психической лекарственной зависимости отмена вызвавшего ее препарата приводит лишь к эмоциональному дискомфорту. Некоторые лекарственные средства (морфин, кодеин, промедол, транквилизаторы бензодиазепинового ряда, снотворные средства из числа производных барбитуровой к-ты и др.) вызывают как физическую, так и психическую лекарственную зависимость, а кокаин - только психическую.

При назначении во время беременности некоторые лекарственные средства оказывают неблагоприятное действие на эмбрион (эмбриотоксическое действие) или на плод (фетотоксическое действие). Если действие препарата на эмбрион или плод приводит к врожденным порокам развития (напр., к расщеплению верхней губы, неба, недоразвитию конечностей и т. п.), такого рода проявление побочного действия обозначают как тератогенное. Неблагоприятное действие лекарств на плод у человека изучено недостаточно. В связи с этим большинство лекарств при беременности (особенно в первые 2-3 мес.) можно назначать только по абсолютным показаниям.

Побочное действие лекарственных препаратов, обладающих местнораздражающими свойствами, проявляется в основном признаками локального раздражения тканей в месте введения препаратов. Так, при внутримышечном введении нек-рые препараты (пенициллины, цефалоспорины, анальгин, магния сульфат и др.) вызывают болевые ощущения и инфильтраты в области инъекции. При внутривенном введении веществ с местнораздражающими свойствами (пропанидида, амфотерицина В и др.) возможны возникновение болезненности по ходу вены и развитие в последующем флебита и тромбоза. При приеме через рот местнораздражающие вещества обычно вызывают диспептические расстройства. Одной из причин проявления нежелательного (побочного) действия лекарственных веществ может быть использование их нерациональных комбинаций (см. Несовместимость лекарственных средств). Так, при введении адреналина на фоне действия альфа-адреноблокаторов (напр., фентоламина или тропифена) прессорное действие адреналина извращается, и он вместо повышения вызывает

снижение АД, а при одновременном назначении с антидепрессантами из числа ингибиторов моноаминоксидазы (ниаламидом и др.) резерпин вместо снижения АД может вызывать его повышение. В некоторых случаях при совместном назначении лекарственных препараты усиливают проявления побочного действия друг друга. Напр., нестероидные противовоспалительные средства могут усиливать способность глюкокортикоидных препаратов вызывать изъязвления слизистой оболочки желудка, а хинидин и пропранолол - способность сердечных гликозидов нарушать атриовентрикулярную проводимость миокарда и т. д.

3.2 Фармакокоррекция лекарственных отравлений

Фармакокоррекция общих патологических синдромов. Клиническое проявление болезни, как ответ организма на болезнетворное начало. Общие патологические синдромы, свойственные целому ряду неинфекционных и инфекционных заболеваний (температурная реакция, воспаление, кашель, рвота, диарея и др.). Принципы симптоматической фармакотерапии. Фармакокоррекция температурной (лихорадочной) реакции организма. Механизм терморегуляции и причины его нарушения. Роль токсигенов в возникновении гипертермии. Значение гипертермии при инфекционной патологии. Патогенетическое значение гипертермии. Механизм действия средств, корректирующих гипертермическое состояние организма. Необходимость их назначения. Основные жаропонижающие средства: фенацетин, парацетамол, антипирин, салицилаты и др. Анальгетическое и противовоспалительное действие антипиретиков и возможные побочные эффекты от их применения. Фармакокоррекция воспаления. Сущность воспаления как универсальной реакции организма на воздействие разнообразных экзогенных и эндогенных повреждающих факторов. Три основные фазы воспалительного процесса: альтерация (повреждение), экссудация (отек), пролиферация (восстановление поврежденных тканей). Роль фосфолипидов, арахидоновой кислоты, циклических эндопероксидов, простагландинов и других медиаторов в развитии воспалительного процесса (патологические мишени воспаления). Две группы фармакологических средств, корректирующих течение воспалительной реакции: стероидные (гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолон, синаflan) и нестероидные (кислота ацетилсалициловая, кислота мефенамовая, кислота флуфенимовая, бутадиион, амидопирин, индометацин, ортофен, ибупрофен, напроксен) противовоспалительные средства. Механизм действия противовоспалительных средств стероидной и нестероидной природы. Показания к применению в зависимости от места локализации и тяжести воспалительного процесса. Возможные побочные явления при назначении противовоспалительных средств. Фармакологические средства, применяемые при желудочно-кишечных болезнях и патологических синдромах: байтрил, бисептол, бифацид, гексаметилентетрамин, гемодез, глюкоза, диарин, камагсол, левомицетин, масло касторовое, метоклопрамид, молочная кислота, настойка чемерицы, натрия сульфат, пилокарпина гидрохлорид, прозерин, раствор Рингера-Локка, стимулен, тетрациклин, тимоген, тимпанин, тимпанол, тиэтилперазин, растворы формальдегида. Фармакостимуляция аппетита и переваривающей активности пищеварительных соков. Показания к применению горечей и других средств, улучшающих пищеварение. Ферментные препараты, слабительные (в субтерапевтических дозах), желчегонные. Понятие об эрго-тропиках.

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
10. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Побочное действие лекарственных средств.
2. Фармакокоррекция лекарственных отравлений
3. Побочное действие лекарства вследствие повышения его количества.
4. Общее токсическое действие лекарств на организм животного.
5. Побочные действие неаллергического характера.
6. Побочные действия аллергического характера.

Лекция 4

Несовместимость лекарственных средств

4.1 Классификация нежелательных эффектов, возникающих в результате взаимодействия лекарств

Согласно терминологии, разработанной Всемирной организацией здравоохранения, *неблагоприятная побочная реакция определяется как любая непреднамеренная и вредная для организма человека реакция, которая возникает при использовании лекарственного препарата в обычных дозах с целью профилактики, лечения и диагностики.*

Неблагоприятные побочные реакции на лекарственные средства многообразны по своим клиническим проявлениями, по механизмам и частоте их возникновения. Есть немало вопросов, касающихся патогенеза развития НПР и роли различных факторов в этих процессах, которые до сих пор остаются неясными.

Этим объясняется сложность создания единой всеобъемлющей классификации НПР. Многие отечественные и зарубежные исследователи предлагали свои варианты систематизации основных видов побочного действия лекарств. Каждый из них имеет преимущества и недостатки.

В настоящее время современному уровню знаний соответствует в большей степени классификация, в основу которой положены предложения Wade & Beely, Rawlings & Thompson, модифицированные впоследствии Royer. Она

используется как в работе национальных и региональных центров по изучению побочных действий лекарственных средств разных стран, так и в Программе ВОЗ по международному мониторингу лекарств. Согласно этой классификации НПР условно подразделяются на четыре типа - А, В, С и D (табл.21).

Таблица 2.1

Классификация неблагоприятных побочных реакций

Неблагоприятные побочные реакции, зависящие от дозы (тип А)	Избыточный терапевтический эффект Побочные эффекты: - фармакологические - токсические Вторичные эффекты
Неблагоприятные побочные реакции, независимые от дозы (тип В)	Иммуноаллергические Неизвестного механизма
Неблагоприятные побочные реакции вследствие длительной терапии (тип С)	Толерантность Зависимость Синдром отмены Кумулятивные эффекты Эффекты подавления выработки гормонов
Отсроченные эффекты (тип D)	Мутагенность Канцерогенность Тератогенность

4.2 Неблагоприятные побочные реакции типа А обусловлены фармакологическими свойствами и токсичностью самого лекарственного средства или его метаболитов. Они предсказуемы на основании знаний их фармакологических свойств, возникают часто, зависят от дозы препарата, для них характерна невысокая летальность. На долю реакций этого типа приходится около 75 % от всех НПР на лекарственные препараты.

Усиление обычного терапевтического эффекта. НПР типа А могут проявляться усилением желаемого терапевтического эффекта при введении препарата в обычных рекомендуемых дозах. В отношении многих лекарственных средств доза должна подбираться индивидуально в зависимости от многих факторов, например, таких как состояния функций почек, печени, которые влияют на фармакокинетику препаратов, наличия тех или иных заболеваний у больного, от которых зависит проявления токсичности, генетически детерминированных особенностей обмена препаратов. Примером могут служить антикоагулянты. Назначение их в слишком малых дозах приводит к неадекватной пролонгации протромбинового времени, применение в слишком высоких - к кровотечениям. Гипогликемия может быть следствием лечения инсулином или антидиабетическими препаратами для приема внутрь в дозах ненамного превышающих те, которые обеспечивают адекватный контроль уровня сахара в крови.

Фармакологические и токсические побочные эффекты. К сожалению, многие лекарственные препараты не обладают достаточной избирательностью действия и, влияя на различные рецепторы или системы организма, они, помимо желаемого терапевтического, вызывают многие другие, так называемые побочные, фармакологические эффекты. Эти эффекты зависят от фармакологических свойств препаратов. Так, например, бета-адреноблокаторы, оказывая действие на рецепторы сердца (с чем связывают их гипотензивный эффект), одновременно воздействуют на рецепторы бронхов, что приводит к бронхоспазму. При увеличении дозы (в рамках рекомендуемых) этих препаратов, при формировании относительной или абсолютной передозировки (например, при нарушении функции печени или почек, выводящих препараты из организма) будут усиливаться нормальный терапевтический эффект (снижение артериального давления), а также побочные фармакологические эффекты, обусловленные влиянием препарата на Другие органы и системы (например, бронхи).

Препараты белладонны (атропин), назначаемые для снятия спазма гладких мышц при почечных, печёночных или кишечных коликах, воздействуя на м-холинорецепторы мышц глаза, повышают внутриглазное давление, что при глаукоме может приводить к отслойке сетчатки и необратимой слепоте.

В определенных клинических ситуациях побочный эффект может стать терапевтическим эффектом. Так, при использовании изоприналина в качестве бронхорасширяющего средства возможно появление у больного характерного для него побочного эффекта в виде тахикардии и может возникнуть риск развития сердечной аритмии. Но способность препарата вызывать тахикардию может быть использована с терапевтической целью у больных с сердечной блокадой для увеличения частоты сердечных сокращений. Кодеин, используемый в качестве анальгетического средства, вызывает такой побочный эффект, как запоры, при диарее это действие препарата оказывается терапевтическим.

Многие лекарственные препараты могут быть причиной *токсических побочных эффектов*. Токсический эффект не всегда связан со передозировкой (экзогенный механизм возникновения), но и зависит от внутренних факторов, таких как индивидуальная чувствительность, обусловленная метаболизмом, состояние других видов обмена, например калия при дигиталисной интоксикации, нарушения выведения препарата (застойные почки при недостаточности кровообращения, повышение дозы при гипопротеинемии и т.д.). В развитии токсических эффектов большую роль играет так называемый терапевтический индекс препарата.

Разница между дозой, необходимой для достижения терапевтического эффекта, и дозой, которая вызывает токсический эффект, обозначается как *терапевтический индекс*.

Препараты, для которых эта разница значительная, относятся к препаратам с большой шириной действия.

Такие препараты редко вызывают токсические реакции. Напротив, для препаратов с малой шириной терапевтического индекса трудно бывает избежать развития токсических осложнений. К препаратам с малой шириной терапевтического действия относятся, например, антибиотики амино-гликозидного ряда, с которыми связывают вестибулярные нарушения, глухоту, поражения почек. Малая ширина терапевтического действия свойственна многим препаратам, в частности цитостатикам, теофиллину.

При разработке новых лекарственных препаратов предпринимаются попытки увеличить избирательность их действия, что позволяет снизить частоту возможных побочных эффектов.

Вторичные эффекты лекарственных препаратов тоже относят к НПР типа А. Это такие эффекты лекарственных средств, которые напрямую не связаны с самим препаратом, а обусловлены последствиями его действия. Например, антибиотики широкого спектра при приеме внутрь могут угнетать нормальную кишечную флору кишечника. В результате создаются условия для развития суперинфекции, которая может быть вызвана резистентными микроорганизмами. Кандидозная инфекция часто является следствием лечения тетрациклинами. Другой пример -псевдомембранозные колиты, вызываемые линкомицином и клиндамицином.

Кортикостероиды и иммунодепрессанты угнетают защитные свойства организма, что является предрасполагающим фактором к развитию инфекции. В этих условиях возможна активизация латентных форм туберкулеза, оппортунистических инфекций, вызываемых микроорганизмами, не патогенными в нормальных условиях. Длительное применение иммунодепрессантов после трансплантации почек сопряжено с риском развития вирусных инфекций, вызываемых цитомегаловирусом, или грибковых инфекций, которые являются чрезвычайно серьезными, часто заканчиваются летальными исходами.

4.3 Неблагоприятные побочные реакции типа В чаще всего являются реакциями иммуноаллергической природы (например, анафилактический шок, синдром Стивенса-Джонсона). К этому типу относятся также некоторые генетически детерминированные реакции.

Они возникают редко, не связаны с дозой препарата, часто серьезные. Эти реакции трудно предвидеть (непредсказуемые, неожиданные). Для реакций этого типа характерна высокая летальность. Считается, что реакции этого типа составляют около 25% от числа всех зарегистрированных.

Реакции повышенной чувствительности могут быть при всех путях введения препарата, в том числе и местном. При наличии повышенной чувствительности организма НПР возникают даже на очень малые дозы препарата.

Неблагоприятные побочные реакции типа В иммуноал-лергического генеза - это результат ответной реакции на взаимодействие антигена с антителом. В роли антигена выступают многие лекарства или его метаболиты. Для развития реакций этого типа необходимо формирование повышенной чувствительности (сенсibilизации) после предшествующего контакта организма с препаратом или химически сходным соединением. Многие лекарственные препараты обладают антигенной активностью. Лекарства с высоким молекулярным весом, такие как белки и пептидные гормоны, могут действовать как полные антигены, поэтому они наиболее опасны с точки зрения вероятности возникновения таких реакций. Но большинство препаратов имеют низкий молекулярный вес, и они становятся полными антигенами только после их связи с белками организма. Некоторые аллергические реакции вызываются не самим лекарственным веществом, а его метаболитами или примесями.

К генетически обусловленным реакциям типа В, т.е. связанным с какими-либо врожденными нарушениями, относят, например, некоторые редкие, необычные реакции в результате дефицита или нарушений в ферментной системе. Механизм многих таких

реакций остается невыясненным. В табл. 2.2 приводятся примеры некоторых таких НПР типа В.

Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы наиболее часто встречающийся дефицит ферментов у человека, особенно у американских и африканских негров и некоторых представителей средиземноморской расы. Этот фермент участвует в образовании восстановительного глутатиона, необходимого для стабильности эритроцитов. При дефиците этого фермента некоторые препараты, применяемые в обычных дозах, могут вызывать гемолиз. Такой препарат, как дапсон, в отличие от других способен вызывать гемолиз и у многих индивидуумов с нормальной ферментной системой.

Таблица 2.2

Генетически обусловленные НПР типа В с известным генетическим дефектом

Фармакологический параметр	Неблагоприятная Лекарственные побочная средства	реакция
Дефицит глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы	Гемолиз	Примахин Сульфанилами ды Дапсон Нитрофуранто ин Аспирин Фенацетин
Дефицит метгемоглобин редуктазы	Метгемоглобинемия	Сульфанилами ды Фенацетин Дапсон Нитрофуранто ин Примахин Местные анестетика (прокаин, прилокаин) Нитраты, нитриты Хлораты

Метгемоглобинемию индуцируют лекарственные препараты, которые увеличивают скорость окисления гемоглобина. Но метгемоглобинемия возможна и у лиц с нормальной скоростью окисления при использовании препаратов, перечисленных в таблице, в больших дозах. В норме метгемоглобинемия быстро регрессирует под влиянием метгемоглобин редуктазы, которая присутствует в красных кровяных клетках.

При дефиците фермента развивается гемолиз, и восстановление идет очень медленно после выведения препарата из организма.

К НПР типа В, генетически детерминированным, относят и *порфирию*. Различные врожденные формы порфирии являются следствием нарушений обмена порфирина, при котором имеется гиперпродукция фермента - синтетаза аминоклевуленовой кислоты. Многие медикаменты способствуют продукции этого фермента и в результате провоцируют острые приступы порфирии. К таким препаратам относятся барбитураты,

кортикоиды, контрацептивные и антидиабетические средства для приема внутрь, этанол, сульфонамиды, гризеофульвин, анестетики, фенитоин, эстрогены.

Злокачественная гипертермия. Имеются убедительные доказательства генетической природы злокачественной гипертермии, при которой преимущественно поражаются скелетные мышцы [10, 24]. Летальность от злокачественной гипертермии составляет 60-70%. Ее могут вызывать такие препараты, как галотан, суксаметоний, тубокурарин, бупивакаин (эпидурально), общие и местные анестетики, изофлюран и другие препараты.

Периодический паралич также относят к НПР типа В генетической природы. Дефекты в мембране скелетных мышц могут иметь клинически значимые последствия, например быть причиной приступов мышечной слабости в условиях гипер- и гипокалемии. Гиперкалемия может возникать под влиянием анестезии или после трансфузии гидрохлорида калия. Гипокалемию вызывают инсулин, ми-нералокортикоиды, адреналин, этанол.

4.3 Неблагоприятные побочные реакции типа С - это реакции, которые возникают, как правило, после длительной терапии, в результате чего у больного могут появляться ятрогенные заболевания, может увеличиваться частота развития «спонтанных» заболеваний (например, ретинопатии и др.).

Реакции этого типа часто расцениваются как серьезные, способные существенно влиять на здоровье человека и по своей природе зачастую необратимы к моменту их выявления. Они особенно трудны для изучения и выявления. Не всегда ясно определяется временной интервал между началом лечения и их развитием. К реакциям этого типа относятся *синдром отмены, лекарственная зависимость, кумулятивные эффекты и эффекты подавления выработки гормонов, толерантность.*

Примерами реакций типа С являются нейролептическая тардивная дискинезия, синдром отмены на гипотензивные средства, бета-адреноблокаторы, клонидин, празо-син.

Реакции в результате отложений препарата в тканях тоже относят к НПР типа С, они могут прогрессировать после отмены препарата. Например, хлорохин, противомаларийный препарат, предложенный в 1965 г. для лечения ревматоидного артрита, определяется в тканях в течение нескольких лет после прекращения лечения. Препарат медленно выводится из организма человека. Его отложения в пигментном и корнеальном эпителии сетчатки глаз сопровождаются затуманенностью зрения. Но если эти изменения под влиянием препарата носят обратимый характер после прекращения приема, то ретинопатия, вызываемая хлорохином, представляет большую угрозу, так как она обычно прогрессирует и приводит к необратимой потере зрения. Аналогичная ситуация складывается и при использовании фенотиазинов, способных откладываться в пигментном слое сетчатки и вызывать ретинопатию. Известные осложнения кортикостероидов в результате длительной терапии - остео-пороз, атрофия кожи - также относятся к данному типу реакций.

4.4 Неблагоприятные побочные реакции типа D, или отсроченные реакции, включают в себя канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы и другие, которые могут возникать через месяцы или годы после лечения.

Диагностика этих реакций еще более затруднительна, и она проводится с применением особых методических подходов.

Неоплазии лекарственного происхождения - наиболее серьезный тип отсроченных реакций. Для многих канцерогенов эффект зависит от дозы, и новообразования появляются в местах максимальной концентрации препарата. Так, мышьяк откладывается в коже, где и возникают кератоз, гиперпигментация и другие кожные повреждения, которые могут приводить к множественной базально-клеточной карциноме. Установлено, что цито-статики оказывают повреждающее воздействие на клетки и при длительной терапии могут индуцировать лейкемию.

Имеются многочисленные сообщения об острой лейкемии вследствие лечения мелфаланом множественной миеломы. Циклофосфамид и ряд других препаратов обладают канцерогенными эффектами.

Итак, выделяют четыре типа неблагоприятных побочных реакций. Однако следует иметь в виду, что это подразделение носит зачастую условный характер, так как в их развитии одновременно могут играть роль не один, а несколько механизмов. Характеристики четырех типов НПР представлены в табл. 2.3.

Таблица 2.3 Основные характеристики НПР

НПР типа А	НПР типа В	НПР типа С	НПР типа D
Возникают относительно редко, но часто (обычно более 1 на 100)	Наблюдаются редко (обычно менее 1 на 1000)	Возникают редко и после длительного приема препарата	Отсроченные эффекты препарата, которые возникают через месяцы или годы после лечения
Предсказуемы на основании знания фармакологического свойства	В основе развития часто лежит иммуноаллергический механизм. Генетически обусловленные	Эффекты препарата, которые приводят к увеличению частоты «спонтанных» заболеваний	Возникают редко
С увеличением дозы увеличивается частота и тяжесть	Нет выраженной зависимости от дозы препарата	Характерные, серьезные, персистирующие	Включают канцерогенные, мутагенные, тератогенные эффекты, дефекты репродуктивной системы
Обусловлены фармакологическими свойствами препарата	Часто имеются предрасполагающие факторы (например, нераспознанная к моменту развития)	Лекарственную природу трудно проследить	Диагностика этих эффектов затруднена

	сенсibiliза ция)		
Связь со временем приема лекарства может прослежи- ваться, но не всегда	Часто прослежи- вается связь со временем приема препарата		
Могут быть иногда спецефич ескими	Непредсказ уемые характерны е реакции, часто серьёзные		
Могут изучатьс я эксперем ентальны м путём			

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0

11. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Классификация нежелательных эффектов, возникающих в результате взаимодействия лекарств.
2. Несовместимости лекарственных веществ.
3. Физическая несовместимость.
3. Химическая несовместимость.
4. Фармакологическая несовместимость.
5. Антагонизм химиотерапевтических средств.

Лекция 5

Токсическое действие лекарственных средств

5.1 Этот вид ПД, наиболее часто встречающийся в практике, обусловлен повышением уровня концентрации препарата в органах и тканях, возникшей вследствие передозировки, кумуляции, снижения процессов инактивации или ослабления функции выделения. Проявления же токсического действия весьма разнообразны и могут затрагивать многие органы и системы организма, вызывая различные отрицательные явления: нефротоксическое действие, гепатотоксическое действие, влияние на нервную систему, на баланс витаминов и т.д. При этом прослеживается определенная специфичность в негативном действии препаратов, хотя она выражена значительно меньше, чем при проявлении специфического ПД и бывает свойственной различным химическим соединениям.

Что касается передозировки препарата, то она может возникнуть не только от прямого завышения дозы, например, вместо 5 мг/кг взято 50 мг/кг, но и от условного ее завышения. Та же самая доза 5 мг/кг рассчитана на животное средней упитанности. Для истощенных животных, если вещество сильно действующее, эти 5 мг/кг могут оказаться токсическими.

Условным завышением дозы является и кумуляция. Дело в том, что в практике ЛС вводят, как правило, не один, а несколько раз. При повторных введениях действие лекарств может измениться как в сторону уменьшения эффекта, так и в сторону увеличения. Увеличение эффекта целого ряда веществ связано с их способностью к кумуляции (от латинского *simulatio* - увеличение, скопление).

Различают два вида кумуляции - материальную и функциональную. При материальной кумуляции в организме накапливается лекарственное вещество. Это, прежде всего, типично для длительно действующих препаратов, которые медленно выделяются или стойко связываются жидкостями или тканями организма. Например, сердечные гликозиды из группы наперстянки, бромиды и др. препараты очень медленно выводятся из организма, поэтому при повторных назначениях повышенная их концентрация в организме может вызвать токсический эффект.

Классическим примером материальной кумуляции является накопление дихлордифенилтрихлорэтана (ДДТ) в живых организмах при поступлении данного пестицида во внешнюю среду. Ученые установили, что в воде озера Мичиган содержалось всего 0,001 мг ДДТ в 1 л, тогда как в мясе креветок этого озера концентрация пестицида

составляла уже 0,4 мг/кг, в жире рыб - 3,5 мг/кг, а в жире чаек, кормившихся этой рыбой - 100 мг/кг!

При функциональной кумуляции “накапливается” эффект действия, а не само вещество. Так при алкоголизме нарастающие изменения функции ЦНС могут приводить к психическим расстройствам вплоть до белой горячки, хотя само вещество (спирт этиловый) быстро окисляется и в тканях не задерживается. Суммируются лишь его нейротропные эффекты. Кумуляцию эффекта могут также вызывать средства, под действием которых в организме происходят необратимые или медленно обратимые процессы в органах и тканях. Например, флавакридин при однократном введении в терапевтической дозе вызывает воспалительные процессы в почках. Введенный через сутки повторно он резко усиливает патологический процесс, а после 4-5 инъекций может наступить летальный исход.

Учитывая вышеизложенное, у каждого ЛС проверяются свойства, возможности кумуляции, которые принято выражать коэффициентом кумуляции.

Коэффициент кумуляции - отношение LD_{50} к длительно вводимой суммарной дозе (обычно это $1/10 LD_{50}$, которая вводится 50-60 дней). Существует специальная формула, по которой высчитывается коэффициент кумуляции (Ккум):

$$K_{кум} = \frac{\text{суммарная доза}}{LD_{50}}$$

По коэффициенту кумуляции судят о степени кумуляции того или иного вещества (табл. 4).

Таблица 4

Классификация химических веществ по кумуляции

в организме животных (по Л.И. Медведю, 1964)

Группа	Степень кумуляции	Ккум
1-я	Сверхкумуляция	<1


2-я	Выраженная	от 1 до 3
3-я	Умеренная	от 3 до 5
4-я	Слабовыраженная	>5

Наиболее опасными являются вещества, обладающие сверхкумуляцией или выраженной кумуляцией, у которых $K_{кум}$ меньше 1 или от 1 до 3. Все это следует учитывать при назначении ЛС.

Передозировка, а, следовательно, и токсическое действие может возникнуть и от развития синергидного эффекта при одновременном назначении нескольких ЛС. Например, нейролептики усиливают действие средств для наркоза, гидрокортизон повышает проявление действия адреналина на сосуды, сочетание препаратов наперстянки с β -адреноблокаторами может привести к атриовентрикулярной блокаде, т.к. в обоих случаях уменьшается внутрисердечная проводимость. Некоторые антибиотики усиливают токсическое действие сульфаниламидов, нитрофуранов и наоборот. При этом, как уже указывалось, в процесс может вовлекаться и, как правило, вовлекается несколько систем организма. Для удобства же изучения принято подразделять токсическое действие ЛС по системному и органному принципу.

5.2 Нефротоксическое действие могут оказывать салицилаты, некоторые антибиотики - неомидин, полимиксин, амфотерицин В, в меньшей степени канамицин и стрептомицин. Такое же ПД могут проявлять сульфаниламиды, нитрофураны и некоторые лекарственные краски (флавакридина гидрохлорид). При этом возможно повреждение почек и мочевыводящих путей. Например, повреждение эпителия мочевыводящих путей сульфаниламидами связано с выпадением кристаллов (кристаллурия), тогда как аминогликозидные антибиотики и некоторые другие препараты вызывают дегенеративные изменения в паренхиме почек.

Проявление нефротоксического эффекта, как и других видов токсического действия, зависит и от способа введения препарата, от которого, в свою очередь, зависит количество выделяющегося вещества через почки и проявление отрицательного действия препарата на этот орган.

 По нашим данным, неомидин может вызывать тяжкие, нередко со смертельным исходом, дегенеративные изменения паренхимы почек. Например, на одной птицефабрике при внутримышечных введениях этого антибиотика в терапевтических дозах из 3000 обработанных кур пало 370. Перед инъекцией водный раствор неомидина смешивали с масляным раствором тривитамина и внутримышечно вводили птице. По-видимому, в

течение дня растворы в емкостях не встряхивали, и птица, которую инъецировали в конце дня, получила значительно большее количество антибиотика, чем первые партии.

5.3 Гепатотоксическое действие. Большинство ЛС, введенных обычными способами (внутривенно, внутримышечно, орально) всасываются, поступают в большой круг кровообращения и проникают в печень, которая, помимо участия в обмене веществ организма, имеет еще одну важную функцию - барьерную. В печени происходит детоксикация различных вредных веществ, поступающих в организм. Иными словами, все вещества, всасывающиеся в кровь, обязательно поступают в печень и подвергаются различным метаболическим превращениям. Отсюда вполне правомерно положение, что первый "удар" ядовитых веществ или просто чужеродных для организма, какими являются ЛС, принимает на себя печень. И хотя в процессе эволюции в печени имеются все необходимые для этой цели механизмы, при воздействии сильнодействующих веществ или же при длительном применении даже низкотоксичных соединений эти механизмы нарушаются и возникает повреждение печени. Учитывая вышеизложенное можно сказать что, многие препараты, в большей или меньшей степени, обладают гепатотоксическим эффектом. Как правило, печень поражается при отравлении препаратами тяжелых металлов, четыреххлористым углеродом и другими сильнодействующими веществами. При этом вначале возникает жировая дегенерация печени, а затем некроз. Даже ретинол (витамин А) в завышенных дозах и при длительном применении может вызвать дегенерацию печени.

Из антибиотиков наиболее выраженным гепатотоксическим эффектом обладают тетрациклины и макролиды. При оральном и внутримышечном введениях этих антибиотиков многие из них накапливаются в желчи (тетрацилин, эритромицин) и могут вызвать поражение печени.

Кроме воспаления и жировой дистрофии, тетрациклины могут вызывать и другие изменения в печени, а именно: снижение мочевинообразовательной способности, ослабление гликогенообразующей функции и др.

5.4 Влияние на нервную систему. Все без исключения препараты, тем или иным образом, оказывают влияние на нервную систему. В большей степени это влияние выражено у нейротропных средств, то есть у препаратов, которые обладают прямым непосредственным действием на какие-либо отделы нервной системы. При этом характер действия находится в прямой зависимости от чувствительности рецепторов, физико-химического строения вещества и его дозы.

В медицинской и ветеринарной практике побочные явления от использования нейротропных средств чаще возникают при передозировке средств для наркоза. В этом случае наступает агональная стадия наркоза, связанная с угнетением дыхательного и сосудодвигательного центров продолговатого мозга. Объем и частота дыхания прогрессивно снижаются, и наступает асфиксия. Возникает недостаточность сердца, артериальное давление падает. Если не принять срочные меры, возможен летальный исход.

Кроме таких тяжелых осложнений при использовании средств для наркоза, возможны судороги, а от ряда препаратов возникает очень сильная стадия возбуждения, повышенная саливация, вздутие рубца, отчего животное может погибнуть.

Из болеутоляющих средств, с точки зрения побочных влияний на организм, более опасны наркотические анальгетики, например, морфин (начиная с терапевтических доз) угнетает центр дыхания, снижая его возбудимость к углекислоте и рефлекторным воздействиям. Сначала возникает урежение частоты дыхания, которое первое время компенсируется повышением его амплитуды. При повышении дозы до субтоксической ритм дыхания уменьшается еще больше, падает амплитуда одиночных дыханий и минутный объем. Нередко отмечается неправильный дыхательный ритм, возможно периодическое дыхание. При непринятии мер возможна смерть от паралича дыхательного центра.

Побочное влияние на ЦНС, кроме препаратов угнетающего типа действия, могут оказывать и стимулирующие средства, в частности, психостимуляторы, аналептики, являющиеся стимуляторами ЦНС (коразол, бемеград, кордиамин, кофеин, стрихнин, камфора). Увеличение дозы этих ЛС приводит к генерализации процессов возбуждения, сопровождающихся повышением рефлекторной возбудимости. В токсических дозах они вызывают судороги, поэтому их иногда называют судорожными ядами. Возникают судороги в результате облегчения межнейронной передачи нервных импульсов, укорочения цикла восстановления потенциалов, иррадиации возбуждения, пролонгирования следовых реакций (например, импульсного последствия). Судороги, связанные с возбуждением преимущественного головного мозга, носят клонический характер (камфора, бемеград, кордиамин), а при воздействии на спинной мозг - тетанический характер (стрихнин). В высоких дозах вещества, влияющие преимущественно на головной мозг, могут вызвать клонико-тонические судороги.

Средства, преимущественно регулирующие функции периферического отдела нервной системы, в высоких дозах оказывают негативное влияние на ЦНС. Анестезирующие средства, особенно кокаин, дикаин и совкаин в завышенных дозах

вначале возбуждают, а затем резко угнетают ЦНС. Летальный исход при этом наступает от паралича дыхательного центра.

Негативное влияние на ЦНС, вплоть до паралича дыхательного центра, могут оказывать и вещества, действующие преимущественно в области окончаний эфферентных нервов, особенно антихолинэстеразные средства (физостигмин) и м-холиноблокаторы (атропин).

Кроме нейротропных средств, на ЦНС оказывают негативное действие соли тяжелых металлов (препараты ртути, свинца), которые вызывают вначале возбуждение, сменяющееся угнетением. Нейротоксическим эффектом обладают и некоторые антибиотики (тетрациклины, неомицин) и нитрофурановые препараты.

5.5 Влияние на баланс витаминов. Из лекарственных средств, оказывающих влияние на витаминный баланс организма, наиболее детально изучены антимикробные препараты и, прежде всего, антибиотики, наиболее широко применяемые в ветеринарной практике. При этом антибиотики в низких дозах (субтерапевтических) не только не угнетают абсорбцию витаминов и не снижают их концентрацию в организме, но даже оказывают выраженное стимулирующее действие на витаминный баланс. Кроме того, влияние антимикробных средств на витаминный обмен зависит от длительности применения препаратов, химического строения каждого из них и способов применения.

По всей вероятности, механизм угнетающего действия антимикробных препаратов на обмен витаминов включает в себя как действие препаратов на полезную микрофлору кишечника, так и вмешательство в клеточный метаболизм. Возможны и другие механизмы воздействия, в частности они препятствуют всасыванию витаминов в желудочно-кишечном тракте, блокируя некоторые звенья внутриклеточного обмена, снижают использование витаминов в каталитических процессах, создавая ложное представление об их депонировании, и изредка выступают в качестве антагонистов витаминов.

5.6 Возникновение суперинфекций. В основном суперинфекции возникают от длительного применения антибиотиков, поскольку эти препараты оказывают наиболее сильное ингибирующее действие на микроорганизмы. Однако и другие антимикробные средства могут способствовать развитию суперинфекций.

Суперинфекция может быть эндогенного и экзогенного происхождения. Эндогенная инфекция возникает тогда, когда в процессе применения антимикробных средств создаются условия для усиленного размножения условнопатогенной микрофлоры, как

правило, устойчивой к данному препарату. В результате нарушаются привычные микробные взаимоотношения, “прорываются” защитные системы организма и возникает новая инфекция.

Дело в том, что антимикробное действие препаратов не ограничивается лишь подавлением жизнедеятельности возбудителей той или иной инфекции. Их действие распространяется на все другие чувствительные к ним микроорганизмы, живущие в симбиозе с макроорганизмом. Одновременно с этим создаются благоприятные условия для усиленного размножения устойчивой к данному препарату микрофлоры.

Эндогенные инфекции могут вызывать стафилококки, энтерококки, кишечная палочка (в данном случае речь идет о непатогенных штаммах), синегнойная палочка и различные виды грибов. При этом применение препаратов, действующих на грамположительную микрофлору, вызывает образование суперинфекций за счет усиленного размножения грамотрицательных бактерий и наоборот.

В организме нарушается равновесие различных микроорганизмов: одни подавляются, другие, наоборот бурно развиваются, вызывая явления дисбактериоза, которые, в основном, возникают в желудочно-кишечном тракте, и суперинфекцию. То есть дисбактериоз в конечном итоге может переходить в суперинфекцию. Однако вовсе не обязательно возникновение инфекционной болезни как таковой, но обязательно нарушение процессов пищеварения, синтеза и усвояемости витаминов.

Причиной экзогенной суперинфекции является новый вид возбудителя, проникший в организм в момент лечения или после него и обладающий слабой чувствительностью (устойчивостью) к применяемому препарату. В данном случае возбудитель может быть как патогенным (чаще), так и условно-патогенным. Очень часто при антибиотикотерапии, особенно с применением препаратов широкого спектра действия, возникают грибные суперинфекции и, прежде всего кандидозы, вызываемые бурным размножением в организме дрожжеподобных грибов рода *Candida*. Принято считать, что чаще всего дисбактериозы, суперинфекции, в том числе и кандидозы, возникают при пероральном применении антимикробных средств, когда препараты в высоких концентрациях имеют прямой контакт с кишечной микрофлорой. Однако, как показывают наблюдения, подобные суперинфекции могут возникать и при ингаляционном применении антибиотиков.

5.7 Влияние на иммунный статус организма. По влиянию лекарственных средств на иммунологическую реактивность организма животных все препараты можно условно разделить на 3 группы:

- иммунодепрессанты;
- иммуностимуляторы;
- индифферентные вещества.

Иммунодепрессанты угнетают иммунный статус организма, иммуностимуляторы, наоборот, активизируют его, а индифферентные препараты практически не оказывают заметного влияния.

К средствам, подавляющим иммуногенез (угнетающим преимущественно клеточный иммунитет), относят глюкокортикоиды, цитостатики и некоторые другие препараты.

Иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов связывают с угнетением фазы пролиферации лимфоцитов (особенно Т-лимфоцитов). Подавляется распознавание антигена (возможно, за счет влияния на макрофаги). Снижается цитотоксичность определенных популяций Т-лимфоцитов (так называемых киллеров). Угнетается образование фактора, ингибирующего миграцию макрофагов. В то же время ряд авторов указывает, что в терапевтических дозах глюкокортикоиды не оказывают сильного ингибирующего влияния на продукцию специфических антител и на образование комплекса антиген-антитело.

Цитостатики (в основном противоопухолевые препараты: алкилирующие средства, антиметаболиты, некоторые антибиотики, радиоактивные изотопы и др.) в основном оказывают угнетающее влияние на деление иммунных клеток, что приводит к подавлению пролиферативной фазы иммунного ответа.

В медицинской практике иммунодепрессивное действие глюкокортикоидов и цитостатиков используют при аллергиях замедленного типа и для лечения злокачественных опухолей.

Кроме явных иммунодепрессантов, иммунодепрессивное действие (снижение естественной резистентности организма, иммунного ответа) могут оказывать препараты и некоторые другие вещества, при этом иммуносупрессорное действие прямо пропорционально дозе (чем больше и длительнее, тем опаснее).

5.8 Влияние препаратов на ряд систем организма. Этот вид нежелательного действия может возникнуть от длительного применения многих ЛС как обладающих, так и не обладающих выраженными кумулятивными свойствами.

При длительном применении препаратов брома, в связи с их медленным выведением из организма, бромиды кумулируют и могут быть причиной хронического отравления - бромизма. Проявляется это общей апатией, кожными поражениями и раздражением (вплоть до воспаления) слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта и дыхательных путей, что сопровождается кашлем, диареей, бронхитами и гастроэнтеритами. Животные, как правило, отстают в росте, снижаются защитные силы и продуктивность.

Длительное применение (свыше 10 дней) в терапевтических дозах нитрофурановых, сульфаниламидных препаратов и некоторых антибиотиков может способствовать развитию в организме общих токсических явлений, которые проявляются в виде угнетения, слабости, апатии, признаков анемии, снижением яйценоскости кур, приостановкой роста цыплят, особенно бройлеров и молодых животных. При этом в процесс вовлекаются многие системы организма - нервная, эндокринная, иммунная и др.

Общее токсическое действие на организм животных могут оказывать препараты сурьмы, которое проявляется депрессией, сильным раздражением желудочно-кишечного тракта (неудержимая рвота, профузный понос), нервными расстройствами.

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
12. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Нефротоксическое действие
2. Гепатотоксическое действие.
3. Влияние на нервную систему.
4. Влияние на сердце и кроветворные органы.
5. Влияние на пищеварительную систему.
6. Влияние на баланс витаминов, иммунный статус организма.

ЛЕКЦИЯ 6

Специфическое побочное действие лекарственных средств

6.1 Классификация

Этот вид негативного действия ЛС на организм включает в себя все виды (кроме основного), связанные с химическим строением и особенностями фармакодинамики препарата. К специфическим побочным действиям относятся: проявление реакции на месте введения, резорбтивное действие, привыкание (для антимикробных средств - развитие резистентных форм микроорганизмов, возбудителей болезни), эмбриотропное (способность избирательно действовать на эмбрионы), мутагенное (способность изменять наследственность) и канцерогенное.

Специфическое побочное действие ЛС проявляется при терапевтических дозах и зависит, в первую очередь, от свойств препарата как химического вещества.

6.2 Проявление реакции на месте введения. Некоторые ЛС обладают выраженным раздражающим действием на слизистые оболочки, кожные покровы, подкожную клетчатку, мышечную ткань. Например, хлоралгидрат проявляет сильное раздражающее действие на соединительную и мышечные ткани, поэтому его нельзя вводить подкожно. При подкожном введении раствор хлоралгидрата даже в небольших разведениях (3-5% растворы) вызывают воспаление и некроз тканей. Подобным действием обладает и кальция хлорид. Раствор кальция хлорида, введенный подкожно в 1-2% концентрации вызывает воспаление тканей, а в 10-15% - некроз. Кроме указанных, воспалительные реакции на месте подкожного введения вызывают растворы наганина, флавакридина гидрохлорида, четыреххлористого углерода и некоторых других препаратов.

6.3 Резорбтивное действие. Общее неблагоприятное действие на организм животных могут оказывать многие препараты. В какой-то степени этот вид побочного действия перекликается с токсическим, однако, в данном случае акцент делается на препараты, которые вызывают негативные сдвиги в организме в обычных, терапевтических дозах, тогда как токсическое действие - прежде всего результат передозировки. Тем не менее, в ряде случаев резкой границы между этими видами действия, **Резорбтивное действие.** Общее неблагоприятное действие на организм животных могут оказывать многие препараты. В какой-то степени этот вид побочного действия перекликается с токсическим, однако, в данном случае акцент делается на препараты, которые вызывают негативные сдвиги в организме в обычных, терапевтических дозах, тогда как токсическое действие - прежде всего результат

передозировки. Тем не менее, в ряде случаев резкой границы между этими видами действия, провести нельзя и следует, впрочем, как всю классификацию, принимать в некотором роде условно.

Из препаратов, оказывающих резорбтивное побочное действие, прежде всего, следует отметить те, у которых очень небольшая терапевтическая широта, то есть узкий диапазон между терапевтической и токсической дозами. Сюда относятся некоторые антигельминтики, противокровепаразитарные средства.

6.4 Привыкание организма к препаратам. Нежелательность данного явления состоит не в опасности вызвать в организме какие-то изменения, а в снижении эффективности препарата, которая возникает обычно при повторных введениях и называется - толерантностью. Чаще всего это действие проявляется у анальгетиков, слабительных и мочегонных средств. Это действие может быть связано с уменьшением всасывания вещества, увеличением скорости его инактивации и повышением интенсивности выведения, а также со снижением чувствительности специфических рецепторных образований. При толерантности для получения исходного эффекта дозу препарата необходимо повышать или одно вещество заменять другим. При втором варианте следует учитывать, что существует перекрестное привыкание к веществам, близким по химическому строению.

Особым видом привыкания является тахифилаксия - привыкание, возникающее очень быстро, иногда после первого введения вещества. Например, эфедрин при повторном введении с интервалом - 10-20 минут вызывает меньший подъем артериального давления, чем при первом применении.

Сравнительно быстро привыкают к антимикробным средствам патогенные микроорганизмы, возбудители инфекционных болезней животных, которые, приобретая резистентность, становятся устойчивыми к тому или другому препарату.

Одной из причин образования резистентности у микроорганизмов является бессистемное и неправильное применение антибиотиков, сульфаниламидов и других антимикробных средств (занижение дозы, сокращение курса лечения, применение средств без учета чувствительности микроорганизмов и др.).

Процесс возникновения устойчивости у микроорганизмов весьма сложный и в настоящее время рассматривается в генетическом аспекте, а механизм проявления - на биохимическом уровне. На сегодняшний день известно 4 фактора, обеспечивающие устойчивость:

- модификация фермента - мишени в клетке ткани;
- снижение физиологической роли мишени;
- предотвращение (уменьшение) доступа ингибитора к мишени;
- устойчивость за счет инактивации ингибитора (действие фермента пенициллиназы на пенициллины).

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
 2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
 3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
 4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
 5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
 6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
 7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
13. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Классификация. Меры борьбы.
2. Токсическое побочное действие лекарств.
3. Специфическое побочное действие лекарств.
4. Толерантность и привыкание к лекарственному веществу.
5. Индивидуальная чувствительность к препаратам.

Лекция 7

Резорбтивное действие

7.1 Привыкание организма к препаратам

Нежелательность данного явления состоит не в опасности вызвать в организме какие-то изменения, а в снижении эффективности препарата, которая возникает обычно при повторных введениях и называется толерантностью. Чаще всего это действие проявляется у анальгетиков, слабительных и мочегонных средств. Оно может быть связано с уменьшением всасывания вещества, увеличением скорости его инактивации и повышением интенсивности выделения, а также со снижением чувствительности специфических рецепторных образований. При толерантности для получения исходного эффекта дозу препарата необходимо повышать или одно вещество заменить другим. При втором варианте следует учитывать, что существует перекрестное привыкание к веществам, близким по химическому строению.

Особым видом привыкания является тахифилаксия - привыкание, возникающее очень быстро, иногда после первого введения вещества. Например, эфедрин при повторном введении с интервалом 10-20 мин вызывает меньший подъем артериального давления, чем при первом применении.

Сравнительно быстро привыкают к антимикробным средствам патогенные микроорганизмы, возбудители инфекционных болезней животных, которые, приобретая резистентность, становятся устойчивыми к тому или иному препарату. Подобное явление весьма нежелательно, так как снижается лечебная эффективность препаратов, возникает необходимость завышать дозы или применять другие средства, которых не так уж много в лечебном арсенале ветеринарного врача.

Одной из причин образования резистентности у микроорганизмов является бессистемное и неправильное применение антибиотиков, сульфаниламидов и других антимикробных средств (занижение дозы, сокращение курса лечения, применение средств без учета чувствительности микроорганизмов и др.).

Процесс возникновения устойчивости у микроорганизмов весьма сложный и в настоящее время рассматривается в генетическом аспекте, а механизм проявления - на биохимическом уровне. На сегодняшний день известно четыре фактора, обеспечивающие изменчивость:

модификация фермента - мишени в клетке ткани;

снижение физиологической роли мишени;

предотвращение (уменьшение) доступа ингибитора к мишени;

устойчивость за счет инактивации ингибитора (действие фермента пенициллиназы на пенициллины).

7.2 Эмбриотропное действие. Вещества обладающие эмбриотропным действием, вызывают либо уродства эмбрионов, тогда говорят о тератогенном действии приперата, либо гибель эмбрионов, тогда говорят об эмбриотоксическом действии вещества. Иными словами, термин "эмбриотропное действие" включает два понятия: тератогенное и эмбриотоксическое действие. К сожалению, приходится констатировать, что многие лекарственные препараты в определенной степени обладают эмбриотропным действием и их применение беременным животным должно быть ограниченным, особенно в первые 1-3 мес, когда у эмбриона формируются органы. Даже такие, казалось бы, безобидные лекарственные средства, как антибиотики или сульфаниламиды, примененные в этот критический период, могут проявить негативное влияние на плод. Так, тетрациклины отрицательно влияют на развитие костей у плода, сульфаниламиды могут вызывать гемолитическую анемию, антикоагулянты - кровоточивость и кровоизлияния во внутренние органы. Указанное положение усугубляется еще и тем, что барьер в плод, который менее защищен от всяких экстремальных воздействий. в том числе от химиопрепаратов.

7.3 Мутагенное действие. Для нынешнего периода развития общества характерны крупные экологические изменения в глобальные нарушения привычных, сложившихся взаимоотношений: организм - природа. Основа этих глобальных нарушений - научнотехнический прогресс, при котором происходит катастрофическое загрязнение окружающей среды факторами, несвойственными биосфере. Действие подобных факторов проявляются в пагубном влиянии на животных и растительный мир, вплоть до исчезновения видов, а также возникновение различных патологических состояний с повреждением наследственных структур клетки. Материальную основу мутационных изменений составляют количественные и качественные изменения ДНК - основного носителя наследственной информации или клеточных элементов хромосом - главных специальных структур-носителей, в которых хранится ДНК.

Как указывает У. К. Аликперов (1989), сейчас уже ясно, что появившиеся в среде

обитания токсичные для наследственных структур (генотоксичные) продукты кроме повышения частоты наследственных болезней, врожденных уродств и раковых заболеваний стали одной из причин сердечно-сосудистых, нервных, возрастных болезней и преждевременного старения. И это естественный регулятор обменных процессов на протяжении всей жизни индивида. У животных и растений кроме перечисленных отклонений мутации могут привести к потере сортовых и породных качеств, снижению продуктивности и воспроизводительной способности.

Принято считать, что спонтанный мутационный процесс зависит от внутренних и внешних факторов. Последние часто определяют как мутационное давление среды. Среди этих факторов наибольшее значение имеют естественный фон радиации и различные химические соединения. Химические мутагены наиболее опасны, что обусловлено их широким производством и применением, повсеместностью распространения, легкостью транспортировки, биотическим и абиотическим факторами, свойствами накапливаться в различных тканях и т.д.

Многие пестициды являются мутагенами. Об этом было известно еще в 1940-х годах. Однако такие сведения не повлияли на масштабы их применения, так как все больше и больше этих препаратов используется в народном хозяйстве. Установлено, что из пестицидов генотоксическими свойствами обладают дихлордифенилтрихлорэтан (ДДТ), гексахлоран, бутифос, гразонан и многие другие.

К сожалению, и среди широко применяемых лекарственных средств имеются активные мутагены. Это фенацетин, четыреххлористый углерод, фенол, формальдегид, нитрофурановые препараты, гормоны - эстрадиол, прогестерон, некоторые антибиотики - левомецетин, алкоголь, препараты свинца, ртути и целый ряд других препаратов.

Несмотря на широкое развитие во всем мире исследований по мутагенезу, пока изучено генетическое действие только около 1% имеющихся в биосфере химических соединений. И уже среди них обнаружены тысячи мутагенов, с которыми человек и животное сталкиваются почти постоянно.

Хотя в процессе эволюции живых организмов сформулировались различные приспособления, направленные на защиту организма от влияния экстремальных факторов среды, в том числе и от мутагенов, темпы технической революции внесли свои коррективы в этот процесс. Поскольку среда обитания загрязнена и продолжает постоянно загрязняться многочисленными химическими факторами, обладающими тератогенными и канцерогенными свойствами, то системы организма, обеспечивающие устойчивость к

экстремальным воздействиям, оказываются уже недостаточно надежными. Поэтому возникает социальная необходимость уделять профилактике генетических последствий загрязнения биосферы самое серьезное внимание. В настоящее время выделяют три подхода к решению этой проблемы: технологический, компонентный, компенсационный.

Технологический подход требует применения (хотя бы на мутационно-опасных производствах) безотходной технологии замкнутых (экологизированных) циклов всего производства, чтобы опасные вещества не выходили в окружающую среду и чтобы сырье и конечная продукция не были вредными для генетического аппарата.

Компонентный подход предполагает тщательный анализ десятков тысяч компонентов производства и множества других факторов, уже имеющихся в биосфере, с точки зрения их генетической опасности. Вполне понятно, что и вновь предлагаемые для лечения животного лекарственные средства должны проходить полную проверку, сколь бы ложной она ни была.

Однако, учитывая тот факт, что от целого ряда явных мутагенов мы пока отказаться не можем (например, средства защиты растений), да и проверка всех химических веществ, циркулирующих в биосфере, и их бесчисленных комбинаций дело не только дорогостоящее, но и очень кропотливое (всего изучен 1% химических соединений), необходимы альтернативы в этом направлении. В этой связи более эффективным выглядит компенсационный подход.

Компенсационный подход основан на повышении устойчивости генетического аппарата к экстремальным воздействиям, активации естественных систем восстановления, увеличении надежности организма в целом, его способности приспосабливаться к новым экологическим условиям. Направление это достаточно актуально, так как ясно, что на протяжении еще длительного периода, хотим мы этого или нет, организм будет сталкиваться с генотоксическими продуктами. Кроме того, даже если в обозримом будущем проблема охраны окружающей среды будет решена в глобальном масштабе, повсюду осядут замкнутые технологические циклы, станут известны все мутагены, все же и тогда будет иметь место хотя бы ограниченное, локальное воздействие токсических продуктов на наследственность. Хотя бы потому, что и на замкнутых циклах не исключены аварии с выходом в среду генотоксических продуктов, как это случилось, например, на Чернобыльской АЭС.

Поэтому компенсационный принцип профилактики генетических последствий загрязнения среды мутагенами на современном этапе становится основным. Он

предусматривает два направления - предотвращение или снижение вероятности возникновения мутации и устранение уже возникших мутаций (закрепленных в ДНК изменений) путем "реставрации" ДНК или перестройки наследственного аппарата методами генетической инженерии.

Впервые тот факт, что с помощью некоторых веществ можно не только усиливать, но и ослаблять темпы мутирования, был обнаружен в начале 1950-х годов. Тогда было установлено, что добавление в среду для выращивания бактерий некоторых пуриновых нуклеозидов (элементов, входящий в состав ДНК) приводит к снижению количества спонтанных мутаций на 60-70%. Это явление стали называть антимуtagenезом, а сами вещества - антимутагенами.

В настоящее время выяснено, что способностью снижать частоту мутаций обладает около 200 природных и синтетических соединений. Среди них имеются некоторые аминокислоты (аргинин, гистидин, метионин, цистеамин и др.), витамины и провитамины (аскорбиновая кислота, ретинол, токоферол, каротин и др.), ферменты (пероксидаза, НАДФ-оксидаза, глутатионпероксидаза, каталаза и др.), комплексные соединения, входящие в состав различных продуктов растительного и животного происхождения, фармакологические средства (сульфаниламиды, препараты фенозинового ряда, гексамидин, интерферон и др.), большая группа веществ, обладающих антиокислительными свойствами (производные галловой кислоты, ионол, оксипиридин, некоторые соли селена и др.). Приведенная классификация антимутагенов весьма условна, так как витамины одновременно относятся и к фармакологическим средствам, и к антиоксидантам. Тем не менее сама по себе эта классификация нацеливает на направленный поиск новых антимутагенов, необходимость в которых преогромная.

Действие антимутагенов изучается на бактериях (на которых и был впервые обнаружен этот феномен), грибах, высших цветковых растениях, дрозофиле, культуре клеток животных и человека, а также на различных лабораторных животных.

Уже удалось установить, что антимутагены достаточно эффективны. У рабочих и служащих, занятых в некоторых областях добывающей промышленности или на определенных химических предприятиях, в результате профессионального контакта с мутагенами уровень нарушения хромосом в клетках возрастает по сравнению с нормой в 2-3 раза. Когда же в рацион их питания вводили антимутагены, частота мутантных клеток возвращалась к норме или существенно снижалась.

Оказалось, что многие мутагены тормозят как природный мутагенез, так и

вызванный действие ионизирующих излучений и химических веществ. В то же время действие некоторых антимутогенов весьма специфично: они эффективны только по отношению к абберациям хромосом или генным мутациям. Но большинство антимутогенов неспецифично, т.е. снижает уровень природных и индуцированных различными факторами аббераций хромосом и генных мутаций. В связи с этим введено понятие индекса универсальности антимутогенов. За единицу индекса универсальности принимают антимутогенный эффект по каждому из мутационных тестов (генные мутации и абберация хромосом) на различных типах объектов (микроорганизмы, растения, культура клетки, животные), в условиях индукции мутаций факторами различной природы (спонтанный, радиационный, химический). Полученная в результате суммированная величина характеризует степень универсальности того или иного антимутогена.

Наиболее высокие индексы универсальности свойственны токоферолу, аскорбиновой кислоте, селениту натрия и др. Все известные антимутогены - лишь стабилизаторы мутационного процесса. Они не приводят к снижению темпов спонтанного мутирования ниже эволюционно сложившегося оптимального уровня, что очень важно для естественного отбора. Сейчас установлено, что степень (сила) влияния на мутагенез различных антимутогенов различна, но неизвестен ни один антимутоген, полностью подавляющий мутационный процесс. В связи с этим для оценки и сравнения антимутогенов введен еще один критерий - их эффективность, характеризующая фактическую "силу" антимутогена, степень снижения им уровня спонтанной или индуцированной мутабельности. Пока предложены два способа оценки этой эффективности.

Первый предусматривает сопоставление концентраций антимутогенов, обеспечивающих уменьшение мутаций на 50%. В этом случае чем ниже концентрация, уменьшающая наполовину мутабельность, тем эффективнее антимутоген.

Вторым способом оценивают эффективности антимутогенов по показателю отношения разницы между частотами спонтанных (исходных) и модифицированных (оставшихся после действия антимутогена) мутаций и исходному уровню мутабельности. Числовое значение эффективности действия антимутогенов рассчитывают для максимальных и минимальных концентраций, при которых проявляется антимутогенное действие. Этот показатель можно выразить и в процентах (полученную величину умножают на 100).

Кроме указанного важной фармакологической характеристикой антимутогенов

является физиологичность действия. С этой проблемой исследователи столкнулись уже на первом этапе, при исследовании антимутагенов на высших организмах. Оказалось, что, проявляя антимутагенные свойства в низких концентрациях действуют как мутагены (аргинин, глутаминовая кислота, натрия селенит, трептомицин, производные галловой кислоты и др.).

Говоря о механизме действия антимутагенов, следует подчеркнуть, что этот процесс изучен далеко не полностью. Тем не менее считают, что эффект антимутагенов может осуществляться на любом этапе мутационного процесса: от взаимодействия антимутагена с мутагеном и нейтрализации таким путем активности последнего с предотвращением поражения генетического аппарата до устранения уже возникших в ДНК изменений восстановления с ее исходной, нормальной структуры. Экспериментально это доказано. Так, одна из групп антимутагенов, получившая название дисмутагены, предохраняет ДНК от повреждающего действия внешних мутагенов как непосредственно, так и предотвращая образование токсичных для генетического аппарата веществ изредшествующих нетоксичных продуктов. Например, в организме животных ряд азотистых соединений может превращаться в токсичные нитрозосоединения, которые увеличивают поражение генетического аппарата и повышает риск возникновения злокачественных новообразований. Поэтому блокировка образования токсичных нитрозосоединений из нитратов и нитритов чрезвычайно актуальна. Эту роль могут выполнять такие дисмутагены, как тоноферол, аскорбиновая кислота, некоторые фенолы и др.

Многие мутаген и канцерогены генерируют генотоксические свободные радикалы, в частности кислородные радикалы, в процессе окисления жирных кислот, содержащихся в пище. И в данном случае противостоят им антиокислители, опять-таки тоноферол, аскобиновая кислота и многие антиокислительные ферменты.

Другие ферменты антимутагенов, таких, как хлористый кобальт, ПАБК и некоторые другие, снижает действие алкилирующих химических мутагенов путем усиления репарации ДНК.

Вполне понятно что антимутагены все больше и больше находят практическое применение, правда, пока при профилактике диетического питания. Кстати, такой характер питания эффективен не только для группы высокого риска, но и для всей популяции в целом. Например, недавние исследования Японского национального института рака, основанные на обследовании 122 тыс. человек в возрасте старше 40 лет,

показали что в группах, ежедневно потребляющих продукты с высоким содержанием антимутогенов, значительно меньше вероятность возникновения опухолей. Это и понятно, ибо раковая клетка в определенном смысле не что иное, как мутация нормальной клетки.

Однако большинство исследователей считаю, что одного лечебно-профилактического питания для борьбы с техногенным мутагезом явно недостаточно. Понадобятся и лекарственные препараты принципиально нового класса - с антимутоганными свойствами. Эти препараты будут эффективны в случаях эпизодического контакта организма с мутагенами, и их можно будет применять в определенные сроки по более интенсивным способам в соответствующих лекарственных формах. Это и является перспективной задачей нового научного направления фармакологии - генофармакологии, которое же делает в этом направлении первые шаги. И чем быстрее мы объединим под едином флагом генофармакологов, токсикологов, биохимиков, химиков, биофизиков и других специалистов, причастных к охране генофонда, тем быстрее получим весомые первые практические результаты.

7.4 Канцерогенное действие. Многочисленными экспериментами показано, что злокачественные опухоли у животных могут быть вызваны лучевыми воздействиями и химическими, так называемыми канцерогенными или бластогенными веществами, к которым относятся и некоторые ЛС. Это прежде всего препараты свинца, хрома, мышьяка, соединения ароматических углеводородов и некоторые гормоны: эстрадиол, прогестерон, тестостерон.

Согласно данным МАИР (международное агентство по изучению рака), 80-90% случаев рака у людей вызываются канцерогенными веществами, находящимися в окружающей среде. Как и в случае возникновения мутаций, с наступлением технической (в том числе и химической) революции, окружающий нас мир стал катастрофически загрязняться химическими соединениями, среди которых немало канцерогенов. Теперь известно, что более 80% мутагенов проявляют также канцерогенные свойства, т.е. способны провоцировать злокачественные образования. Как уже указывалось, 80% всех случаев рака связаны с факторами внешней среды. 200 лет назад английский врач Персифаль сообщил, что большинство английских трубочистов, не достигнув 25 лет, заболели раком кожи. Впоследствии из дегтя и сажи, с которыми контактировали английские трубочисты, было выделено канцерогенное соединение бенз (а) пирен – вещество из класса полициклических ароматических углеводородов. Позднее были выделены и другие канцерогены.

Итак, в эксперименте рак у животного можно вызвать различными средствами и способами: применить канцерогенное вещество, ввести под кожу инородное тело

определенных размеров (пластмассовые и другие пластинки), ввести вирус (вирус саркомы Рауса, болезни Марека) и, наконец, облучить. Но наибольшее значение имеют химические канцерогены.

Канцерогенное действие химических веществ связано с наличием в структуре вещества положительно заряженной (электрофильной) группы с отрицательно заряженными компонентами (нуклеофильными) клетки приводит, в конце концов, к превращению нормальной клетки в опухолевую. Те же канцерогенные вещества, которые не имеют в структуре заряженных компонентов, в организме подвергаются ферментативному воздействию, в результате чего в их молекуле появляется высокоактивная группа. Поэтому все известные канцерогены условно делятся на две группы: прямодействующие, т.е. имеющие в структуре положительно заряженный центр, и непрямые канцерогены – вещества, активирующиеся в организме.

Все прямодействующие канцерогены – вещества высокоактивные и практически не могут накапливаться в окружающей среде. Поэтому, с точки зрения онкогигиены, наиболее опасными являются непрямые канцерогены, широко распространенные в окружающей среде.

Непрямые канцерогены под действием ферментов превращаются в организме в активные канцерогены. Может возникнуть вопрос: а зачем организму превращать химически инертное и, по-видимому, неопасное соединение в высокоактивное, которое при определенных обстоятельствах может привести к его гибели? В.А. Кобляков (1989) считает, что наиболее вероятно следующее предположение. Канцерогенные вещества, нуждающиеся в активации, как правило, плохо растворимы в воде, но хорошо растворимы в жире. Поэтому они накапливаются в жироподобных компонентах мембран клетки – липидах. Если представить себе, что эти чужеродные соединения (ксенобиотики, от лат. *xenos* – чужой) не выводились бы из организма, то с возрастом все эти липиды мембран были бы заполнены ксенобиотиками. Это, конечно, сказалось бы на свойствах мембран клеток и нарушило их функции, что, наверно, привело бы клетки к гибели. Таким образом, клетка вынуждена превращать ксенобиотики в водорастворимые соединения и выводить их из организма. Для этого в клетке имеется набор специальных ферментов конъюгации, предназначенных катализировать взаимодействие жирорастворимой молекулы с водорастворимой. В процессе же превращения липидорастворимого инертного соединения в водорастворимое иногда образуется высокотоксичное электролитное соединение, способное в определенных условиях вызвать превращение нормальной клетки в опухолевую. Следует заметить, что

клетка «знает» об этой опасности и имеет специальные системы защиты в виде ферментов и соединений, разрушающих опасные соединения.

Кроме химических канцерогенов, опухоли могут вызвать и онкогенные вирусы. Впервые это доказал американский ученый П.Раус в 1906г., когда ввел здоровому животному профильтрованный гомогенат опухоли курицы (саркому Рауса). На месте введения образовалась опухоль. Это открытие по достоинству было оценено лишь через 60 лет, когда в 1966 г. П. Раусу была присуждена Нобелевская премия.

В настоящее время принято считать, что в генетическом аппарате нормальной клетки имеются гены, идентичные онкогенам вируса. Их взаимодействие с онкогеном вируса может приводить к развитию опухоли. Сейчас уже редко спорят о том, что является главной причиной возникновения злокачественной опухоли – вирус или химический канцероген. Доказательство существования в клетке онкогена, активации его, приводящей в конечном итоге к возникновению опухоли, объясняет действие как химических веществ, так и вирусов. Многие вопросы механизма возникновения рака на молекулярном уровне еще не выяснены, а они очень важны не только для понимания механизма возникновения опухоли, но и для борьбы с ним – лечения и профилактики. Говоря о проблеме борьбы со злокачественными опухолями, следует подчеркнуть, что многие крупные ученые, работающие в области онкологии, считают, что средства надо вкладывать в фундаментальные исследования, а не в поиск противоопухолевых препаратов. Так ли это? Покажет будущее. Во всяком случае, изучение и уже практическое использование антимуtagens позволяют значительно уменьшить случаи рака.

Думается, и в данном вопросе свое слово в ближайшем будущем должна сказать генофармакология. Конечно, потребуются и глубокие фундаментальные исследования, хотя бы такие, которые позволили бы детально изучить механизм инактивации в клетке опасных активных соединений, способствующих вызвать развитие опухоли. И не только изучить, но и научиться регулировать его в желательном для организма направлении, а для этого потребуются специальные препараты, о которых в настоящее время даже нельзя и предположить. Это дело научного поиска. Конечно, и сейчас имеются противоопухолевые препараты, но они недостаточно эффективные, а многие из них токсичны для организма.

Какова же роль ветеринарной фармакологии в этом вопросе в аспекте рассмотрения канцерогенного действия лекарственных средств? Прежде всего детально изучать каждое новое лекарственное средство на предмет его возможных канцерогенных

свойств. Ветфармсовет без этих данных не должен утверждать никакие препараты, как бы они ни были при той или иной патологии.

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0

14. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Привыкание организма к препаратам.
2. Эмбриотоксическое действие.
3. Канцерогенное действие.
4. Мутагенное действие лекарственных веществ.
5. Лекарственная зависимость.

Лекция 8

Неспецифическое побочное действие лекарственных веществ

Этот вид побочного действия лекарственных средств связан с индивидуальными особенностями организма, с состоянием его систем, и в первую очередь, с иммунологическим статусом. Условно неспецифическое побочное действие объединяет два понятия: медикаментозные аллергии и видовую чувствительность организма к препарату.

8.1 Аллергии – это иммунные реакции, возникающие при попадании в сенсibilизированный организм антигена (аллергена). Аллергией называют приобретенную, специфически измененную способность (готовность) организма к реакции, основанную на взаимодействии антигена с антителом, регулируемую генетическими факторами, но не со специфическим фармакологическим действием лекарственного вещества. Аллергия развивается по законам иммунологической реактивности организма. Термин «приобретенная» указывает на то, что организм предварительно имел контакт с разрешающим антигеном (возможно, этот контакт был у родителей или даже прародителей).

Хотя ряд исследователей утверждают, что аллергические антитела, как правило, не проходят через плаценту и, следовательно, лекарственная аллергия не может быть врожденное, что она формируется в процессе жизни индивида, сам факт выработки повышенной чувствительности (сенсibilизации) зависит от генетических, наследственных, предрасполагающих факторов.

Понятие «аллергия» ввел в употребление австрийский педиатр Пиркс в 1906 г. «Аллергия» происходит от двух греческих слов: «аллос» - другой, и «эргон» - я делаю. Дословно – «делание по-другому». То есть термин «аллергия» обозначает измененную чувствительность и реактивность организма по отношению к тому или иному веществу.

Следует подчеркнуть, что широкое применение ЛС, особенно антибиотиков, сульфаниламидов и других привело к сенсibilизации многих людей и животных и возникновению различных аллергических осложнений и заболеваний, начиная от кожного зуда и кончая воспалительными реакциями, реакциями различных органов вплоть до летального исхода.

Как указывают А.Н. Кудрин и Ю.П. Бородин (1985), «специфически измененная реактивность» означает измененную реакцию и повышенную чувствительность только к определенной группе препаратов, имеющих близкое химическое или, как говорят, антигенное родство. Такими свойствами обладают все сульфаниламидные препараты, новокаин, дикаин, липокаин; антибиотики пенициллинового ряда, включая

полусинтетические (ампициллин, оксациллин и др.); левомецетин и синтомицин, тетрациклины, стрептомицин, неомицин, канамицин, гентамицин; фенерган, дипразин, тизерцин, амидопирин, бутадиион, анальгин, ацетилсалициловая кислота, индометацин; все рентгеноконтрастные средства и соли йода. Кроме перечисленных средств, аллергии могут вызвать витамины группы В.

В ряде случаев гиперчувствительность развивается очень быстро – через несколько минут и продолжается часами (аллергические реакции немедленного типа), в других развивается через 8-12 часов и более (спустя несколько дней) и длится неделями (аллергические реакции замедленного типа).

Взаимодействие аллергена с антителами приводит к повреждению тканей разной степени (от обратимых функциональных изменений до лизиса и некроза). Считают, что в развитии многих аллергических реакций немедленного типа большую роль играет освобождение из тучных клеток и базофилов таких биологически активных веществ, как гистамин, «медленно реагирующая субстанция анафилаксии» (MPC-A, или CRS-A), брадикинин, серотонин, простагландины и др. При аллергиях замедленного типа обнаружены иные медиаторы: фактор, угнетающий миграцию макрофагов или лимфоцитов, лимфотоксины, бластогенный (митогенный) фактор и др.

Опасность аллергий для людей может возникать и при употреблении продуктов животноводства, полученных от животных, которым применялись те или иные препараты, обладающие аллергизирующим действием. В этом плане должны четко соблюдаться сроки убоя животных, после применения лекарственных, т.е. после полной элиминации лекарственных веществ из организма.

К специфическому побочному действию относятся и видовая чувствительность животных к препаратам. Так, птица чувствительна к ареколину и устойчива к нервно-мышечным ядам. Телята чувствительны к нитрофурановым препаратам, собаки и свиньи – к поваренной соли, лошади – к гексохлорану и т.д.

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5

4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
 5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
 6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
 7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
15. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Аллергия. Лекарственная аллергия..
2. Типы аллергических реакций.
3. Анафилактический шок.
4. Общая реакция на лекарственные препараты (сывороточная болезнь)
5. Гепатит как проявление побочного действия лекарств.

Лекция 9

Лекарственная несовместимость

9.1 Комбинированное применение лекарственных средств широко используется в медицине и ветеринарии, так как значительно повышается их эффективность. Для antimicrobial средств комбинированное применение является одним из фрагментов, снижающих выработку устойчивости патогенной микрофлоры к данным препаратам. В то же время установлено, что целый ряд препаратов нельзя совмещать друг с другом, так как-либо ослабевает их действие, либо проявляются токсические эффекты. Например, диуретики усиливают токсичность наперстянки, адреналин на фоне ингаляционных средств для наркоза (фторотан, циклопропан) вызывает различные аритмии, алкоголь усиливает токсичность многих лекарственных средств и т.д.

Фармацевтическая несовместимость возникает при химическом взаимодействии компонентов (кислоты + щелочи, анальгин + ацетилсалициловая кислота, анестезин + хлоралгидрат и др.), при котором происходят физико-химические изменения препарата: выпадение в осадок, изменение цвета, консистенции и т.д. Препараты становятся непригодными для употребления.

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5

7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0

16. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Физическая несовместимость
2. Химическая несовместимость.
3. Фармакотерапевтическая несовместимость.
4. Фармакологическая несовместимость. Антагонизм и синергизм.
5. Антагонизм и синергизм витаминов.

Лекция 10

Фармакологическая несовместимость

10.1 Фармакологическая несовместимость лекарственных средств происходит в самом организме и связана с биотрансформацией препаратов.

Приведем фармакологическую несовместимость наиболее часто применяемых antimicrobных средств и этилового спирта (табл. 1).

Особо следует остановиться на этиловом спирте. Это вещество может снижать активность многих лекарственных средств и способствовать проявлению их токсического действия, именно участвуя в промежуточном обмене веществ.

Сведения о биохимическом превращении этилового спирта часто ограничиваются конечной реакцией окисления с образованием углекислого газа и воды. Идиллия! А на самом деле? Следует остановиться на двух стадиях превращения:

1-ая: под влиянием фермента алкогольдегидрогеназы спирт превращается в ацетальдегид;

2-ая: из альдегида под воздействием фермента альдегиддегидрогеназы образуется уксусная кислота, и затем углекислый газ и вода.

При этом второй этап превращения спирта с образованием кислоты протекает быстрее, поэтому очень ядовитый продукт уксусный альдегид не накапливается в организме. Однако действие алкогольдегидрогеназы тормозят многие препараты – все производные пиразолона (анальгин, амидопирин, бутадон); некоторые антибиотики – стрептомицин, левомицетин; аминазин; некоторые мочегонные средства. Следовательно, при приеме этих веществ со спиртом происходит отравление организма. А ведь изучены далеко не все вещества.

Таблица 1

Фармакологическая несовместимость некоторых препаратов

Препараты	Несовместимость	Проявление несовместимости
Сульфаниламиды	Неомицин,	Усиление
Левомецетин	Салицилаты	нефротоксического эффекта
Неомицин	Натрия сульфат	Усиление гемотоксического
Этиловый спирт	Нитрофураны	эффекта,
	Левомецетин,	геморрагический
	Кальция хлорид	синдром

Фенацетин Новокаин Нитрофураны, Сульфаниламиды Канамицин, мономицин, полимиксин Тетурам, метронидазол, анальгин, левомицетин и многие другие	Снижается активность Геморрагический синдром Усиление ототоксического и нефротоксического эффекта Интоксикация организма от накопления ацетальдегида
---	--

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
17. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Препараты.
2. Проявление несовместимости.
3. Комбинированное действие лекарств.

4. Несовместимость лекарственных веществ.
5. Антагонизм и синергизм химиотерапевтических средств.

Лекция 11

Лекарственные трагедии

11.1 Одна из первых лекарственных трагедий была связана с использованием в 1937 году в США эликсира сульфаниламида, содержащего в качестве растворителя токсическое вещество диэтиленгликоль. В результате применения этого препарата погибли 107 человек, причём большинство из них были дети.

Подобная «лекарственная эпидемия» повторилась через 60 лет в Гаити, где 109 детей получили тяжёлые отравления вследствие применения сиропа ацетаминофена, содержащего примеси диэтиленгликоля. У 88 детей осложнение имело летальный исход в результате развившейся острой почечной недостаточности.

Трагедия примерно такого же масштаба произошла во Франции в 1954 году, когда отравление препаратом сталиноном (органическое соединение олова, предложен для лечения ожогов) привело к гибели 100 человек.

Описанные выше отравления были связаны с токсическим действием компонентов, входящих в состав лекарственных средств. Однако нередко неблагоприятные побочные эффекты лекарств являются следствием их фармакологического действия или необычной реакции организма больного на лекарственное вещество. Первое объясняется тем, что не существует препаратов с абсолютным избирательным действием, и, попадая в организм человека, лекарственное вещество оказывает влияние не только на больной орган или патологический процесс, но одновременно действует и на другие органы и ткани, вызывая те или иные изменения в них. Эти изменения могут приводить как к незначительным функциональным нарушениям, так и к весьма серьёзным осложнениям и даже к летальным исходам.

«Талидомидовая трагедия» - наиболее известный пример серьёзного непредвиденного неблагоприятного действия нового лекарственного препарата, от которого пострадали более 10 тыс. человек.

Препарат талидомид, разрешённый для применения в 1956 году в Западной Германии под названием контерган и в 1958 году - в Великобритании под названием дистал, был рекомендован беременным женщинам в качестве безопасного снотворного, успокаивающего, противорвотного средства. Он входил в состав многих комбинированных препаратов, рекомендуемых для снятия боли при кашле и для лечения бессонницы.

На конгрессе гинекологов в Кьеле (1961 г.) несколько ведущих специалистов обратили внимание участников конгресса на большое число детей, родившихся за предшествующие 10 месяцев с необычными врожденными аномалиями конечностей - фокомелией и микромелией.

У этих детей отсутствовали или были укорочены конечности. Специалисты не могли понять причину резкого возрастания числа новорожденных с различными уродствами и связывали это в основном с возможной перенесённой беременными женщинами вирусной инфекцией. Доктор Ленц был первым, кто на состоявшейся в Дюссельдорфе в 1961 г. конференции по педиатрии предположил, что причиной аномалии является лекарственный препарат контерган, или талидомид.

В Западной Германии провели специальное исследование в 10 акушерских клиниках, и в результате было обнаружено, что за десятилетний период до внедрения талидомида в медицинскую практику (1949-1959 гг.) не было зарегистрировано ни одного случая фокомелии и микромелии у новорожденных. Но уже в 1959 г. выявили 10 таких случаев, в 1960 г. - 26 случаев, в 1961 г. - 477 случаев.

В другом исследовании установили, что из 46 женщин, у которых родились дети с подобными врожденными уродствами, 41 принимала в период беременности талидомид. В контрольной группе у 300 беременных, не принимавших препарат, родились нормальные дети. В дополнительных экспериментальных условиях на некоторых видах животных также удалось подтвердить, что этот препарат обладает тератогенными эффектами и вызывает характерные

аномалии развития конечностей у плода. В результате полученных данных талидомид был запрещён для применения в медицинской практике и изъят с фармацевтического рынка в ноябре 1961 года.

Впоследствии было установлено, что в Западной Европе в общей сложности родились более 10 тыс. детей с деформациями конечностей и другими дефектами в результате применения беременными женщинами талидомида. Большая часть таких случаев приходилась на Германию. В Великобритании таких детей насчитывалось около 500.

В истории медицины имеется большое число примеров тяжёлых осложнений лекарственной терапии, включая летальные исходы. В табл. приводятся некоторые из них.

Таблица.

Некоторые примеры серьёзных, частых или неожиданных НПР на лекарственные средства за последние 100 лет

Год	Наименование лекарства	Побочные эффекты
880	Хлороформ	Остановка сердца
1923	Цинкофен	Гепатит
1925	Соединения висмута	Синдром Николау
1933	Аминофеназон (амидопирин) и пирамидон	Агранулоцитоз
1938	Сульфаниламид (в диэтиленгликоле)	Отравления с летальным исходом
1942	Соединения висмута	Гепатит, недостаточность почек
1946	Стрептомицин	Глухота
1950	Диоксид тория Хлорамфеникол	Злокачественные новообразования
1952		Апластическая анемия
1953	Фенацетин	Нефропатия
1954	Сталинол	Отравления с летальным исходом
1958	Изониазид	Гепатит
1961	Талидомид	Фокомелия
1962	Прокаинамид	Системная красная волчанка
1963	Препараты, содержащие мышьяк	Канцерогенные эффекты (кожа, лёгкие)
1963	Соли золота	Дискразии крови

Год	Наименование лекарства	Побочные эффекты Ретинопатии
1963	Хлорохин	
1964	Фенилбутазон и родственные соединения	Апластическая амнезия, агранулоцитоз
1964	Аспирин и другие НПВС	Язвы ЖКТ и кровотечения
1964	Антитиреоидные препараты	Агранулоцитоз
1964	Сульфонамиды	Агранулоцитоз
1964	Резерпин	Депрессия
1964	Ингибиторы МАО (тратранилципролил)	Гипертензивные кризы (взаимодействие с лекарствами и пищей)
1965	Барбитураты	Привыкание
1966	Оральные контрацептивные средства	Тромбоэмболии
1966	Метипдофа	Гемолитическая анемия
1967	Ингаляционные симпатомиметики	Увеличение смертности у астматиков
1968	Ртутные диуретики	Нефротический синдром
1969	Аминорекс	Лёгочная гипертензия
1970	Клиохинол	Миеяо-оптическая нейропатия
1970	Нитрофурантоин	Полинейропатия, пневмония
1970	Фенацетин	Карцинома почек
1971	Изониазид (рифампицин)	Поражения печени
1972	Диэтилстилбестрол	Карцинома влагалища, урогенитальные врождённые аномалии
1972	Соединения висмута	Энцефалопатия

Продолжение таблицы

Год	Наименование лекарства	Побочные эффекты
1972	Эритромицин (эстаолат)	Холестатический гепатит
1973	Амиодарон	Гипо- и гипертиреоз
1973	Нейролептики	Тардивная дискинезия
1973	Ко-тримоксазол	Синдром Стивена-Джонсона и другие серьезные реакции гиперчувствительности

1974	Практояол	Склерозирующий перитонит (глазо-слизисто-кожный синдром);
1974	Клиндамицин	Псевдомембранозный колит
1974	Пергексалин	Гепатит
1975	Клозапин	Агранулоцитоз
1976	Глафенин	Анафилактический шок
1977	Вакцина против гриппа	Полирадикулоневрит
1978	Пергексалин	Полинейропатия, гепатит
1979	Триазолам	Психоз, аномалии поведения, антероградная амнезия
1980	Тиениловая кислота	Поражение печени и почек
1981	Тиклопидин	Агранулоцитоз
1981	Ленициламин	Индукция аутоиммунных заболеваний
1981	Фенфлюрамин	Лёгочная гипертензия
1982	Кетоконазол	Гепатит
1982	Беноксапрофен	Фотодерматит
1982	Фенилпропаноламин Зимелдин	Гипертензия
1983		Полирадикулоневрит
1983	Осмосин (индометацин)	Я Язвы кишечника

1983	Зомепирак	Анафилактический шок
1984	Вальпроат натрия	Тератогенные эффекты Спина бифида
Год	Наименование лекарства	Побочные эффекты
1985	Цианиданоп	Гепатит, гемолиз
1985	Миансерин	Агранулоцитоз
1985	Изоксикам	Токсический эпидермальный некролиз
1986	Номифензин	Лихорадка, гепатит, гемолитическая анемия
1986	Пириметамин, сульфадоксин	Синдром Стивена-Джонсона
1986	Альметрин	Полинейропатия
1986	Супрофен	Синдром почечных болей Психоз
1986	Офлоксацин	
1988	Пропанидин (сомбревин)	Анафилактический шок
1988	Динопростон	Разрывы матки

1988 1988	Гризеофульвин	Тератогенные, мутагенные и канцерогенные эффекты
	Цефтриаксон	Камни желчных путей Увеличение смертности астматиков Тератогенные эффекты
1989	Бета-адреномиметики ингаляционные	
1990	Витамин А	
1990	^Аспирин	Синдром Рейя
1990	Пирпрофен	Гепатит
1991	Дефероксамин	Оппортунистические инфекции (персинии, мукомикозы)

Продолжение таблицы

Год	Наименована лекс!^» 1 п.»	Побочные эффекты
1991	Фенфлюрамин (пондеракс) дексфенфлюрамин (адифакс, изолипан)	Лёгочная гипертензия, поражения клапанов сердца Синдром остановки дыхания у детей
199. 1993 1994	Пипольфен	
	Ретиноиды (изотретиноин роакутан), этретинат (тигазон), третиноин, ацитретин (неотигазон) Интерферон-альфа	Тератогенные эффекты (врождённые уродства у плода)
		Пневмония, суициды
1994 1994 1995 1995	Тамоксифена цитрат Фторхинолоны (перфоксацин)	Канцерогенные эффекты
	Лизиноприл	Тендиниты (разрывы ахилова сухожилия) Апластическая анемия
	Тиaproфеновая кислота	Цистит
1995	Фелбамат	Апластическая анемия
1996	Мефлохин	Побочные эффекты со стороны ЦНС
1997	Индинавир	Гемолитическая анемия

Приведённые данные свидетельствуют о необходимости изучения не только фармакологической активности, но и тщательного исследования переносимости каждого нового фармакологического средства. С этой целью должно проводиться всестороннее изучение его влияния на функцию всех жизненно важных органов и тканей.

В настоящее время во всех развитых странах законодательно приняты и утверждены требования к экспериментальным и клиническим испытаниям новых фармакологических средств. При этом особое внимание уделяется изучению их безопасности.

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
18. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Факты истории.

Лекция 12

Осложнения фармакотерапии

12.1 Из приведенных данных по токсичности лекарственных средств явствует, что при определенных обстоятельствах многие препараты могут оказать весьма нежелательное действие на организм животных. Причин, как видим, для этого весьма много. Как показывает практика, наибольшее количество отравлений животных падает на антигельминтики, акароинсектициды, противогемоспориозные и некоторые другие лекарственные средства, которые, как правило, применяются групповыми методами, т.е. массовыми обработками животных. Если учесть, что большинство из указанных препаратов значительно токсичнее многих других лекарственных средств (например, ЛД₅₀ неоцидола, хлорофоса менее 200-300 мг/кг), возникают случаи отравлений. Причин здесь несколько.

При этом, как показывает анализ отравлений, многие из них возникают по халатности (замена одного препарата другим, увеличение дозы, использование непроверенных смесей и т.д.).

Поэтому главным принципом профилактики лекарственных отравлений у животных является неукоснительное выполнение наставлений по применению препаратов и соблюдение элементарных правил в ветеринарной работе.

Ну, а что предпринимать, если отравление все-таки произошло? К сожалению, в ветеринарии не разработано четких общих правил лечения возможных лекарственных отравлений, как это, например, имеет место в медицине, где используется методика оказания помощи при отравлениях, разработанная

В.В. Закусовым. Думается, что принцип этого срочного лечебного мероприятия можно взять на вооружение ветспециалистов, это:

- исключение дачи, уменьшение дозы препарата;
- задержка всасывания (инактивация);
- ускоренное выделение препарата;
- патогенетическая терапия.

Иными словами, в основном используют два вида терапии - этиотропную и патогенетическую. Первая направлена на инактивацию препарата с последующей

элиминацией, вторая направлена на повышение защитных сил организма. Вот как эти мероприятия обобщены Д.А. Харкевичем (1987).

Задержка всасывания токсического вещества в кровь проводится несколькими приемами. Если вещество было принято внутрь, то необходимо срочно очистить желудок. Рвоту вызывают механическим путем (раздражением задней стенки глотки), введением концентрированных растворов натрия хлорида или натрия сульфата, а также применением апоморфина. Однако при отравлении веществами, повреждающими слизистые оболочки (кислоты, щелочи), рвоту не следует вызывать, так как произойдет повторное повреждение слизистой оболочки пищевода. Кроме того, возможны аспирация веществ и ожог дыхательных путей. Более эффективно и безопасно промывание желудка при помощи зонда. Сначала удаляют содержимое желудка, а затем промывают его теплой водой, изотоническим раствором натрия хлорида, раствором калия перманганата, в которые при необходимости добавляют активированный уголь и другие антидоты. Промывают желудок несколько раз (через 3-4 ч) до полного очищения его от вещества.

Для задержки всасывания вещества из кишечника дают адсорбирующие средства (активированный уголь) и слабительные (солевые слабительные). Кроме того, производят промывание кишечника.

Если вещество, вызвавшее отравление, нанесено на кожу или слизистые оболочки, необходимо тщательно промыть их (лучше всего проточной водой). При попадании токсических веществ через легкие следует прекратить их ингаляцию (удалить пострадавшего из отравленной атмосферы). При подкожном введении токсического вещества всасывание его из места введения можно замедлить инъекциями раствора адреналина вокруг места введения вещества, а также охлаждением этой области (на кожную поверхность помещают пузырь со льдом). Если возможно, накладывают жгут, затрудняющий отток крови и создающий венозную застой в области введения вещества. Все эти мероприятия уменьшают системное токсическое действие вещества.

Если вещество всосалось и оказывает резорбтивное действие, основные усилия должны быть направлены на скорейшее выведение его из организма. С этой целью используют форсированный диурез, перитониальный диализ, гемодиализ, гемосорбцию, замещение крови и др.

Метод форсированного диуреза заключается в сочетании водной нагрузки с дачей активных диуретиков (фуросемид, маннит), в отдельных случаях ощелачивание или подкисление мочи (в зависимости от свойств вещества) способствует более быстрому выведению вещества (за счет уменьшения его реабсорбции в почечных канальцах).

Методом форсированного диуреза удается выводить только свободные вещества, не связанные с белками и липидами крови. При использовании этого метода следует поддерживать электролитный баланс, который может быть нарушен вследствие выведения из организма значительного количества ионов. При острой сердечно-сосудистой недостаточности, выраженном нарушении функции почек и опасности развития отека мозга или легких форсированный диурез противопоказан.

Помимо форсированного диуреза, используют гемодиализ или перитониальный диализ (отделение коллоидных частиц от растворенного вещества). При гемодиализе (искусственная почка) кровь проходит через диализатор, имеющий полупроницаемую мембрану, и в значительной степени освобождается от несвязанных с белками токсических веществ (например, барбитуратов). Гемодиализ противопоказан при резком снижении артериального давления.

Удачным методом детоксикации является гемосорбция. В данном случае токсические вещества, находящиеся в крови, адсорбируются на специальных сорбентах (например, на гранулированном активированном угле с покрытием белка крови). Этот метод позволяет успешно проводить детоксикацию организма при отравлениях нейролептиками, транквилизаторами, фосфорорганическими соединениями и др. Важно, что метод эффективен и в тех случаях, когда препараты плохо диализируются (в том числе вещества, связанные с белками плазмы), и гемодиализ не дает положительного результата.

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5

7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
19. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Классификация. Пути коррекции.
2. Что такое антидотизм?
3. Что такое токсигенная несовместимость?
4. Что такое фармакологическая несовместимость?
5. Положения, которые необходимо учитывать для профилактики побочных действий лекарств.

Лекция 13

Оценка безвредности лекарственных веществ

13.1 Правила постановки проб. Пробит-анализ

Приведенные данные о побочном действии ЛС убедительно показывают необходимость их тщательной проверки, т.е. проведения детальных токсикологических исследований с целью установления возможного влияния на организм и исключения отдаленного действия на животных и человека.

Основная цель токсикологических исследований – выявление побочных нежелательных эффектов у препаратов, для выполнения которой следует решить следующие задачи:

- определить переносимые и токсические дозы фармакологического вещества;
- выявить наиболее чувствительные к изучаемому фармакологическому средству органы и системы организма, характер и степень патологических изменений в них, а также исследовать обратимость вызываемых повреждений;
- изучить зависимость токсических эффектов от дозы и длительности применения препарата;
- выяснить длительность циркуляции фармакологического вещества в организме животных.

Новое средство изучают в сравнении с фармакологическим стандартом или с оригинальным фармакологическим средством не менее чем на трех видах лабораторных животных, определенного возраста и массы.

Токсикологические исследования препаратов проводят в следующей последовательности:

- изучение острой токсичности препаратов;
- изучение хронической токсичности препаратов;
- исследование кумулятивных свойств;
- выявление отдаленных действий препаратов эмбриотропного, мутагенного и бластогенного действия веществ;
- изучение токсичности препаратов для сельскохозяйственных животных;
- установление сроков выделения остатков препарата из организма, а также с молоком и яйцами;
- исследование детоксикации препарата в молоке, мясе, яйцах при хранении, технологической или кулинарной обработке.

Изучение токсичности препаратов. Острое токсичное действие препарата, проявляющееся после его однократного применения или повторного через короткие (не более 6 ч) интервалы в течение суток. Основные параметры острой токсичности препаратов вычисляют при помощи любых статических методов: Кербера (1931), Першина (1939) и др., позволяющих провести сравнительную оценку полученных данных. При этом изучают несколько путей введения препарата.

Дозы препарата для опытов берут так, чтобы низшая из них, не вызвала гибели животных (МПД), высшая вызвала 100%-ную гибель (LD_{100}) и между ними укладывалось не менее четырех промежуточных доз, вызывающих гибель больше или меньше 50% и находят LD_{50} .

Именно по LD_{50} судят об острой токсичности препарата. По принятой классификации токсичности препаратов (Л.И. Медведь, 1964), по степени токсичности они делятся на 4 класса при однократном введении препарата через рот (табл. 2).

Для токсической характеристики лекарственных средств пользуются также понятием «порога». Различают «порог» фармакологического действия – минимальная доза препарата, вызывающая определенный фармакологический эффект и «порог» вредного действия – минимальная доза, которая вызывает функциональные и морфологические изменения в организме, выходящие за пределы биологической адаптации (Саноцкий И.В., 1975). Однако, как мы уже указывали в самом начале работы, практически минимальные эффективные дозы определить очень трудно, поэтому определения терапевтической широты и терапевтического индекса пользуются среднетоксическими дозами (LD_{50} и ED_{50}).

Таблица 2

Классификация токсичности веществ

Класс токсичности	Токсичность вещества	Величина LD_{50} при введении через рот, мг/кг
Первый	Сильнодействующие	до 50
Второй	Высокотоксичные	от 50 до 200
Третий	Среднетоксичные	от 200 до 1000
Четвертый	Малотоксичные	свыше 1000

Очень удобной моделью для определения токсичности препарата является предложенный нами экспресс-метод оценки токсичности на куриных эмбрионах. Порядок подбора доз МПД, ЛД₁₀₀ аналогичный, препарат вводят на ХАО. При ЛД₅₀ до 10 мг/кг препарат считается токсичным, до 100 мг/кг - средней токсичности. Как показали экспериментальные исследования, куриные эмбрионы примерно на порядок чувствительнее к токсичным (лекарственным) веществам, т.е. препарат, обладающий токсичностью для животного (курицы), проявит подобное действие на куриный эмбрион в значительно меньшей дозе. Так, А.З.Абайханов (1982) установил, что ЛД₅₀ антиспирохетозного препарата роксансора для куриных эмбрионов составила 74 мг/кг, а по данным И.А.Дадымова (1975), ЛД₅₀ этого препарата для взрослых кур 750 мг/кг. Аналогичные коррелятивные результаты были получены и нами при изучении токсичности других препаратов. □ Кроме того, для определения острой токсичности препаратов нами дополнительно предложены еще две методики: определение токсичности лекарственных средств на культуре клеток и определение токсичности аэрозольных форм препарата, которые существенно дополняют характеристику безвредности препаратов, особенно при их ингаляционном применении. □

13.2 Определение токсичности лекарственных средств на культуре клеток.

Цитотоксичность препаратов определяют по выживаемости первичной культуры клеток куриных фибробластов. Для этого в пробирках с готовым монослоем ростовую среду заменяют на поддерживающую с добавлением соответствующих количеств препарата. На каждую концентрацию препарата берут 4-6 пробирок культуры клеток с параллельным контролем. Культуру клеток после добавления препарата инкубируют при 37° С и ежедневно наблюдают под микроскопом в течение шести дней. Степень дегенерации монослоя оценивают по общепринятой 4-бальной системе или в процентах по отношению к контролю. Токсическую дозу препарата (ТПД₅₀ мл) вычисляют по методу Першина или Кербера. □ Показатель цитотоксичности препарата в определенной степени предопределяет отрицательное действие вещества на слизистую оболочку дыхания. Например, по данным А.Ф.Зак (1966) солянокислый хлортетрациклин в концентрациях 10 и 5 ЕД/мл обладает наиболее сильным цитотоксическим действием, которое выражается в дегенерации и гибели клеток, а С.И.Эйдельштейн (1967) сообщает, что из группы тетрациклинов только аэрозоль солянокислого хлортетрациклина вызывает воспаление дыхательных путей, что не позволяет рекомендовать его для ингаляционного применения. □ В наших опытах определена последовательная зависимость между цитотоксичностью антибиотика и влиянием его аэрозоля на органы дыхания птиц. Установлено, что

олеморфоциклин, цитотоксичность которого составляет 25 ЕД/мл, действует более резко и длительно на слизистую оболочку органов дыхания (сосудистые реакции, инфильтрация клеток), чем морфоциклин, токсичность которого находится в пределах 100 ЕД/мл. Еще сильнее влияет на органы дыхания, чем олеморфоциклин, амфотерицин В: его токсичность составляет 10-12 ЕД/мл. Вот почему этим тестом удобно пользоваться для предварительной оценки токсичности препаратов, предназначенных для ингаляционного применения. Выявлена положительная корреляция между показателем цитотоксичности вещества и его отрицательным действием на органы дыхания птиц. Поэтому не рекомендуется использовать для ингаляции птице препараты с показателем цитотоксичности 10 ЕД или мкг/мл и ниже (8,5 и т.д.). □

13.3 Определение токсичности аэрозольных форм препаратов. Специфика ингалируемых аэрозолей, в том числе аэрозолей антимикробных препаратов, выдвигает ряд дополнительных требований к существующим токсикологическим методам оценки химиопрепаратов. Установлено, что аэрозоли антимикробных средств могут вызывать местные сосудистые расстройства слизистой оболочки дыхательных путей (респираторный синдром), возникновение бактериальных и грибных суперинфекций, могут угнетать функцию мерцательного эпителия, а также вызывать другие нежелательные явления. □ Разработанные во ВНИВИП Рекомендации по фармакотоксической оценке аэрозолей антибиотиков позволяют весьма достоверно определять их безвредность для организма птиц. Рекомендации предусматривают двухэтапное изучение препарата, т.е. выясняется возможность его применения в форме аэрозоля и влияние аэрозоля на организм птиц. □ *Подбор препаратов.* Для ингаляции следует применять антимикробные средства, разрешенные для клинических испытаний Фармакологическим советом при Главном управлении ветеринарии МСХ РФ и Фармакологическим комитетом Министерства здравоохранения РФ. □ Токсикологической оценке аэрозольных форм антимикробных препаратов предшествует их отбор по следующим показателям: а) хорошая растворимость в воде; б) рН растворов-близкий к нейтральному; в) цитотоксическое действие препарата не ниже 10 ЕД или мкг в 1 мл; г) величина частиц аэрозоля по медианному диаметру не более 10 мкм. □ Препараты, отвечающим этим требованиям, проверяют затем на птице в камеральных условиях. □ *Методика испытаний на птице.* Аэрозоли антимикробных средств испытывают на птице тех пород, линий и возрастов, для которых предлагается применить аэрозоли данного препарата. В каждый опыт птицу отбирают по принципу аналогов. □ Режим, доза и кратность обработок птиц аэрозолями препаратов должны соответствовать таковым при использовании их в условиях производства. Кроме того, ингалируемую дозу препарата

увеличивают в 2-4 раза по сравнению с рекомендуемой. □Для сравнения определяют среднесмертельную дозу препарата при пероральном и ингаляционном введениях (LD_{50} и $ИЛД_{50}$). Для постановки опытов используют 6-месячных кур. Перорально препарат в разных дозах вводят однократно. Ингаляцию осуществляют в герметизированной камере аэрозолями с дисперсностью не ниже 5 мкм по весовому медианному диаметру при 4-часовой экспозиции. Наблюдения за птицей ведут в течение двух недель. Среднесмертельные дозы определяют по методу Першина или Кербера. Исследование лечебно-профилактических свойств аэрозолей препарата рекомендуется начинать с 1/5, 1/10, 1/20 $ИЛД_{50}$ и т.д. □Наличие кумулятивных свойств препарата определяют на 6-месячных курах ускоренным методом Lim'a др.(1961). □Во время обработки птиц в камере аэрозолями антимикробных средств и после обработки учитывают общее состояние, поведение, дыхание, состояние кожного покрова и видимых слизистых оболочек. Проводят подскадные взвешивания. Определяют общее количество форменных элементов крови, лейкоцитарную формулу и количество гемоглобина. Кровь для исследования берут до применения аэрозолей и через 1, 24, 48, 72 и 96 ч после ингаляции. При многократных ингаляциях исследования проводят на протяжении семи дней подряд после последнего распыления препарата. □Активность холинэстеразы в сыворотке крови птиц определяют ежедневно четверо суток подряд после однократного применения аэрозолей и семь дней подряд после многократных обработок одним из доступных методов, в частности методом непрерывного потенциометрического титрования. □Активную реакцию секрета (рН) определяют путем контакта микроэлектрода с поверхностью слизистой оболочки верхних дыхательных путей (преддверие носа, хоаны, гортань, трахея) с последующей регистрацией на рН-метре или по изменению цвета лакмусовой бумаги, смоченной секретом слизистой оболочки. □Влияние препарата на функцию мерцательного эпителия органов дыхания оценивают на изолированной трахее цыплят. Для этого цыплят 2-месячного возраста декалцитируют, извлекают трахею и помещают ее в раствор подлежащего распылению препарата. На вентральную часть трахеи (внутри) наносят индифферентное вещество (порошок древесного угля, раствор туши, сгусток крови) и отмечают время прохождения его от каудального до краниального конца. Сравнивая скорость передвижения индифферентного вещества по слизистой оболочке трахеи до и после нанесения препарата (см/мин), судят о влиянии его на двигательную функцию мерцательного эпителия. □Патологоанатомическое исследование птиц проводят через 1, 3, 5, 7 и 10 сут с момента обработки. Особое внимание обращают на состояние слизистой оболочки верхних дыхательных путей, легких и воздухоносных мешков. Определяют весовые коэффициенты, которые представляют собой отношение массы органа в граммах

к массе тела в килограммах. Эти коэффициенты являются более ранними показателями нарушений, чем изменения структуры органов, фиксируемые гистологическими методами. □Для гистологическим исследований в эти же сроки берут гортань, трахею, легкие и воздухоносные мешки. Органы фиксируют в 5-10%-ном растворе формалина. Гистосрезы окрашивают тематоксилин-эозином и просматривают под микроскопом. □Возникновение грибных суперинфекций определяют путем количественного и качественного учета микрофлоры. С этой целью из органов птиц 1-, 3-, 5-, 7-дневного возраста после ингаляционного применения препарата делают высевы на специальные питательные среды. □Для установления сроков убоя на мясо остаточные количества антибиотиков в органах и тканях птиц находят через 1, 3, 5, 7, 10 и 15 дней после ингаляции аэрозолей препаратов методом диффузии в агар с соответствующими тест-культурами. При этом должны быть исследованы головной мозг, сыворотка крови, легкие, печень, почки, мышцы и костный мозг. Остаточные количества других антимикробных средств определяют существующими методами. (Данное исследование предусматривается при обработке птиц старше месячного возраста.) □*Противопоказания.* Ингаляционное применение аэрозолей препаратов противопоказано в случаях: □а) резкого беспокойства птиц во время ингаляции, цианоза слизистых оболочек, удушья, снижения прироста массы; □б) отклонения гематологических показателей, активности холинэстеразы, pH секретов слизистой оболочки и двигательной функции мерцательного эпителия за пределы трех сигм по сравнению с контролем; □в) наличия патологоанатомических и гистологических изменений в органах дыхания (эмфизема, полнокровие сосудов, сильный отек, воспалительная реакция, клеточная инфильтрация в подслизистом слое, достоверное увеличение массы внутренних органов), наблюдающихся в сроки более 10 дней с момента аэрозольной обработки; □г) количественного (в 1,5-2 раза) и качественного увеличения флоры. □Аэрозоли антибиотиков, отвечающие требованиям, предъявляемым к препаратам, вводимым ингаляторно и прошедшим испытания в эксперименте по предложенным методикам, могут быть рекомендованы для клинических испытаний.

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.: КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.: КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1

3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
 4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
 5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
 6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
 7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
20. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Правила постановки биопроб.
2. Пробит-анализ.

Лекция 14

Профилактика неблагоприятных побочных реакций на препараты

14.1 Профилактика неблагоприятных побочных реакций на препараты

1. Никогда не назначайте лекарственные препараты при отсутствии четких показаний к их применению. Использование лекарственных средств у беременных женщин целесообразно только тогда, когда в назначаемых препаратах имеется настоятельная необходимость.
2. Следует учитывать анамнестические данные с целью выявления переносимости препаратов в прошлом и факторов риска, что помогает предотвратить многие серьезные аллергические реакции.
3. При назначении лекарственного средства следует уточнить, какие другие медикаменты, включая препараты для самолечения, травы, пищевые добавки, принимает больной. Это необходимо знать, так как возможно их взаимодействие, приводящее к нежелательным последствиям.
4. Врач должен помнить о необходимости индивидуального подбора дозы препарата с учетом факторов, влияющих на метаболизм и выведение лекарственных веществ (возраст больного, функции печени и почек).
5. По возможности следует избегать одновременного назначения нескольких препаратов и четко инструктировать больного, особенно пожилого и старшего возраста, о том, как нужно принимать лекарства, и ориентировать его на соблюдение инструкции по применению.
6. Следует обращать внимание больных на возможность появления неблагоприятных побочных реакций и давать им соответствующие рекомендации.
7. Больных следует предупреждать о необходимости обращения к врачу в случае появления любых необычных реакций при применении новых лекарственных препаратов.

Лекарственные препараты, изъятые с фармацевтического рынка Великобритании из-за НРП

Торговое (международное) название	Год изъятия	Причины изъятия
Эралдин (практалол)	1976	Глазо – слизисто - кожный синдром
Опрен (беноксапрофен)	1982	Гепатотоксичность, серьёзные кожные реакции
Деврил (фосфат кломакрана)	1982	Гепатотоксичность
Флосинт (индопрофен)	1982	Поражение ЖКТ
Зомакс (зомепирак)	1983	Анафилаксия
Осмосин (модифицированный индометацин)	1983	Перфорация тонкого кишечника
Зелмид (зимелдин)	1983	Неиротоксичность
Фленак (фенклофенак)	1984	Синдром Лайлла
Метразон (фепразон)	1984	Серьёзные кожные реакции
Алтезин (альфаксолон + альфодолон)	1984	Анафилаксия
Пексид (пергексиллин)	1985	Гепатотоксичность,

		нейротоксичность
Супрол (супрофен)	1986	Нефротоксичность
Меритал (номифензин)	1986	Гемолитическая анемия
Уникард (дилевалол)	1990	Гепатотоксичность
Глаурин (метилпропанол, глазные капли)	1990	Увеит
Хальцион (триазолам)	1991	Психотические реакции
Миктурин (теродилин)	1991	Аритмии
Тефлокс (темафлоксацин)	1992	Мультисистемная токсичность
Центоксин (небакумаб)	1993	Смертность
Роксиам (ремоксиприд)	1994	Апластическая анемия
Волитал (пемолин)	1997	Гепатотоксичность
Ромазин (троглитазон)	1997	Гепатотоксичность
Сердолект (сертиндол)	1998	Аритмии
Тасмар (толкапон)	1998	Гепатотоксичность
Пондеракс (фенфлюрамин)	1998	Поражение сердечных клапанов
Адифакс (дексфенфлюрамин)	1998	Поражение сердечных клапанов
Посикор (мибефрадил)	1998	Лекарственные взаимодействия
Трован (тровафлоксацин)	1998	Гепатотоксичность
Грепафлоксацин (раксар)	1999	Удлинение QT
Препульсид (цисаприд)	2000	Удлинение QT

Страны, в которых запрещено применение метамизола натрия (дипирона, анальгина) или введены ограничения на его применение

Страна, год	Административные меры
Австралия, 1965	Запрещён импорт
Норвегия, 1976	Запрещено применение
Филиппины, 1977	Применение ограничено случаями серьёзных и жизнеугрожающих ситуаций, когда другие жаропонижающие препараты не эффективны и только при наблюдении за больными. Отпуск только по рецепту.
США, 1977	Не разрешён для применения
Канада	Не разрешён для применения
Великобритания	Не разрешён для применения
Кувейт, 1978	Запрещены все лекарственные формы, кроме инъекционных, которые могут использоваться в экстренных случаях
Италия, 1979	Изъяты с рынка инъекционные препараты, содержащие более 1 г метамизола, и комбинированные препараты для внутривенного введения
Дания, 1979	Запрещены все препараты для системного применения, содержащие метамизол
Саудовская Аравия, 1980	Запрещены все препараты содержащие

	метамизол
ОАЭ, 1981	Запрещено применение всех препаратов, содержащих метамизол
Судан, 1982	Запрещена регистрация всех препаратов метамизола, за исключением инъекционных (по ограниченным показаниям)
Бангладеш, 1982	Запрещены препараты для приёма внутрь. Применение инъекционных форм разрешено в исключительных случаях при терминальных состояниях
Египет, 1983	Запрещена регистрация препаратов, содержащих более 1 г метамизола
Израиль, 1985	Монокомпонентные препараты метамизола отпускаются без рецепта. Применение инъекционных форм разрешено только в стационарах, где имеются условия для проведения реанимационных мероприятий в случае возникновения анафилактического шока. Запрещена регистрация комбинированных препаратов.
Бельгия, 1987	Препараты метамизола отпускаются только по рецепту и включены в список токсических веществ. Метамизол в комбинации со спазмолитиками может отпускаться в аптеках по рецептам ограниченное число раз
Малайзия, 1987	Все препараты, содержащие метамизол, изъяты с рынка
Германия, 1987	Метамизол отпускается по рецептам. Запрещены все комбинированные препараты, содержащие метамизол
Пакистан, 1988	Все комбинированные препараты изъяты с рынка
Испания, 1989	Показания к применению метамизола ограничены острыми посттравматическими и послеоперационными болями, абдоминальными коликами и высокой температурой в случае неэффективности других жаропонижающих средств. Запрещены все фиксированные комбинированные препараты метамизола, кроме комбинаций со спазмолитиками
Гана, 1989	Запрещены все препараты метамизола
Нидерланды, 1990	Все комбинированные препараты метамизола добровольно изъяты с рынка производителями
Чехословакия, 1992	Препараты, содержащие метамизол, взяты под контроль
Шри-Ланка, 1992	Запрещены все препараты метамизола
Бахрейн, после 1992 года	Запрещены все препараты метамизола
Греция, после 1992 года	С рынка изъяты все препараты, кроме инъекционных, содержащих менее 1 г метамизола
Ирландия, после 1992 года	Запрещены все препараты метамизола
Мексика, после 1992 года	Препараты метамизола не разрешены для применения в детской практике

Перу, после 1992 года	Отпускается по рецептам
Сингапур, после 1992 года	Импорт запрещён
Швеция, 1974 и 1995	В 1974 году добровольно изъят с рынка производителями. В 1995 году повторно разрешён для применения по ограниченным показаниям. В 1999 году повторно запрещён.
Венесуэла, после 1992 года	Не разрешён для применения
Таиланд, 1994	Отпускается только по рецептам. Применение ограничено тяжёлыми болями при неэффективности аспирина или парацетамола. Запрещены комбинированные препараты, включая комбинации со спазмолитиками.
Непал, 1997	Запрещены импорт, производство, распространение, продажа и хранение монокомпонентных и комбинированных препаратов
Зимбабве, 1998	Аннулирована регистрация всех метамизолсодержащих препаратов
Йемен, 1998	Изъяты с рынка все лекарственные формы метамизола
Армения, 2000	Прекращена регистрация монокомпонентных и комбинированных препаратов (таблеток и растворов)
Колумбия, 2000	Применение монокомпонентных и комбинированных препаратов метамизола ограничено ситуациями, когда неэффективны другие препараты
Марокко, 2000	Прекращена регистрация препаратов, содержащих метамизол. Этому решению предшествовало специальное исследование, которое выявило серьёзные побочные реакции метамизола
Литва, 2000	Прекращена перерегистрация некоторых комбинированных препаратов, содержащих метамизол натрия

Лекарственные средства, обладающие тератогенным и эмбриотоксическим действием (категория D)

Класс	Лекарство	Последствие для плода
Антибиотики	Стрептомицин	Ототоксичность
	Тетрациклин	Дисколорация зубов, гипоплазия зубной эмали
Антидепрессанты	Литий	Врождённые заболевания сердца, зоб, гипотония, неонатальный цианоз
	Диазепам	Гипотермия, гипотония, раздвоение и аномалии конечностей

	Имипрамин	Нарушение со стороны органов дыхания, дефекты конечностей, тахикардия, задержка мочи, неонатальный дистресс - синдром
	Нортриптилин	Неонатальный дистресс – синдром, цианоз, гипертония, тремор, задержка мочи
Анальгетики	Аспирин	Неонатальное кровотечение, внутричерепное кровотечение у недоношенных, стойкая гипертензия лёгочной артерии
	Индометацин	Неонатальная гипертензия лёгочных артерий, нарушение сердечно - лёгочной адаптации, смерть плода
	Колхицин	Спонтанные аборты, трисомия 21
Антикоагулянты	Варфарин	Эмбриопатия, задержка развития, атрофия зрительного нерва, судороги, кровотечение, приводящее к летальному исходу
Гипотензивные	Хлоротиазид	Холестаз, панкреатит
	Резерпин	Гиперемия слизистой носа, летаргия, гипотермия, брадикардия
Противосудорожные	Фенобарбитал	Ухудшение слуха, угнетение ЦНС, анемия, тремор, синдром отмены, гипертензия
	Фенитоин	Аномалии конечностей и черепно – лицевого отдела, задержка умственного развития, врождённые заболевания сердца, кровотечения
	Вальпроат натрия	Расщелина позвоночника
	Этосуксимид	Монголоидная внешность, короткая шея, задержка развития, дермоидная фистула
Противомалярийные	Хлорохин	Ототоксичность
Противоопухолевые	Азатиопирин	Стеноз лёгких, полидактилия, лицевой дисморфогенез
	Бусульфан	Задержка внутриутробного и послеродового развития, помутнение роговицы
	Хлорамбуцил	Нарушение функции почек
	5 - фторурацил	Аборты, дефекты черепно – лицевого отдела
	Меркаптопурин	Аборты, дефекты черепно –

		лицевого отдела
	Метотрексат	Отсутствие лобной кости, сращение костей черепа, аборт, задержка послеродового развития
	Винкристин	Маленький плод, неправильное положение плода
Антитиреоидные	Метимазол	Зоб, изъязвление срединного отдела волосистой части головы
Оральные гипогликемические	Хлорпропамид	Частые пороки развития, гипогликемия
Седативные	Хлордиазепоксид	Депрессия, синдром абстиненции, гипервозбудимость
Снотворные	Мепробамат	Врождённые дефекты сердца, синдром абстиненции, пороки диафрагмы
Витамины	Витамин А в дозах свыше 10.000 МЕ в сутки	Дефекты сердечно – сосудистой системы, ушных раковин и др.

Препараты, вызывающие тератогенные эффекты

Препараты	Вызываемые аномалии
Ингибиторы АПФ	Поражения почек, дефекты костной ткани, олигогидрамнион, задержка внутриматочного развития (после применения во 2-м и 3-м триместре)
Аминоптерин	ЦНС, конечности, дефекты лица и черепа
Бензодиазепины	Синдром отмены у новорождённых, апноэ, гипотония, гипотермия (после приёма перед родами)
Бусульфан	Задержка внутриматочного развития, дефекты лица, черепа, сердца, внутренних органов
Карбамазепин	Дефекты нейронального канала (1%)
Циклофосфамид	Выкидыши, отсутствие больших пальцев рук, множественные дефекты глаз
Производные кумарина	Гипоплазия носа, точечная хондродисплазия, дефекты костной ткани, лица и ЦНС (10% после применения в первый триместр)
Диетилстильбестрол	Аденокарцинома влагалища и шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Дифенилгидантоин	Аномалии лица, скелета, расщепление нёба, нейробластома, микроцефалия (5 – 10%)
Эрготамин (высокие дозы)	Дефекты нейронального канала, интерстициальная атрезия
Гормоны с андрогенной активностью	Мускулинизация внешних женских половых органов
Иодиды, меченные иодом - 131	Зоб, кретинизм, гипотиреоз
Канамицин	Нарушение слуха
Литий	Дефекты сердца (2%)

Мизопропростол	Недоразвитие конечностей, дефекты черепа, синдром Мебиуса, выкидыши
Нестероидные противовоспалительные средства	Олигогидрамнион, преждевременное закрытие боталлова протока, геморрагии, дефекты нейронального канала (после применения в третьем триместре)
Пеницилламин	Дряхлость кожных покровов
Фенитоин	Дефекты лица и ЦНС
Ретиноиды при системном применении (изотретиноин, этретинат)	Выкидыши, дефекты лица, черепа, сердца, верхних и нижних конечностей, ЦНС. Для изотретиноина: риск аномалий – 10%, выкидышей – 40%
Тетрациклин	Дефекты эмали молочных зубов (у 50%)
Тиамазол (метимазол)	Дефекты скальпа (частота 1 – 5%)
Триметадион	Задержка внутриматочного развития, аномалии сердца
Вальпроевая кислота (вальпроат натрия)	Дефекты нейронального канала
Стрептомицин	Нарушение слуха
Талидомид	Дефекты конечностей, аномалии сердца, почек, желудочно – кишечного тракта, глухота, дефекты зрения (риск 20%: при применении в первые 1 – 2 месяца)

Список литературы

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
21. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. профилактика неблагоприятных побочных реакций при применении антибиотиков.

2. Положения, которые необходимо соблюдать при проведении курса лечения тетрациклинами.
3. Профилактика при применении лекарственных препаратов (левомицетина, стрептомицина, полимиксина, оримицина)
4. Профилактика при применении сульфаниламидных препаратов.
5. Необходимые меры для предупреждения побочных явлений.

Лекция 15

Становление и развитие систем контроля безопасности лекарств

15.1 ФАРМАКОНАДЗОР: ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ И ЗАДАЧИ

Большую роль в совершенствовании работы по выявлению НПР, их изучении и в разработке мер по предотвращению лекарственных осложнений играет новое направление клинической фармакологии, получившее название *Pharmacovigilance*, или «Фармаконадзор», которое возникло в последние годы и бурно развивается.

Pharmacovigilance дословно переводится на русский язык как «фармакобдительность». Этот перевод достаточно точно отражает смысл и назначение этой медицинской дисциплины. Однако, учитывая тот факт, что первоначально термин *pharmacovigilance* применялся только для обозначения контроля безопасности лекарств, нами было предложено использовать определение *фармакологический надзор* - «Фармаконадзор».

Согласно определению ВОЗ «фармаконадзор - это наука и деятельность, направленные на выявление, оценку, понимание и предупреждение неблагоприятных побочных эффектов и/или любых других возможных проблем, связанных с лекарственными средствами».

За последние годы фармаконадзор развился в специальную научную дисциплину, имеющую свои научные принципы и методологию, международное научное общество и специальные журналы.

В настоящее время предмет этой новой дисциплины стал выходить далеко за рамки выявления и исследования неблагоприятных побочных реакций на лекарственные препараты, и в сферу интересов и задач фармаконадзора включены контроль безопасности препаратов крови, биологических препаратов, средств традиционной медицины (включая лекарственные растения), вакцин и изделий медицинского назначения.

Фармаконадзор включает в себя также рассмотрение следующих вопросов:

- медицинские ошибки,
- применением некачественных и фальсифицированных препаратов,
- использование лекарственных средств по неизученным и неразрешённым показаниям,
- острые и хронические отравления,
- смертность, вызванная лекарственными средствами,
- злоупотребление лекарственными препаратами,
- неблагоприятные взаимодействия лекарств с химическими веществами, другими лекарственными препаратами и пищевыми продуктами.

Фармаконадзор призван обеспечить безопасность больных при применении лекарственных средств. Большую роль в выполнении этой задачи играют образовательные и информационные программы для медицинских работников и населения.

Конечной целью фармаконадзора является снижение заболеваемости и смертности, вызываемыми лекарственными средствами.

Достичь этой цели можно только при осуществлении комплексной стратегии в области мониторинга безопасности лекарственных препаратов, которая включает в себя:

- создание национальной (государственной) службы фармаконадзора;
 - обучение и подготовку специалистов здравоохранения в области оценки соотношения пользы/риска и рационального использования лекарственных средств;
- изменение стереотипов в работе врачей с целью сокращения ненужного и нерационального назначения лекарственных препаратов;

- изменение отношения больных к необоснованному применению лекарств, особенно при самолечении. Фармаконадзор играет важную роль в принятии решений в области фармакотерапии как на индивидуальном, так и на региональном, национальном и международном уровнях.

Учитывая важность проблемы безопасности лекарств, **Всемирная организация здравоохранения рекомендует всем странам:**

- разработать законодательные/регулирующие положения в области фармаконадзора;
- разработать национальную политику, программу и план действий в области фармаконадзора;
- оказывать поддержку в отношении национальной программы по фармаконадзору;
- создать национальный центр фармаконадзора в качестве отдельной организации с соответствующими полномочиями и ответственностью, достаточным бюджетом и подготовленным персоналом;
- предоставлять информацию о безопасности лекарств специалистам и населению;
- обучать медицинских работников рациональному использованию лекарств и мониторингу фармакотерапии;
- периодически проводить оценку влияния деятельности в области фармаконадзора на безопасность фармакотерапии.

Достижение этих целей возможно только при комплексном подходе и сотрудничестве различных отделов министерств здравоохранения, контрольно-разрешительных органов, профессиональных организаций, фармацевтической промышленности, научно-исследовательских институтов и различных общественных организаций.

15.2 ФАКТОРЫ, СПОСОБСТВУЮЩИЕ РОСТУ ЧИСЛА НПР

За последние годы во всём мире отмечается увеличение числа регистрируемых НПР. Это связано с внедрением в медицинскую практику новых препаратов, обладающих высокой биологической активностью, с большей выявляемостью лекарственных осложнений, а также с рядом происходящих в разных странах изменений в системах здравоохранения и обеспечения населения лекарственными средствами.

Сокращение сроков экспертной оценки и ускорение процесса регистрации новых лекарственных средств

В некоторых странах под давлением представителей фармацевтической промышленности правительствами приняты решения об ускорении рассмотрения материалов на новые фармакологические средства и их регистрации. Объясняли это необходимостью скорейшего обеспечения населения новыми эффективными препаратами. Однако практика показала, что ускорение процесса исследования и регистрации новых фармакологических средств привело к внедрению в медицинскую практику препаратов, недостаточно изученных в плане их безопасности.

Так, в США срок экспертной оценки и регистрации новых препаратов сократился почти в 3 раза в результате принятой Конгрессом поправки к закону о лекарствах. После этого в течение только одного года (с сентября 1997 по сентябрь 1998 г.) пять препаратов были изъяты с фармацевтического рынка вследствие обнаружения у них серьёзных НПР:

**фенфлюрамин (пондимин)* и *дексфенфлюрамин (редукс)* - у 30% больных, принимавших эти препараты, возникли поражения клапанов сердца;

**терфенадин (селдан)* - смертельные аритмии при совместном применении с другими препаратами;

**мибефрадил (позикор)* - токсическое взаимодействие с другими препаратами;

**бромфенак натрия (дуракт)* - 20 серьёзных поражений печени, 4 больных умерли от печёночной недостаточности, больным потребовалась пересадка печени. Тенденция ускорения регистрации новых фармакологических препаратов имеет место во многих странах. В связи с этим увеличивается возможность попадания на фармацевтический

рынок препаратов, недостаточно изученных в плане безопасности, и возрастает необходимость проведения более тщательного мониторинга НПР на новые лекарственные препараты.

Список литературы:

1. **Уша, Б.В.** Фармакология / Б.В. Уша, В.Н. Жуленко, О.И. Волкова. - М.:КолосС, 2006. – 376 с. – ISBN 978-5-9532-0052-8
 2. **Жуленко, В.Н.** Фармакология / В.Н. Жуленко, Г.И. Горшков. - М.:КолосС, 2008. – 512 с. – ISBN 978-5-9532-0506-1
 3. **Рабинович, М.И.** Общая фармакология 2-е изд. / Рабинович М.И. [и др.]. - СПб: Лань, 2006. – 272 с. – ISBN 5-8114-0652-5
 4. **Рабинович, М.И.** Несовместимость и побочное действие лекарств, применяемых в ветеринарии / Рабинович М.И. - СПб: КолосС, 2006. – 248 с. – ISBN 5-9532-0259-8
 5. **Ващекин, Е.П.** Ветеринарная рецептура. Е.П. Ващекин, К.С. Маловастый. - СПб.: Лань, 2010. – 240 с. – ISBN 978-5-8114-1040-8
 6. **Жуленко, В.Н.** Токсикология / В.Н. Жуленко, Г.А. Таланов, Л.А. Смирнов. - М.:КолосС, 2010. – 368 с. – ISBN 978-5-9532-0649-5
 7. **Аргунов, М.Н.** Ветеринарная токсикология с основами экологии. / М.Н. Аргунов, В.С. Бузлама. - СПб.: Лань, 2007. – 416 с.- ISBN 978-5-8114-0704-0
22. Уша, Б.В. Фармакология. / Б.В.Уша, В.Н.Жуленко, О.И. Волкова. – М.: КолосС, 2003. – 376 с.

Контрольные вопросы:

1. Задачи.
2. Структура.
3. Ветфармаконадзор.
4. Правила и понятия надлежащих практик (GMP)
5. Нормативы показателей качества ветеринарных препаратов.
6. Основные правила и законы , регламентирующие качество ветеринарных лекарственных средств.

Содержание

Введение.....	3
Лекция 1. Ветеринарная фармакология	
1.1 Цели и задачи дисциплины.....	4
Лекция 2. Федеральный закон Российской Федерации от 12 апреля 2010 г №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств»	
2.1 Основные термины рецептуры и фармации и их определения	6
2.2 Глава 2. Полномочия федеральных органов исполнительной власти, органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации при обращении лекарственных средств.....	11
2.3 Глава 3. Государственная фармакопея.....	12
2.4 Глава 4. Государственный контроль при обращении лекарственных средств.....	13
2.5 Глава 9. Ввоз лекарственных средств на территорию Российской Федерации и вывоз лекарственных средств с территории Российской Федерации.....	14
2.6 Глава 10. Фармацевтическая деятельность.....	16
2.7 Глава 11. Уничтожение лекарственных средств.....	19
2.8 Глава 12. Государственное регулирование цен на лекарственные препараты для медицинского применения.....	20
2.9 Глава 13. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов, находящихся в обращении на территории Российской Федерации.....	22
2.10 Глава 14. Информация о лекарственных препаратах.....	23
2.11 Глава 15. Ответственность за нарушение законодательства Российской Федерации при обращении лекарственных средств и возмещение вреда, причиненного здоровью граждан вследствие применения лекарственных препаратов.....	24
2.12 Глава 16. Заключительные положения.....	24
Лекция 3. Классификация действий лекарственных средств	
3.1 Побочное действие лекарственных средств.....	27
3.2 Фармакокоррекция лекарственных отравлений.....	30
Лекция 4. Несовместимость лекарственных средств	
4.1 Классификация нежелательных эффектов, возникающих в результате взаимодействия лекарств.....	3
2	
4.2 Неблагоприятные побочные реакции типа А.....	33
4.3 Неблагоприятные побочные реакции типа В.....	34
4.4 Неблагоприятные побочные реакции типа D.....	36
Лекция 5. Токсическое действие лекарственных средств	
5.1 Токсическое действие лекарственных средств.....	40
5.2 Нефротоксическое действие.....	42
5.3 Гепатотоксическое действие	43
5.4 Влияние на нервную систему	43
5.5 влияние на баланс витаминов	45
5.6 Возникновение суперинфекций.....	45
5.7 Влияние на иммунный статус организма	46
5.8 Влияние препаратов на ряд систем организма.....	47
Лекция 6. Специфическое побочное действие лекарственных средств	
6.1 Классификация.....	50
6.2 Проявление реакции на месте введения.....	50

6.3 Резорбтивное действие.....	50
6.4 Привыкание организма к препаратам.....	51
Лекция 7. Резорбтивное действие	
7.1 Привыкание организма к препаратам.....	53
7.2 Эмбриотропное действие.....	54
7.3 Мутагенное действие.....	60
7.4 Канцерогенное действие.....	60
Лекция 8. Неспецифическое побочное действие лекарственных веществ	
8.1 Аллергия.....	64
Лекция 9. Лекарственная несовместимость	
9.1 Комбинированное применение лекарственных веществ.....	67
Лекция 10. Фармакологическая несовместимость	
10.1 Фармакологическая несовместимость.....	69
Лекция 11. Лекарственные трагедии.....	72
Лекция 12. осложнения фармакотерапии.....	78
Лекция 13. Оценка безвредности лекарственных веществ	
13.1 Правила постановки проб. Пробит-анализ.....	82
13.2 Определение токсичности лекарственных средств на культуре клеток.....	84
13.3 Определение токсичности аэрозольных форм препаратов.....	85
Лекция 14. Профилактика неблагоприятных побочных реакций на препараты.....	89
Лекция 15. Становление и развитие систем контроля безопасности лекарств	
15.1 Фармаконадзор: основные положения, задачи.....	97
15.2 Факторы, способствующие росту числа НПР.....	98