

ОСЛОЖНЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

В.В.Косарев, проф., С.А.Бабанов, докт. мед. наук
Самарский государственный медицинский университет

Представлены сведения о побочных действиях некоторых лекарственных средств на организм человека. Приведены данные об их взаимодействии с алкоголем и реакции на них при наследственных нарушениях обмена веществ.

Ключевые слова: лекарственные препараты, фармакотерапия, побочные реакции.

Побочные и атипичные реакции на лекарственные препараты встречаются достаточно часто. Так, исследование, проведенное в Клинике Университета штата Юта (США), показало, что у 2,43% из 22 000 больных, включенных в исследование, были выявлены нежелательные последствия применения фармакологических средств. Смертность в этой группе составила 3,5% против 1,0% у остальных. Кроме того, пребывание в больнице в таких случаях было в 1,5–2 раза более длительным. В целом в США это соответствует приблизительно 14 000 смертей в год и экономическим потерям, которые сопоставимы с таковыми от сердечно-сосудистых заболеваний (1–6).

Побочной реакцией является любая нежелательная или непредусмотренная реакция на лекарственный препарат, как правило, требующая лечения или изменения лекарственной терапии (8, 9). По патогенезу побочные реакции подразделяются на: фармакодинамические, токсические, аллергические, псевдоаллергические, идиосинкратические, вторичные (например, суперинфекция), синдром отмены, вызванные лекарственным взаимодействием. По тяжести выделяют побочные реакции:

- фатальные (требующие реанимационных мероприятий – тяжелый анафилактический шок);
 - тяжелые (требующие интенсивной терапии: синдром Морганьи–Адамса–Стокса, синдром Лайела);
 - средней тяжести (требующие отмены препарата и проведения специальной терапии);
 - легкие (не требующие отмены препарата, проходящие самостоятельно или при снижении дозы).
- По характеру развития побочные реакции могут быть:
- предвиденными (фармакодинамические, псевдоаллергические, токсические, вторичные, синдром отмены, взаимодействие);
 - непредвиденными (аллергические, идиосинкратические).

Связь побочной реакции с предшествующим приемом лекарственного препарата может быть:

- **определенной**, когда реакция возникла через четко очерченный временной промежуток после при-

ема препарата и возобновляется при его повторном применении;

- **вероятной**, когда реакция возникла после приема препарата и не могла быть вызвана приемом другого препарата или заболеванием, симптоматика побочной реакции исчезает после отмены препарата;
- **возможной**, когда реакция проявляется без четкой связи с приемом препарата и может иметь другую этиологию, не связанную с действием данного лекарственного средства;
- **сомнительной**, когда реакция вызвана, скорее всего, другой причиной.

От побочной реакции следует отличать признаки передозировки препарата, обусловленные повышенной чувствительностью или избыточной дозой.

Стимулирующее влияние на центральную нервную систему – ЦНС (бессонница, дрожь) представляет собой главное побочное действие *эфедрина*. Поэтому его часто комбинируют с седативными препаратами, такими как фенobarбитал, гидроксизин. Другими побочными эффектами *эфедрина* являются задержка мочи у мужчин, запоры, гипертензия, потливость, кардиотоксический эффект в виде тахикардии и экстрасистолии.

Наиболее серьезным побочным действием *атропина*, ограничивающим его применение у больных бронхиальной астмой, считается резкое снижение или полное прекращение секреции слюнных и бронхиальных желез, что приводит к высушиванию бронхов или сгущению мокроты.

Известно также, что в больших дозах препарат стимулирует ЦНС, может вызывать психомоторное возбуждение.

К побочным эффектам *теофиллина* относятся стимуляция ЦНС в виде беспокойства, раздражительности, головной боли, тремора вплоть до судорог, реже – эпилептиформных припадков; расстройств желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), проявляющиеся тошнотой, рвотой, болями в животе, у детей иногда – диареей, меленой и гематомезисом; при токсичных концентрациях препарата в крови могут наблюдаться выраженный диуретический эффект, гиперемия кожи и субфебрильная температура тела.

При внутривенном введении препарата нередко возникают серьезные осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы в виде нарушений сердечного ритма (тахикардия, экстрасистолия, иногда – со смертельным исходом), гипо- и гипертонии.

В большинстве случаев побочные действия *кортикостероидной терапии* поддаются коррекции и не требуют отме-

ны препарата. По показаниям назначают гипотензивные или седативные препараты, препараты калия, мочегонные.

Кatabолическое действие гормонов можно уменьшить анаболическими средствами и препаратами кальция. Однако такие побочные действия, как задержка роста, остеопороз, субкапсулярная катаракта, необратимы даже при отмене гормонов.

Заслуживает упоминания то, что у молодых мужчин терапия β -адреноблокаторами может быть причиной мышечной слабости и импотенции. У лиц пожилого возраста следует иметь в виду неблагоприятное действие β -адреноблокаторов на ЦНС (сонливость, бессонница, ночные кошмары, галлюцинации, психическая депрессия). Бронхоспастические реакции при лечении β -адреноблокаторами, как правило, наблюдаются у больных гипертонической болезнью с сопутствующим бронхолегочным заболеванием, гипогликемия – при сахарном диабете, сердечная недостаточность – у больных, перенесших трансмуральный инфаркт миокарда, и т. д.

Всем ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента свойственны такие побочные эффекты, как артериальная гипотония, нарушение функции почек, гиперкалиемия, сухой кашель и ангионевротический отек.

Нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП) свойственны раздражающее действие на ЖКТ, нефротоксичность, гематотоксичность (характерна для пиразолидинов и пиразолонов – апластическая анемия и агранулоцитоз), аллергические реакции (аспириновая бронхальная астма), коагулопатии (вследствие антикоагулянтного действия возможны кровотечения из ЖКТ).

Основными осложнениями инсулинотерапии являются гипогликемия, феномен Сомоджи (синдром хронической передозировки инсулина или постгипогликемическая гипергликемия), аллергические реакции (сыпь, кожный зуд, редко – анафилактический шок), постинъекционные липодистрофии, инсулинорезистентность, инсулиновые отеки, нарушения зрения.

Побочные эффекты производных сульфаниламочевинны представлены аллергическими реакциями, диспептический синдромом, гематологическими нарушениями (транзиторная лейкопения, тромбоцитопения), дилуционной гипонатриемией (клинически – симптомы водной интоксикации).

Бигуаниды (метформин) способны вызвать лактацидоз, диспепсические расстройства, аллергические реакции, крайне редко – нарушение всасывания витамина B_{12} и фолиевой кислоты в ЖКТ и мегалобластную анемию.

Побочные эффекты акарбозы (ингибитор альфаглюкозидазы) – диспепсические явления, повышение уровня трансаминаз, снижение содержания в крови гематокрита, витамина B_6 .

Для оценки эффективности и безопасности фармакотерапии имеет также важное значение взаимодействие лекарственных веществ (ЛВ) с этанолом, употребление с ЛВ алкоголя или этанолсодержащих препаратов.

Алкоголь потенцирует развитие лекарственной зависимости, т.е. пристрастия к наркотическим анальгетикам, мепробомату, бензодиазепинам, к другим наркотикам – марихуане, героину. Сочетанный прием таких веществ и алкоголя часто приводит к потенцированию их действия.

Суммация (аддитивное действие) эффектов наблюдается при одновременном приеме алкоголя и нейро-

лептиков, ноксирона, алкалоидов мака, антигистаминных средств. Взаимное потенцирование эффектов этанола и ЛВ (торможение микросомальных ферментов печени) происходит при его одновременном приеме с барбитуратами, антидепрессантами. При острой алкогольной интоксикации потенцируется действие инсулина, производных сульфаниламочевинны, циклосерина, синкумара, нитроглицерина, диуретиков, а действие алкоголя потенцируется бутадиином, кортизоном, ингибиторами моноаминоксидазы (МАО). Антагонизм выявляется при сочетанном применении этанола и производных изоникотиновой кислоты, противопаркинсонических средств (динезин, циклодол) и некоторых других препаратов.

При сочетании алкоголя с ЛВ, обладающими гепатотоксичностью (изониазид, тетрациклины, анаболические стероиды, пероральные контрацептивы), достоверно ускоряется поражение печени.

Этанол усиливает гепатотоксичность хлороформа, фторотана, парацетамола благодаря индуцированию микросомальных ферментов, ведущему к увеличенному образованию токсичных метаболитов и продуктов перекисного окисления липидов биомембран.

Одновременный прием с алкоголем резерпина, метилдофы, нитроглицерина может вызывать коллаптоидную реакцию с заметным ослаблением коронарного кровообращения. При сочетании с алкоголем гидрохлортиазида, фуросемида возможны ортостатическая гипотония, обмороки. Алкоголь повышает риск желудочных кровотечений при приеме стероидных гормонов и НПВП. Антидепрессанты усиливают угнетающее действие алкоголя, причем антидепрессивный эффект при этом не достигается. При приеме транквилизаторов с алкоголем развивается избыточная седация.

Некоторые сорта пива и вин содержат терамин и диоксифенилаланин (ДОФА), которые могут вызывать гипертонический криз в случае их приема в сочетании с ингибиторами МАО.

Длительное употребление алкоголя (особенно при хроническом алкоголизме) вызывает индукцию микросомальных ферментов печени, прежде всего – системы цитохрома р-450, что приводит к усилению метаболизма многих ЛВ, ослаблению их действия и развитию лекарственной толерантности. К таким ЛВ, в частности, относятся противосудорожные, противодиабетические, диуретические средства, препараты наперстянки, нитроглицерина и др. Сверхдлительное же употребление алкоголя, ведущее к поражению печени и снижению активности микросомальных ферментов, снижает метаболизм ЛВ и вызывает усиление их действия.

Многие ЛВ тормозят метаболизм этанола на стадии ацетальдегидратетраурамоподобного действия (тетурам – наиболее универсальный ингибитор метаболизма этанола). В число таких ЛВ входят нитрофураны, метронидазол, никотиновая кислота, акрихин, бутадиион, левомецетин, оральные противодиабетические средства, этакриновая кислота и др. В связи с возможностью возникновения тетурамоподобной реакции сочетание этих средств с алкоголем недопустимо.

Фруктоза, особенно с аскорбиновой кислотой (в меньшей степени – фенобарбитал, пероральные противозачаточные средства, бутамид), стимулирует гидроксילирование этанола, ускоряет его метаболизм и уменьшает токсические эффекты.

Кроме того, для обеспечения наибольшей эффективности и безопасности ЛВ при их пероральном приеме необходимо учитывать время приема, время приема пищи, а иногда – и ее состав. Время приема ЛВ и пищи по срокам должно быть оптимальным и обеспечивать наибольшую биодоступность препарата. Последняя определяется и физико-химическими свойствами ЛВ, и морфофункциональным состоянием ЖКТ (кислотностью его содержимого, активностью пищеварительных ферментов, скоростью перистальтики и пр.). Поэтому одни препараты должны приниматься во время еды (наивысшая кислотность), другие до (не менее 1 ч) или после еды (1,5 ч и более). У лиц с непрерывной секрецией желудочного сока (например, при язве двенадцатиперстной кишки) прием кислоточувствительных препаратов должен предшествовать прием антацидов.

Кроме побочных реакций лекарственных препаратов, известны атипичные, генетически детерминированные реакции на лекарственные средства. Их изучением занимается фармакогенетика, представляющая собой раздел клинической фармакологии, изучающий генетические основы чувствительности организма человека к ЛВ. Термин «фармакогенетика» предложил в 1959 г. Фогель. Фармакогенетика в основном изучает генетически обусловленные различия в метаболизме ЛВ. Наследственные изменения структуры фармакологических рецепторов и систем транспорта лекарств в клетки, как правило, летальные или сопровождаются тяжелыми заболеваниями и встречаются достаточно редко (в частности, такова редко встречаемая генетически обусловленная нечувствительность к кумариновым антикоагулянтам).

Поскольку синтез ферментов находится под строгим генетическим контролем, в случае мутации скорость синтеза фермента, его полноценность или атипичность находятся в зависимости от характера мутации. Это влияет на биотрансформацию ЛВ в организме.

Например, **при снижении активности сывороточной псевдохолинэстеразы** (это происходит вследствие наследственного изменения ее аминокислотного состава) повышается чувствительность к деполаризирующему миорелаксанту сукцинилхолину. У большинства людей после его внутривенного введения наступает расслабление скелетных мышц, что ведет к остановке дыхания на 2–3 мин. Если же активность сывороточной псевдохолинэстеразы снижена при введении сукцинилхолина из-за снижения скорости его гидролиза и инактивации наблюдаются паралич мускулатуры и остановка дыхания, длящиеся 2–3 ч. У родственников больных с атипичной псевдохолинэстеразой активность данного фермента тоже снижена и повышена чувствительность к сукцинилхолину, что доказывает наследственный характер указанной патологии. Дефект наследуется по рецессивному типу.

В большинстве популяций, в частности в европейской, количество людей, гетерозиготных по этому аллелю, не превышает 2–4%. Частота клинически значимого гомозиготного носительства мутантных аллелей – 1:2000–1:3000. Однако существуют популяции, в которых частота гетерозиготного носительства данного дефекта значительно выше. Таковы, например, популяции чехов и словаков (7%), евреев Ирана и Ирака (10%). У них этот показатель достигает 1:400. В Южной Индии число людей с полным или почти полным отсутствием активности псевдохолинэстеразы составляет 2,5%.

При возникновении длительного апноэ в случае применения сукцинилхолина необходимо внутривенно ввести свежую донорскую кровь с нормальной активностью псевдохолинэстеразы. При этом сукцинилхолин быстро гидролизует и его действие прекращается. К такому же результату приводит внутривенное введение растворов псевдохолинэстеразы, выделенной из донорской крови.

Недостаточность ацетилтрансферазы негативно сказывается на переносимости больными гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид, тубазид), возникают тяжелые побочные реакции – головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли за грудиной, раздражительность, бессонница, тахикардия, полиневрит. В основе индивидуальной чувствительности организма к изониазиду лежит неодинаковая интенсивность его метаболизма. Основной путь биотрансформации этого препарата – ацетилирование. Незначительная его часть гидролизует, а также выводится с мочой в неизменном виде. Ацетилирование изониазида осуществляется при участии N-ацетилтрансферазы – фермента, содержащегося в печени человека. Его активность генетически обусловлена и у разных людей разная. Обнаружено, что после однократного приема изониазида у одних больных выделяется с мочой 6–7% введенного препарата, у других – вдвое больше. У медленных инактиваторов концентрация изониазида в крови всегда значительно выше, чем у быстрых. Для определения скорости инактивации изониазида измеряют его концентрацию в плазме крови спустя 6 ч после однократного приема внутрь в дозе 10 мг/кг. Если содержание изониазида в среднем около 1 мг/мл, больного считают быстрым инактиватором, если около 5 мг/мл – медленным.

Число медленных и быстрых инактиваторов изониазида в разных популяциях существенно различается. Так, медленными инактиваторами являются только 5% эскимосов и 45% американцев. Число быстрых инактиваторов в Западной Европе и Индии достигает 50%, а в Японии – 90–95%.

Установлено, что прямой связи между ацетилаторным фенотипом пациента и эффективностью лечения ацетилирующимися лекарственными средствами (изониазид, сульфадимезин, празозин, новокаиномид, апрессин и др.) нет, но имеется прямая зависимость между ацетилаторным фенотипом и частотой побочных эффектов (у медленных инактиваторов побочные эффекты возникают гораздо чаще – соответственно 20 и 3%).

При назначении изониазида больным туберкулезом необходимо учитывать скорость его метаболизма. При прочих равных условиях у быстрых инактиваторов изониазид применяют в больших дозах, чем у медленных инактиваторов. У последних препарат целесообразно сочетать с пиридоксином (витамин В₆), который предупреждает развитие полиневрита и других побочных реакций.

Недостаточность каталазы. Каталаза разрушает перекиси, образующиеся в организме, а также участвует в метаболизме этилового и метилового спирта. В результате реакции образуется огромное количество мелких пузырьков молекулярного кислорода. На этом основано применение растворов перекиси водорода в медицинской практике для обработки ран, язв. При нормальной активности каталазы образующиеся в организме экзогенные перекиси не успевают окислять эндогенные вещества, в том числе гемоглобин.

Полное отсутствие каталазы в крови и тканях человека впервые обнаружили японские исследователи. После операции по поводу гангренозной гранулемы синуса у 11-летней девочки обработка раны раствором перекиси водорода не сопровождалась образованием пузырьков кислорода, а цвет крови становился коричнево-черным. При биохимическом анализе было установлено отсутствие каталазы не только в крови, но и в тканях этой больной. Заболевание назвали акаталазией.

Акаталазия передается по аутосомно-рецессивному типу. К 1978 г. в мире было выявлено 100 таких больных. У половины из них наблюдалась гангрена полости рта и носоглотки, у остальных заболевание протекало бессимптомно. Акаталазия обычно проявляется в подростковом возрасте рецидивирующими изъязвлениями десен. В более тяжелых случаях возникают альвеолярная гангрена, атрофия десен, выпадают зубы. Злокачественная форма заболевания характеризуется распространением гангрены на мягкие ткани и кости челюстей. Выраженных изменений в эритроцитах не происходит, так как дефицит каталазы компенсируется другими ферментами. Диагностика акаталазии основана на данных анамнеза и результатах лабораторных исследований. Необходимо учитывать наличие в прошлом частых воспалительных процессов в полости рта, заболеваний зубов и десен, а также язв, эрозий, альвеолярной гангрены.

Люди с гипокаталазией и особенно с акаталазией обладают высокой чувствительностью к спиртным напиткам из-за уменьшения скорости окисления этилового спирта. При акаталазии последствия отравления метанолом (древесным спиртом) выражены меньше, так как метанол окисляется менее интенсивно, а содержание формальдегида – промежуточного продукта окисления этого спирта – не достигает высокого уровня. Специфического лечения не существует. При наличии воспалительных очагов используют антибиотики, сульфаниламиды, антисептические средства.

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) – один из самых распространенных дефектов ферментных систем, носителями которого являются по крайней мере 200 млн человек.

Г-6-ФДГ играет важную роль в обмене углеводов, в том числе в эритроцитах, катализируя окисление глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат. В этой реакции образуется восстановленный НАДФ • Н₂, который в дальнейшем используется для восстановления глутатиона (при участии глутатионредуктазы), а также частично метгемоглобина в гемоглобин. Восстановленный глутатион защищает гемоглобин и тиоловые ферменты, поддерживающие нормальную проницаемость мембран эритроцитов, от окислительного действия различных веществ, в том числе лекарственных препаратов.

Недостаточность Г-6-ФДГ лежит в основе острых гемолитических кризов, развивающихся в результате применения примаксина, сульфаниламидов, нитрофуранов. Разрушение эритроцитов связано с падением содержания в них восстановленного глутатиона и дестабилизации мембран. У ослабленных больных могут наблюдаться гемолитические кризы при употреблении аспирина, витамина С, нитратов, что также связано с дефицитом Г-6-ФДГ.

Острый гемолиз эритроцитов впервые наблюдали у афроамериканцев при приеме противомаларийного препарата «Примахин». Гемолитический криз развивался

у 10% пациентов. Последующие биохимические и генетические исследования показали, что у таких больных активность Г-6-ФДГ не превышает 15%, а контроль за синтезом Г-6-ФДГ на рибосомах клеток осуществляется геномным аппаратом X-хромосомы. Известно несколько нормальных вариантов этого фермента и около 150 атипичных.

Гемолитические кризы, связанные с недостатком Г-6-ФДГ, возможны также при употреблении конских бобов. По их латинскому названию *Vicia faba* заболевание названо фавизмом. Подобные реакции возможны при употреблении красной смородины, крыжовника. В конских бобах содержатся токсины – продукты гидролиза β-гликозидов (вицин и конвицин), оказывающие мощное окислительное действие, в 10–20 раз превосходящее таковое аскорбиновой кислоты. Как правило, болезнь начинается внезапно, появляются озноб и резкая слабость, снижается количество эритроцитов, а затем развивается коллапс. Реже первыми симптомами оказываются головная боль, сонливость, рвота, желтуха, которые связаны с гемолизом. Иногда фавизмом страдают даже грудные дети, матери которых употребляли в пищу конские бобы. Желтуху при недостаточности Г-6-ФДГ объясняют нарушением глюконизирующей активности печени.

Количество людей, у которых соответствующие препараты вызывают гемолиз, варьирует в популяции от 0 до 15%, а в некоторых местностях достигает 30%. Недостаточность Г-6-ФДГ распространена в Азербайджане.

Людей с недостаточностью Г-6-ФДГ следует предупреждать об опасности применения соответствующих препаратов и необходимости исключения из рациона конских бобов, крыжовника, красной смородины. Больные с дефицитом Г-6-ФДГ должны помнить о том, что их дети также могут страдать аналогичным заболеванием.

Атипичные реакции на лекарственные средства при наследственных нарушениях обмена веществ. Побочное действие ЛВ может быть результатом накопления некоторых продуктов метаболизма и биотрансформации части ЛВ в крови.

Врожденная метгемоглобинемия. В отличие от оксигемоглобина метгемоглобин содержит трехвалентное железо, прочно связывает кислород и поэтому непригоден для его транспорта. В норме метгемоглобин содержится в эритроцитах в небольших количествах (0,5–3%). Многие ЛВ (нитроглицерин, антипирин, ПАСК, сульфаниламиды, хлорамфеникол), особенно при длительном применении в больших дозах, могут вызвать метгемоглобинемию, однако у большинства людей под влиянием метгемоглобинредуктазы быстро происходит восстановление метгемоглобина. При наследственной недостаточности метгемоглобинредуктазы в крови больных повышается (до 30–40%) концентрация метгемоглобина, что способствует развитию гипоксии; препараты-антидоты: метиленовый синий (внутривенно 1–2 мг/кг), аскорбиновая кислота (по 0,3 г). Недостаточность метгемоглобинредуктазы передается по аутосомно-рецессивному типу.

Избыток порфирина (порфирии) может провоцироваться барбитуратами, сульфаниламидами, эстрогенами (в том числе контрацептивами) при наследственном повышении синтеза дельта-аминолевулиновой кислоты (эти препараты усиливают синтез дельта-аминолевулиновой кислоты). Заболевание проявляется приступами кишечной колики, полиневритами, параличами мышц,

психическими расстройствами, эпилептическими припадками. Порфирии широко распространены в Южной Африке, Швеции, Норвегии.

Наследственные негемолитические желтухи. При наследственных желтухах нарушена биотрансформация некоторых лекарственных средств (кортизон, хлормицетин), которые не превращаются в глюкорониды и кумулируются в организме. Дозы таких препаратов должны быть снижены. Некоторые ЛВ (например, фенобарбитал) повышают активность глюкоронилтрансферазы и с успехом используются для лечения наследственных негемолитических желтух.

Аномалии саркоплазматического ретикулула приводят к нарушению фиксации кальция на актомиозине и общего кислотно-щелочного равновесия при применении некоторых веществ (галотан, кофеин и др.). В анестезиологической практике эта аномалия вызывает злокачественную гипертермию (повышение температуры до 42°C), тахикардию, резкое повышение артериального давления, фибрилляцию сердца, нарушение дыхания и часто заканчивается летально. Помощь при этом заключается в применении гипотермических средств, обкладывании льдом, симптоматической терапии.

Литература

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. Проблемы безопасности лекарственных веществ в России // Фармацевтический мир. – 1997; 2: 10–12.

2. Вербовой А.Ф., Косарева О.В. Клиническая фармакология гипогликемизирующих лекарственных средств. – Самара, 2005. – 72 с.

3. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Проблемы рационального использования лекарственных средств в клинической практике // Клини. фармакол. и тер. – 2003; 3: 64–66.

4. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Этические проблемы клинических испытаний лекарственных средств // Вопр. упр. кач. мед. помощи. – 2006; 1: 41–45.

5. Косарев В.В., Лотков В.С., Бабанов С.А. Фармакотерапия, основанная на доказательствах // Врач. – 2006; 4: 3–5.

6. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. – М., 2005. – 518 с.

7. Лоуренс Д.Р., Бенитт П.Н. Клиническая фармакология. – М.: Медицина, 1991. Т. 1. – С. 11–16.

8. Хмелевская С.С., Джемайло В.И. Противопоказания и возможные осложнения лекарственной терапии у лиц старших возрастов. – Киев, 1987. – С. 45–67.

9. Egger M., Davey Smith G. Meta-analysis: principles and procedures // В.М.Ж. – 1997; 315: 1371–1374.

COMPLICATIONS OF PHARMACOTHERAPY IN CLINICAL PRACTICE

Prof. V.V. Kosarev, S.A. Babanov, MD
Samara State Medical University

The paper gives information on the human adverse reactions of some medicines and data on their interaction with alcohol and responses to them in hereditary metabolic disturbances.

Key words: drugs, pharmacotherapy, adverse reactions.