

УДК 378.147:615.065

DOI 10.11603/m.2414-5998.2021.3.12275

К. А. ПосоховаORCID <https://orcid.org/0000-0002-2696-5738>

ResearcherID B-5129-2016

Scopus Author ID 6602642670

О. М. ОлещукORCID <https://orcid.org/0000-0002-1491-1935>

ResearcherID B-5744-2016

Scopus Author ID 55834836500

О. О. ШевчукORCID <https://orcid.org/0000-0003-2473-6381>

ResearcherID B-5259-2016

Scopus Author ID 55915913100

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України
**ОСОБЛИВОСТІ ВИКЛАДАННЯ ДИСЦИПЛІНИ «ПОБІЧНА ДІЯ ЛІКІВ»
 (КУРС ЗА ВИБОРОМ) НА МЕДИЧНОМУ ФАКУЛЬТЕТІ**

К. А. Posokhova, O. M. Oleshchuk, O. O. Shevchuk*I. Horbachevsky Ternopil National Medical University*

**SOME TEACHING'S FEATURES OF THE DISCIPLINE "DRUGS' SIDE
 EFFECTS" (ELECTIVE COURSE) AT THE MEDICAL FACULTY**

Анотація. Сучасні лікарські засоби мають багатогранну активність, що дозволяє успішно використовувати їх для лікування різних захворювань. Водночас всі лікарські засоби можуть викликати побічні реакції. Найкращий спосіб їх попередження – володіння детальною інформацією про спектр побічних реакцій, механізми та провокуючі моменти їх розвитку. Незважаючи на те, що відомості про побічні реакції лікарських засобів доволі повно висвітлюються в інструкціях до їх застосування і розглядаються при вивченні фармакології на 3 курсі, загострення уваги студентів 5 курсу на цьому аспекті фармакодинаміки лікарських засобів є важливим напрямком фахової підготовки лікаря. Метою роботи був аналіз особливостей викладання дисципліни «Побічна дія ліків» (курс за вибором) студентам медичного факультету ТНМУ. При викладанні даної дисципліни аналізуються прояви та механізми розвитку побічних реакцій лікарських засобів, протипоказання при застосуванні окремих груп препаратів; результати фармакокінетичної (на етапах всмоктування, розподілу, біотрансформації, виведення) та фармакодинамічної взаємодії ліків при їх комбінованому призначенні; особливості фармакодинаміки лікарських засобів залежно від генетичних особливостей пацієнта. Підкреслюється важлива роль Державного експертного центру МОЗ України у раціональному використанні ліків, важливість фармаконагляду, який повинен здійснюватися лікарями у процесі клінічного застосування лікарських засобів. Викладання дисципліни «Побічна дія ліків» (курс за вибором) на медичному факультеті необхідне для оволодіння студентами основами здійснення ефективної та безпечної фармакотерапії. Дисципліна «Побічна дія ліків» орієнтує на важливість ключових питань, які постають перед лікарем при призначенні лікарських засобів. Глибоке опанування їх сприятиме формуванню у майбутніх лікарів усвідомлення необхідності уважного і виваженого ставлення до призначення лікарських засобів.

Ключові слова: лікарські засоби; побічні реакції; викладання.

Abstract. Modern medicines have a variety of activities, which are the basis for their successful use to treat various diseases. At the same time, all drugs can cause side effects (SE). The best way to prevent them is the knowledge of the details of the spectrum of SE, mechanisms and provoking moments of their development. Despite the fact that information about drugs' SE is quite fully present in the instructions for their use and considered in the study of pharmacology in the 3rd year, the focus of 5th year students on this aspect of drugs pharmacodynamics is an important moment of their professional training. The aim of the work was to analyze the features of teaching the discipline "Drugs' side effects" (elective course) at the Faculty of Medicine of TNMU. When teaching this discipline, the manifestations and mechanisms of development of adverse drugs' reactions, contraindications for the use of certain groups of drugs are analyzed; the results of drug-drug interaction, in particular changes of pharmacokinetics (at the stages of absorption, distribution, biotransformation, excretion) and pharmacodynamics in a case of their combined administration, pharmacogenomics. The important role of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine in the rational use of medicines also is discussed, as well as the importance of pharmacovigilance, which should be carried out by physicians in the process of clinical use of drugs. Teaching the discipline "Drugs' Side Effects" (elective course) at the Faculty of Medicine is necessary for students to master the basics of effective and safe

© К. А. Посохова, О. М. Олещук, О. О. Шевчук

pharmacotherapy. The discipline “Drugs’ Side Effects” focuses on the importance of key issues facing the doctor when prescribing drugs. Thus, deep mastery of them will help to form in future doctors an awareness of the need for careful and balanced use of medicines.

Key words: drugs; side effects; teaching.

Вступ. Сучасні лікарські засоби (ЛЗ) успішно використовуються для лікування різноманітних патологічних процесів. Водночас всі ЛЗ можуть викликати негативні побічні реакції (ПР). Найкращий спосіб їх попередження – володіння детальною інформацією про спектр ПР, механізми та провокуючі моменти їх розвитку. Незважаючи на те, що відомості про ПР ЛЗ доволі повно висвітлюються в інструкціях до їх застосування і розглядаються при вивченні фармакології на 3 курсі, загострення уваги студентів 5 курсу на цьому аспекті фармакодинаміки ЛЗ, на наш погляд, є важливим напрямком фахової підготовки майбутніх лікарів.

Мета статті – аналіз особливостей викладання дисципліни «Побічна дія ліків» (курс за вибором) студентам медичного факультету.

Теоретична частина. Відповідно до робочої програми навчальної дисципліни «Побічна дія ліків», 10 практичних занять (кожне по 2 год) включають такі теми: 1. Основи законодавства України про лікарські засоби. Фармаконагляд. Класифікація побічних реакцій лікарських засобів. Основні способи попередження побічної дії ліків. 2. ПР при застосуванні снодійних засобів, нейролептиків, транквілізаторів, седативних, протиепілептичних, протипаркінсонічних препаратів. 3. ПР при застосуванні анальгезивних та нестероїдних протизапальних препаратів, засобів для лікування ревматоїдних захворювань. 4. ПР препаратів, які використовують для лікування артеріальної гіпертензії, кардіотонічних, антиангінальних, протиаритмічних засобів, антиатеросклеротичних препаратів. 5. Побічна дія препаратів, які використовують для корекції зсідання крові. 6. ПР при застосуванні гормональних препаратів поліпептидної, амінокислотної та стероїдної будови, засобів для лікування цукрового діабету. 7. Побічні реакції при застосуванні антибактеріальних антибіотиків, сульфаніламідних, протитуберкульозних препаратів, фторхінолонів. 8. Негативні наслідки фармацевтичної та фармакодинамічної взаємодії ліків при їх поєднаному застосуванні. 9. Негативна побічна дія і токсичні ефекти ліків, які зв’язані з індивідуальними, генетично обумовленими, особливостями організму (ідіосинкразія). 10. Основні принципи лікування гострих отруєнь ліками і отрутами. Фармакологія антидотних засобів.

20 занять (кожне по 3,5 год), які виділено для самостійної роботи студентів, включають, у тому числі, такі теми: 1. Аритмогенна дія ЛЗ. 2. ЛЗ, які негативно впливають на потенцію. 3. ЛЗ, використання яких супроводжується сповільненням психомоторних реакцій. 4. ЛЗ, застосування яких під час вагітності потребує ретельної оцінки співвідношення користь для матері/ризик для плода. 5. Мієлотоксична дія ЛЗ. 6. ПР противірусних засобів та імуностимуляторів. 7. ПР протипухлинних препаратів. 8. ПР протигрибкових засобів. 9. Медикаментозна залежність, її види, профілактика, лікування.

Таким чином, теми практичних занять і самостійної роботи охоплюють найважливіші питання, якими студенти повинні оволодіти при вивченні даної дисципліни.

При розборі питань першої теми практичних занять підкреслюється, що, відповідно до даних ВООЗ, у кожного 20-го хворого у світі прийом ЛЗ супроводжується розвитком ПР, 0,5 % з них – серйозні, 0,25 % закінчуються летально. Причому майже 50 % цих ПР можна попередити [3]. Увага студентів загострюється на ролі Державного експертного центру МОЗ України у забезпеченні раціонального використання ліків. Зокрема, підкреслюється важливість фармаконагляду, який здійснюють медичні працівники у всіх розвинених країнах світу. В Україні ця функція регламентується наказами МОЗ України (наказ від 27.12.2006 р. № 898 у редакції наказу від 26.09.2016 р. № 996) [1, 2]. Відповідно до них, здійснювати моніторинг ПР ліків повинні лікарі будь-якого фаху, провізори, фармацевти, медичні сестри. Подавати такі відомості може кожна людина, в тому числі та, що не має медичної освіти (краще за допомогою медичного працівника). Останні три роки ця інформація подається до Державного експертного центру в електронному вигляді через автоматизовану інформаційну систему фармаконагляду. У результаті накопичення відомостей про ПР ЛЗ деякі з них забороняють до медичного застосування (наприклад, гемодез, циметидин) чи обмежують їх застосування певними віковими категоріями пацієнтів (німесулід). Незважаючи на ретельне доклінічне і клінічне дослідження будь-якого засобу, який планується використовувати в якості лікарського препарату,

остаточний висновок про його ефективність та безпечність можна зробити через 10–15 років його регулярного використання у клінічній практиці. Ба більше, моніторинг побічних реакцій дозволяє виявити неочікувану негативну дію, яка не була зареєстрована на етапах доклінічного і клінічного випробування препарату. Саме за допомогою спонтанних повідомлень лікарів про ПР лікарських засобів при їх клінічному використанні було встановлено тромбоемболію при призначенні гормональних контрацептивів, легеневі інфільтрати – аміодарону, пірует-тахікардію – спарфлоксацину та астемізолу, апластичну анемію – бутадіону, «сірий синдром» плода – хлорамфеніколу, рабдоміоліз – ліпобаю, синдром Рея – аспірину, ангіоневротичний набряк – еналаприлу тощо.

У процесі розбору матеріалу 8 теми наголошується на тому, що негативні наслідки фармацевтичної та фармакодинамічної взаємодії ліків є результатом нераціонального їх поєднання. Зокрема, при комбінуванні 3-х і більше препаратів ПР ЛЗ виникають майже у кожного другого пацієнта. При цьому дуже важливо спрямувати студентів на уважне ознайомлення з інструкціями до застосування ліків. Адже вони містять інформацію про те, які комбінації ЛЗ використовувати не можна, оскільки при цьому зростає ризик ускладнень. З іншого боку, поєднане застосування ЛЗ іноді призводить до зменшення ефективності фармакотерапії.

Ліки можуть взаємодіяти вже *in vitro* (фармацевтична взаємодія). Наприклад, не можна змішувати в інфузійній системі гепарин і гідрокортизон, оскільки при цьому відбувається інактивація гепарину.

Дуже важливим є також акцентування на негативних наслідках фармакокінетичної взаємодії препаратів, особливо коли йдеться про розвиток ПР у результаті змін активності мікросомальної ферментної системи гепатоцитів. Важливими негативні результати поєднання навіть двох лікарських засобів будуть тоді, коли один з компонентів такої комбінації значною мірою метаболізується мікросомальною ферментною системою гепатоцитів. Зокрема, такі інгібітори цієї системи, як протигрибкові засоби групи азолів, омепразол, флуоксетин, дисульфірам, хлорамфенікол, аміодарон та інші, можуть сповільнити метаболізм ЛЗ – субстратів цитохрому Р-450 із розвитком токсичних ефектів. Разом з тим, при поєднанні інгібіторів мікросомальної ферментної системи з препаратами-проліками (еналаприл, лізиноприл, раміприл, трамадол,

лозартан, клопідогрель, кодеїн) відбувається гальмування перетворення останніх на активні метаболіти і, відповідно, зменшується їх ефективність. Препарати або речовини, які індують ферменти системи цитохрому Р-450, навпаки, прискорюють метаболізм ліків – субстратів певних ізоформ даного цитохрому із наступним зменшенням ефективності застосовуваних засобів. Слід підкреслювати, що серед величезної кількості (понад 600 найменувань) хімічних сполук і лікарських препаратів, які активують ферменти мікросом, не останню роль відіграють продукти, що містяться у тютюновому димі. Це означає, що у курців середньотерапевтичні дози деяких ліків можуть бути неефективними. Яскраво можна проілюструвати розвиток тяжких побічних реакцій при неконтрольованому комбінованому призначенні антикоагулянту непрямої дії варфарину з препаратами, що змінюють активність цитохрому Р-450. Зокрема, неврахування зменшення його активності при поєднанні з індуктором мікросомальної ферментної системи може закінчитися гострим тромбозом, при поєднанні з її інгібітором – смертельною кровотечею.

Слід також враховувати, що різні індуктори/інгібітори мікросомальної ферментної системи впливають на певні ізоформи цитохрому Р-450, які, у свою чергу, мають субстратну специфічність.

Не менш важливим є висвітлення небажаних наслідків фармакокінетичної взаємодії ліків з продуктами харчування. Грейпфрутовий сік, як відомо, зменшує активність ферментів мікросом, тому поєднання його вживання з блокаторами кальцієвих каналів дигідропіридинового ряду призведе до розвитку їх токсичних ефектів. На протилежність цьому, використання препаратів звіробою при депресивних станах або його настою, виготовленого у домашніх умовах, який є популярним при патології травної системи, може суттєво зменшити активність ліків, які одночасно з ним використовуються, оскільки звіробої є активним індуктором мікросомальної ферментної системи гепатоцитів. Варто нагадати також про те, що пацієнтам, які приймають антикоагулянти непрямої дії, краще уникати вживання листових зелених овочів, які містять великі кількості вітаміну К, конкурентними антагоністами якого є ці препарати, оскільки таке поєднання може супроводжуватися суттєвим зменшенням ефективності антикоагулянтів.

Небажані наслідки фармацевтичної взаємодії ліків можуть проявлятися і при їх виведенні з ор-

ганізму. Прикладом може бути поєднання такого потужного діуретика, як фуросемід, і препаратів з групи нестероїдних протизапальних засобів. При цьому зменшується сечогінна дія, оскільки дані ліки є конкурентними антагоністами на рівні ниркових каналців.

При висвітленні численних негативних наслідків фармакодинамічної взаємодії ЛЗ наголошується, зокрема, на абсолютній недопустимості комбінування широко використовуваних при гострих респіраторних вірусних інфекціях, безрецептурних ЛЗ, які містять фенілефрин (мезатон) (в Україні представлено 33 такі препарати), також псевдоефедриновмісних ЛЗ (13 найменувань) з препаратами групи антидепресантів, оскільки така комбінація може призвести до життєвозагрожуючих ускладнень: різкого зростання артеріального тиску, розвитку серцевих аритмій, психомоторного збудження, судом тощо. Обережно слід використовувати комбінації антидепресантів також з іншими ліками. Зокрема, при одночасному застосуванні інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (флуоксетину, пароксетину, сертраліну циталопраму) з іншими серотонінергічними лікарськими засобами (наприклад, з анальгетиками трамаДОлом, декстрометорфаном, з анксиолітичним засобом буспіроном, з протиблювотним препаратом метоклопраміДОм, із засобами для лікування мігрені з групи триптанів) може виникати симптоматика серотонінового синдрому у вигляді небезпечної вегетативної дисфункції: головного болю, болю у животі, діареї, гіпертермії (від 37–38 °С до 42 °С і вище), сльозотечі, мідріазу, тахікардії, тахіпноє, зростання артеріального тиску, нудоти, блювання, судом та ін.

Дуже важливою для майбутніх лікарів є обізнаність в особливостях дії ЛЗ залежно від генетичних особливостей пацієнта, що на пряму поєднується з питаннями персоналізованої медицини. На відповідному практичному занятті розбирається зляккісна гіпертермія при застосуванні галогеновмісних інгаляційних анестетиків і міорелаксанту сукцинілхоліну, розвиток зляккісного нейролептичного синдрому під впливом нейролептиків, метоклопраміДУ, літію, амоксапіну, флуоксетину тощо, пролонгування дії сукцинілхоліну при спадковому дефекті бутирилхолінестерази, гемоліз еритроцитів під впливом нестероїдних протизапальних

препаратів, сульфаніламідів, нітрофуранів та інших лікарських засобів у випадку недостатності глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, зростання частоти ПР при застосуванні ізоніазиду, новокаїнаміДУ, сульфаніламідних препаратів, гідралазину, празозину при зменшенні активності печінкової ацетилтрансферази, широкий діапазон терапевтичної дози варфарину, серцевих глікозидів при генетично обумовленій різній активності мікросомальної ферментної системи печінки, вітамін Д-резистентний рахіт при вродженому дефіциті ниркової 1 α -гідроксилази та ін.

Висновки. 1. Викладання навчальної дисципліни «Побічна дія ліків» (курс за вибором) на медичному факультеті необхідне для досконалого оволодіння студентами основами здійснення ефективної та безпечної фармакотерапії.

2. Дисципліна «Побічна дія ліків» насамперед орієнтує студентів на важливість таких питань, як: типові ПР певної групи ЛЗ; результати фармакокінетичної та фармакодинамічної взаємодії ЛЗ; роль генетичних особливостей організму в дії ЛЗ; роль фармаконагляду в забезпеченні раціональної фармакотерапії.

3. Ретельне ознайомлення з інструкціями до застосування перед призначенням всіх ліків, тим більше їх комбінацій, є надзвичайно важливим для вчасного виявлення і попередження негативних наслідків фармакотерапії.

4. Глибоке опанування студентами 5 курсу медичного факультету навчальної дисципліни «Побічна дія ліків» сприяє формуванню у них усвідомлення необхідності уважного і виваженого ставлення до призначення лікарських засобів у майбутній лікарській діяльності.

Оскільки в усьому світі постійно з'являються нові лікарські засоби, не позбавлені здатності викликати ті чи інші побічні реакції, викладання курсу за вибором «Побічна дія ліків» не втрачатиме своєї актуальності в осяжному майбутньому. Його важливість для майбутніх лікарів доводять щоденна практика і світова статистика. Це ставить підвищені вимоги до викладачів-фармакологів, які повинні постійно слідкувати за всіма новинками фармації і фармакотерапії, вчити студентів оцінювати користь і ризик при застосуванні лікарських препаратів.

Список літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 26 вересня 2016 року № 996 «Про внесення змін до деяких наказів Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 19 грудня 2016 року за № 1649/29779.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 2006 року № 898 «Про затвердження Порядку здійснення нагляду за побічними реакціями лікар-

ських засобів, дозволених до медичного застосування», зареєстрований у Міністерстві юстиції України 29 січня 2007 року за № 73/13340.

3. Patient safety – Global action on patient safety. Report by the Director-General. – Geneva : World Health Organization, 2019. – https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_26-en.pdf.

References

1. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy vid 26 veresnya 2016 roku № 996 «Pro vnesennya zmin do deyakykh nakaziv Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy», zareyestrovanyy u Ministerstvi yustytisii Ukrainy 19 hrudnya 2016 roku za № 1649/29779 [The Order of the Ministry of Health of Ukraine of September 26, 2016 No. 996 “On introduction of changes to some Orders of the Ministry of Health of Ukraine” registered at the Ministry of Justice of Ukraine on December 19, 2016 under No. 1649/29779] [in Ukrainian].

2. Nakaz Ministerstva okhorony zdorovya Ukrainy vid 27 hrudnya 2006 roku № 898 «Pro zatverdzhennya Porядku zdiysnennya nahlyadu za pobichnymy reaktsiyamy

likarskykh zasobiv, dozvolenykh do medychnoho zastosuvannya», zareyestrovanyy u Ministerstvi yustytisii Ukrainy 29 sichnya 2007 roku za № 73/13340 [The Order of the Ministry of Health of Ukraine of December 27, 2006 No. 898 “About Approval of Procedure for Surveillance over Adverse Reactions to Medicinal Products Permitted for Medical Use” registered at the Ministry of Justice of Ukraine on January 29, 2007 under No. 73/13340] [in Ukrainian].

3. (2019). Patient safety – Global action on patient safety. Report by the Director-General. Geneva: World Health Organization. Retrieved from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA72/A72_26-en.pdf.

Отримано 09.08.21
Рекомендовано 27.08.21

Електронна адреса для листування: shevchukoo@tdmu.edu.ua