

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ И ФАРМАКОНАДЗОР

№ 1 2008

СОДЕРЖАНИЕ

<i>Н.В. Юргель. Росздравнадзор создаёт службу фармаконадзора, соответствующую международным стандартам.</i>	3
ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	
<i>В.К. Лепяхин, Е.А. Ушакова, А.В. Астахова. Роль клинического фармаколога в повышении безопасности лекарственной терапии.</i>	4
<i>Периферическая нейропатия, связанная с приемом лефлуномида: есть ли пациенты группы риска?</i>	11
<i>Антибактериальные препараты: риск развития диареи, ассоциированной с Clostridium difficile</i>	12
АДМИНИСТРАТИВНЫЕ МЕРЫ	
<i>Антидиабетические препараты из группы тиазолидиндионов: предупреждение в инструкции о риске развития сердечной недостаточности</i>	13
<i>Апротинин: новая информация о безопасности</i>	14
<i>Апротинин: новые данные о повышении смертности</i>	14
<i>Изотретиноин: web-страница с предупреждением об опасности приобретения препарата в интернете</i>	14
<i>Ингибиторы ФНО-а: лейкемия</i>	15
<i>Интерферон-1b: не рекомендован для лечения идиопатического легочного фиброза</i>	15
<i>Метоклопрамид: увеличение числа сообщений об экстрапирамидных симптомах у детей; ограничение применения</i>	16
<i>Нелфинавир (вирасепт): отзыв с Европейского рынка из-за контаминации генотоксическими субстанциями</i>	16
<i>Нимесулид: поражения печени, запрещение использования</i>	17
<i>Пироксикам: ограничение применения</i>	17
<i>Римонабант: противопоказан больным с большими депрессиями</i>	18
<i>Тегасерод: изъятие с рынка и ограничения применения в связи с жизнеугрожающими сердечно-сосудистыми реакциями</i>	18
<i>Телитромицин: ограничение показаний к применению</i>	19
<i>Цефтриаксон: летальные исходы в результате преципитации кальций-цефтриаксон</i>	19
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
<i>Бупропион: развитие депрессии</i>	20
<i>Гозерелин, бусерелин: психические нарушения</i>	20
<i>Деферасирокс: почечная недостаточность</i>	20

Домперидон: <i>аритмии</i>	21
Ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ): <i>зрительные галлюцинации</i>	21
Карбасалат: <i>шум в ушах</i>	21
Кветиапин: <i>панкреатит и тромбоцитопения</i>	21
Кветиапин: <i>алопеция</i>	22
Кодеин: <i>морфиноподобные эффекты у детей при грудном вскармливании</i>	23
Левифлоксацин: <i>нарушения уровня глюкозы в крови, функции печени и желчевыводящих путей</i>	23
Нейролептики: <i>злокачественный нейролептический синдром</i>	23
Противоэпилептические препараты: <i>увеличение риска развития переломов</i>	24
Психотропные препараты: <i>фатальная гипонатриемия</i>	24
Римонабант: <i>повышенный риск развития тревоги и депрессии</i>	24
Росиглитазон: <i>повышенный риск развития переломов у женщин при длительной терапии</i>	25
Сибутрамин: <i>сердечно-сосудистые осложнения</i>	25
Синефрин и горький апельсин: <i>неблагоприятные сердечно-сосудистые реакции</i>	26
Стимуляторы эритропоэза: <i>новые серьезные, угрожающие жизни, побочные эффекты</i>	27
Такролимус: <i>злокачественное перерождение</i>	28
Телитромицин (кетек): <i>токсический эпидермальный некролиз</i>	28
Телитромицин: <i>фотосенсибилизация</i>	28
Флутиказон: <i>поведенческие реакции</i>	29
Фторхинолоны: <i>предупреждения о риске разрыва сухожилий у пожилых</i>	29

ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО И РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ

Анализ сообщений о НПР, зарегистрированных в Федеральном центре мониторинга безопасности лекарств	31
<i>О.А. Данильченко. Служба клинической фармакологии в Приморском Крае</i>	33
<i>Е.С. Бурасова, Е.В. Чигарькова, К.Н. Иванченко. Опыт работы Оренбургского областного центра по контролю побочных действий лекарств</i>	35

БАД И КОМПОНЕНТЫ БАД

БАД «Sleepees»: <i>присутствие эстазолама</i>	37
БАД «Liviro 3»: <i>присутствие тадалафила</i>	37

В подготовке материалов журнала приняли участие: О.Л. Романова, А.А. Аушев, А.Н. Ходцова, Е.С. Бучина, Г.Ю. Гуркина, Г.М. Гермогенова, Т.М. Егорова, В.В. Гаскин, А.М. Иванова, М.А. Подворкова, А.А. Галустов

Росздравнадзор создаёт службу фармаконадзора, соответствующую международным стандартам

В последние десятилетия в мире происходит осознание важности проблемы безопасности лекарственных средств. Осложнения фармакотерапии стали серьёзной медицинской, социальной и экономической проблемой. Согласно оценкам экспертов, неблагоприятные побочные реакции (НПР) занимают 4–6-е место среди причин смертности в развитых странах. Затраты, связанные с НПР, исчисляются миллиардами долларов.

В настоящее время стало очевидным, что доклинические и клинические испытания новых лекарственных средств не могут гарантировать их полную безопасность. Относительно редкие, но весьма опасные и даже фатальные осложнения могут быть выявлены только при широком применении лекарственных средств в медицинской практике.

С целью наиболее раннего выявления НПР и принятия необходимых административных мер для их предупреждения в разных странах стали создаваться специальные системы контроля безопасности лекарств или фармаконадзора. Хорошо организованная система обеспечения безопасности лекарственных средств является предпосылкой для раннего выявления риска, связанного с использованием медикаментов, и предупреждения НПР.

Существовавшая до недавнего времени система фармаконадзора в России практически была неэффективной.

Не было единого информационного центра и базы данных, позволяющих говорить о национальной системе учёта побочных эффектов лекарственных средств. Сведения о НПР на лекарственные средства и принимаемых административных решениях поступали в Россию в основном по линии программы ВОЗ по международному мониторингу лекарств и из литературных источников. Данные о НПР в связи с использованием отечественных препаратов практически отсутствовали. Между тем доля отечественных препаратов на фармацевтическом рынке превышает 64%. Кроме того, в РФ до 90% лекарственных препаратов составляют воспроизведённые лекарственные средства, регистрация которых осуществляется только на основании изучения биоэквивалентности или ограниченных клинических испытаний.

С введением в действие Административного регламента Росздравнадзора по государственной регистрации лекарственных средств, которым предусмотрено оформление бессрочных регистрационных удостоверений на лекарственные препараты, значительно возросла необходимость контроля безопасности лекарств, используемых на территории Российской Федерации.

Вот почему уже на первом заседании Коллегии Росздравнадзора 19 сентября 2007 года был рассмотрен вопрос об организации сбора и анализа информации о побочных эффектах лекарственных средств.

В выступлениях было отмечено, что в настоящее время крайне низка активность субъектов обращения лекарственных средств по сбору и представлению информации о НПР на зарегистрированные лекарственные препараты. Решением Коллегии специалистам Росздравнадзора и подведомственных учреждений поручено разработать методологию сбора и проверки информации о НПР и доказательства их связи с применением лекарственного средства, внедрить необходимое программное обеспечение, проработать нормативную базу и актуализировать форму сообщения о побочных реакциях.

С целью создания в стране эффективной системы контроля безопасности лекарств Росздравнадзор приказом от 26 октября 2007 года распорядился организовать Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств на базе ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения». Руководителем Центра назначен эксперт ВОЗ по оценке лекарственных средств, член-корр. РАМН профессор В.К.Лепяхин. Федеральный центр должен стать ядром системы фармаконадзора в России. Чрезвычайно важным является создание региональных центров мониторинга лекарственных средств во всех субъектах Российской Федерации.

Очевидна необходимость предоставления работникам практического здравоохранения независимой объективной информации о возможных неблагоприятных побочных реакциях на лекарственные препараты. Во многих развитых странах такая информация публикуется в специальных бюллетенях

или журналах, издаваемых службами фармаконадзора, и пользуется огромным спросом у работников здравоохранения.

Выявление НПР и своевременное принятие необходимых административных решений в случае возникновения проблем, связанных с лекарственными осложнениями, во многом зависят от активности и компетентности в этой области практикующих врачей, фармацевтов.

В этой связи хочу обратиться к представителям медицинской общественности отнестись с пониманием и ответственностью к решению и выполнению этой важной задачи – обеспечение функционирования службы фармаконадзора в России.

Руководитель Федеральной службы по надзору
в сфере здравоохранения и социального развития
Н.В. Юргель

ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Роль клинического фармаколога в повышении безопасности лекарственной терапии

В.К. Лепахин, Е.А. Ушкалова, А.В. Астахова
Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств

Особенностью современных лекарственных средств является их высокая эффективность и специфичность действия. С их внедрением в практику существенно изменилась эффективность терапии. В связи с этим вряд ли можно говорить о терапии «консервативной», она активна и иногда, как и хирургическое вмешательство, небезопасна. Именно поэтому искусству фармакотерапии необходимо учиться и овладевать ею.

Современному врачу в настоящее время нужно не только запомнить большое число лекарственных средств, но и научиться ими пользоваться для получения максимального эффекта и безопасности, знать преимущества и недостатки, отличия новых препаратов от аналогичных старых, знать минимально эффективные и оптимальные дозы, взаимодействие лекарств в организме друг с другом, с пищей, биологическими веществами. Масштабность стоящих перед врачом задач становится еще более значимой, если учесть соотношение числа лекарственных веществ и лекарственных средств.

В лечебной практике в настоящее время находится большое число препаратов разных наименований с одним и тем же действующим веществом.

Ориентации в этом сложном процессе учит новая медицинская дисциплина – клиническая фармакология.

Б.Е. Вотчал рассматривал клиническую фармакологию как отрасль фармакологии, которая изучает влияние лекарств на больного человека с учетом патогенеза заболевания и индивидуальных особенностей человеческого организма.

Следует подчеркнуть, что задачи клинической фармакологии не идентичны задачам фармакологии. Первую интересует не только оценка самого фармакологического действия препарата, но и его терапевтическая польза для больного человека.

Эксперты ВОЗ усматривают потребность в специалистах по клинической фармакологии именно в связи с возрастающим количеством новых лекарственных средств, необходимостью получения научно обоснованной информации о показаниях, эффективности и безвредности их применения, возникновением случаев преждевременного внедрения препаратов с тяжелыми в последующем проявлениями. Свидетельством этому может служить талидомид, вызвавший появление врожденных аномалий у плода.

Эксперты ВОЗ (1971 г.) определили следующие функции клинической фармакологии:

- повышение качества лечения больных путем разработки методов эффективного и более безвредного применения лекарств;
- исследовательские – накопление информации посредством научных исследований;

- передача накопленных знаний путем организации обучения и распространения знаний;
- организационные – создание лабораторий, центров учета побочного действия лекарств.

В этом году исполнилось 10 лет с момента издания приказа № 131 Минздрава РФ о введении в медицинскую практику в России новой врачебной специальности – «врача-клинического фармаколога». Приказом рекомендовано установление штатной численности клинических фармакологов из расчета 1 должность на 150 коек в стационаре или на 500 посещений в смену в медицинских учреждениях амбулаторного типа.

Клиническая фармакология как новая медицинская дисциплина появилась в середине 20 века в связи с бурным развитием фармацевтической промышленности и появлением на рынке большого числа новых препаратов и групп лекарственных средств. Клиническая фармакология – это наука, занимающаяся изучением фармакодинамики и фармакокинетики лекарственных средств у людей; а клинический фармаколог – это специалист с высшим медицинским образованием, получивший двойную подготовку – в области фармакологии и клинической медицины.

сновая задача клинической фармакологии была сформулирована Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) в 1970 г.: «Улучшать здоровье больных путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов». Причем безопасность лекарственных средств была поставлена в этой формулировке на первое место, поскольку главной заповедью для любого врача остается заповедь «Не навреди!».

К сожалению, в реальной практике в силу многих причин врачи далеко не всегда следуют этой заповеди. Чаще всего причиной нанесения вреда здоровью пациента медицинскими работниками является их недостаточный уровень знаний. Особенно это касается правильного выбора и применения лекарственных средств. Повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии – основная обязанность клинических фармакологов. Им принадлежит ведущая роль в выявлении и профилактике проблем, связанных с применением ЛС.

Проблемы лекарственной терапии

Под проблемами, связанными с применением ЛС, понимают любое обстоятельство или событие, возникающее во время лекарственной терапии у конкретного пациента, которое реально или потенциально способно осложнять достижение оптимальных исходов лечения [1]. К числу основных проблем, связанных с применением ЛС, относят:

- применение ЛС по не указанному в инструкции показанию;
- неправильный выбор препарата и его доз (субтерапевтические дозы или передозировка);
- неблагоприятные побочные реакции (НПР);
- неблагоприятные последствия взаимодействия ЛС, в том числе и с пищевыми продуктами;
- неэффективность ЛС;
- злоупотребление лекарствами;
- несоблюдение пациентом назначенного режима лечения;
- ошибки специалистов сферы здравоохранения при распределении и использовании ЛС [1, 2].

По данным ВОЗ, ведущими причинами возникновения проблем, связанных с осложнениями лекарственной терапии, являются нарушение режима лечения и правил применения ЛС, плохое качество ЛС, их ненадлежащее назначение и самолечение. В последние годы повсеместно в мире увеличивается число случаев неожиданной неэффективности ЛС (при правильном выборе и применении препарата), что чаще всего связано с применением фальсифицированных или субстандартных препаратов.

По данным некоторых исследований, ошибки при применении лекарств возникают у 3–16,9% госпитализированных больных и около 2% лекарственных назначений потенциально опасны для здоровья пациента [3]. Примерно 3–10% обращений к врачу и госпитализаций обусловлены ухудшением состояния здоровья в связи с применением лекарств [4–6]. В экономически развитых странах НПР на лекарственные средства являются одной из ведущих причин смерти больных [7]. Они приводят к ухудшению качества жизни пациентов, потере доверия к врачу и несоблюдению назначенного режима лечения, что, в свою очередь, может стать причиной неэффективности терапии. В некоторых случаях НПР могут имитировать заболевание, вызывая необходимость в дополнительных исследованиях и приводить к отсрочке лечения [4].

В то же время в многочисленных исследованиях, проведенных в различных странах, показано, что значительную часть НПР, приводящих к неблагоприятным исходам и существенно повышающих стоимость лечения, можно предотвратить. Так, к предотвратимым относится от 43,3 до 80% НПР, приводящих к вызову «скорой помощи» и госпитализации [8]. Причем серьезные НПР легче предотвратить, чем несерьезные [9, 10].

Помимо клинических и социальных последствий, НПР влекут за собой серьезные экономические расходы. Огромные финансовые ресурсы тратятся на устранение их последствий и альтернативные методы терапии. В экономически развитых странах до 15–20% расходов больниц обусловлены НПР [11, 12]. В США в 2000 г. расчетные затраты на преодоление последствий предотвратимых НПР у амбулаторных больных составили 177,4 млрд. долларов [13]. Из них 32,8 млрд. (18%) приходилось на госпитализацию, 13,8 млрд. (8%) — на посещения врачей, 5,8 млрд. (3%) — на обращения в отделения скорой помощи, 3,5 млрд. (2%) — на дополнительное лечение. Эти суммы сопоставимы с теми, которые затрачивают на лечение таких распространенных заболеваний, как сердечно-сосудистые и сахарный диабет. Поэтому повышение безопасности лекарственной терапии позволит не только предотвратить значительное число смертей и инвалидизаций, но и рациональнее перераспределить бюджеты здравоохранения, высвободив дополнительные суммы на профилактику и лечение заболеваний, в том числе на приобретение дорогостоящих современных лекарств.

Обеспечение качества медицинской помощи и безопасности пациентов при использовании ЛС и всех медицинских и парамедицинских вмешательств в разных странах осуществляют органы фармаконадзора.

Фармаконадзор

В соответствии с определением ВОЗ (2002 г.), фармаконадзор представляет собой *«научные исследования и виды деятельности, связанные с выявлением, оценкой, пониманием и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, связанных с препаратом»*. Система фармаконадзора, согласно Директиве 2001/83/ЕС Европейского парламента и Совета ЕС от 6.11.2001 г. «О своде законов Сообщества в отношении лекарственных препаратов для человека» (раздел IX «Фармаконадзор», статьи 101–108), — *это государственная система сбора данных, которая на основании полученной информации о НПР на ЛС в условиях их обычного применения обеспечивает принятие соответствующих регуляторных решений в отношении лицензированных в ЕС лекарственных препаратов*.

В задачи фармаконадзора входит:

- мониторинг использования ЛС в ежедневной практике с целью выявления ранее неизвестных НПР, взаимодействий ЛС и повышения частоты известных НПР;
- формирование сигналов об НПР и их оценка;
- выявление причинно-следственной связи НПР с ЛС, факторов риска и возможных механизмов развития НПР;
- определение частоты НПР;
- определение соотношения польза/риск при применении ЛС;
- количественное сравнение риска, связанного с применением изучаемого ЛС, с риском альтернативного лечения;
- разрешение экстренных/кризисных ситуаций;
- разработка мер, направленных на повышение безопасности ЛС;
- распространение информации, необходимой для улучшения назначения ЛС, их регуляции;
- обучение и информирование о НПР студентов, медицинских и фармацевтических работников, а также пациентов.

Мониторинг безопасности лекарственных средств проводится на всех стадиях внедрения лекарственных препаратов в практику: на стадии их клинического изучения и при широком применении в медицинской практике. Однако истинную частоту развития побочных эффектов и их клинические, социальные и экономические последствия можно определить только при широком применении ЛС в реальной медицинской практике, где нет строгих ограничений, характерных для клинических исследований (критерии включения и исключения пациентов, сопутствующая терапия и т.д.). Кроме того, клинические исследования проводятся на ограниченном контингенте больных, что не позволяет выявлять редко возникающие НПР и весь их спектр. Например, для выявления НПР, которая встречается

с частотой 1:10000 необходимо пролечить данным препаратом не менее 30 000 человек [15]. Следовательно, дорегистрационные исследования позволяют составить лишь предварительное представление о профиле безопасности ЛС.

Поэтому необходим постоянный мониторинг за применением ЛС на стадии их широкого использования, когда появляется возможность получения новых данных о пользе и риске ЛС.

В России необходимость информирования о НПР подтверждена законодательно. Статья 41 (часть 1) закона «О лекарственных средствах» предписывает «субъектам обращения ЛС» сообщать «федеральному органу контроля качества ЛС и территориальным органам контроля качества лекарственных средств обо всех случаях побочного действия ЛС и об особенностях взаимодействия ЛС с другими препаратами, которые не соответствуют сведениям о ЛС, содержащимся в инструкциях по их применению». Более того, в законе (статья 41, часть 2) предусмотрена «дисциплинарная, административная или уголовная ответственность в соответствии с законодательством Российской Федерации за несообщение или сокрытие сведений» о выявленном побочном действии препарата для лиц, «которым они стали известны по роду их профессиональной деятельности». Понятие «субъекты обращения лекарственных средств» расшифровывается в статье 4 закона «О лекарственных средствах». Это – «физические и юридические лица, осуществляющие разработку, исследования, производство, изготовление, хранение, упаковку, перевозку, государственную регистрацию и контроль качества, продажу, маркировку, рекламу, применение ЛС, уничтожение ЛС, пришедших в негодность, или ЛС с истекшим сроком годности и иные действия в сфере обращения лекарственных средств». Таким образом, обязанность сообщать о НПР на лекарственные препараты юридически в России предусмотрена не только для медицинских и фармацевтических работников, но и для широкого круга лиц других специальностей, принимающих участие в сфере обращения ЛС. В «Этическом кодексе врача», одобренном на II Пироговском съезде, информирование о НПР рассматривается в качестве профессионального долга медицинского работника.

Работа в области безопасности лекарственных средств относится к основным функциональным обязанностям клинического фармаколога. В частности, в п. 6.13 Приложения 1 к приказу МЗ РФ № 494 от 22 октября 2003 г. «О совершенствовании деятельности врачей-клинических фармакологов» указывается, что функцией клинического фармаколога является в оказании помощи в организации выявления НПР и проведение анализа возникших побочных эффектов лекарственных средств, а также в осуществлении контроля за своевременным информированием в установленном порядке центров по регистрации НПР о зарегистрированных побочных эффектах лекарственных средств».

В настоящее время в России вновь воссоздан Федеральный Центр мониторинга безопасности ЛС, который начинает работу по восстановлению региональных центров и активизации системы спонтанных сообщений о НПР лекарственных средства. Многие из ранее созданных (31 региональный центр) региональных центров, не получившие поддержки от местных администраций здравоохранения, вынуждены были прекратить свое существование.

В итоге в национальной базе за период с 1998 по 2007 г. зарегистрировано лишь 1600 спонтанных сообщений о НПР ЛС. В то же время, золотым «стандартом сообщаемости» является 10% сообщений от числа возникших НПР. Следовательно, в России должно регистрироваться ежегодно не менее 40 000 сообщений о НПР. В результате недостаточной «сообщаемости» решения регуляторных органов в России об ограничении применения тех или иных ЛС, внесении новых предостережений и противопоказаний в инструкцию по применению основываются преимущественно на зарубежной информации, а потенциально опасные препараты продолжают оставаться на российском рынке фактически до их добровольного отзыва производителем.

Важную роль в работе по восстановлению системы по контролю безопасности лекарств могут и должны сыграть клинические фармакологи.

Диагностика и менеджмент НПР в настоящее время фактически выделились в новую клиническую специальность, хотя еще официально и не признанную. За рубежом клинические фармакологи уже специализируются как в области общих проблем, связанных с лекарственной терапией, так и более узких вопросов, связанных с выбором и правильным применением лекарств определенными категориями пациентов, например, беременными женщинами [16].

Клинический фармаколог является уникальной фигурой в системе фармаконадзора [16], Двойное образование обеспечивает клиническому фармакологу возможность понять механизм возникновения

НПР, оценить влияние основного или сопутствующего заболевания на риск ее развития, потенциал взаимодействий лекарственных средств между собой и взаимодействий между препаратом и заболеванием. Он может оказывать консультативную помощь врачу при выборе лекарственного препарата конкретному пациенту с учетом его индивидуальных особенностей, дать рекомендации по коррекции дозы, проведению терапевтического мониторинга и назначению дополнительных лабораторных исследований. Кроме того, участвуя в программах оценки использования лекарственных средств и фармакоэпидемиологических исследованиях, и располагая данными международного мониторинга НПР, клинический фармаколог хорошо информирован в вопросах лекарственных осложнений задолго до того, как соответствующая информация появляется в медицинской литературе.

В зарубежных странах, наряду с клиническими фармакологами, в системе фармаконадзора работают клинические фармацевты и врачи-клиницисты. Они выступают в роли помощников клинического фармаколога и не могут его полностью заменить.

Клинические фармацевты не получают необходимой клинической подготовки и не имеют опыта непосредственной работы с пациентом. Они не всегда могут правильно диагностировать НПР и осуществить ее всестороннее изучение, так как им не хватает знаний для клинической экспертизы случая [16].

Клиницисты, напротив, могут оказать неоценимую помощь по экспертизе, связанной с их специализацией. Однако узкая специализация не позволяет им провести всесторонний анализ НПР. Кроме того, им не хватает знаний по фармакологии – в противном случае они являлись бы *de facto* клиническими фармакологами [16].

Роль клинических фармакологов в центрах по изучению побочных реакций лекарственных средств трудно переоценить, так как выявление причинно-следственной связи между НПР и лекарственным средством требует высокого уровня знаний как в области фармакологии, так и клиники. А от правильности выявления этой связи зависят решения регуляторных органов и, соответственно, безопасность лекарственной терапии на национальном уровне.

Клинический фармаколог на разных уровнях фармаконадзора может выполнять разные функции. Большое поле деятельности в области изучения и предотвращения НПР на лекарственные средства существует у клинического фармаколога, работающего непосредственно в больнице, где он может и должен:

1. Принимать участие в работе формулярно-терапевтических комитетов для отбора наиболее безопасных ЛС для формулярных списков.

2. Разрабатывать вместе с клиницистами ограничения на применение потенциально токсичных лекарственных средств. Ограничения могут касаться показаний к применению, высших суточных и курсовых доз, квалификации специалиста, которому позволено назначать потенциально токсичный препарат.

3. Разрабатывать письменные инструкции по правильному использованию наиболее «проблемных» лекарственных средств и таблицы потенциально опасных лекарственных взаимодействий.

4. Принимать участие в разработке локальных стандартов лечения в условиях конкретного медицинского учреждения.

5. Контролировать лекарственные назначения в больнице и консультировать врачей по выбору и применению лекарственных препаратов в сложных случаях.

6. Проводить оценку использования потенциально токсичных лекарств. При выявлении проблем доводить их до сведения медицинского персонала и проводить целенаправленное консультирование.

7. Информировать медицинский персонал о наиболее важных данных международного мониторинга НПР, об отзыве препаратов с фармрынка или введении ограничений на их применение в других странах.

8. Внедрять программу мониторинга НПР в лечебном учреждении и информировать врачей на врачебных конференциях обо всех зарегистрированных побочных эффектах. Использовать результаты мониторинга НПР для целенаправленного консультирования и обучения врачей и среднего медицинского персонала.

9. Активно отслеживать НПР на ЛС, которые наиболее часто применяются для их лечения (антигистаминные препараты, витамин К, местные кортикостероиды и др.).

10. Отслеживать в приемном отделении диагнозы, связанные с осложнениями лекарственной терапии, например кровотечения при применении нестероидных противовоспалительных средств; острые реакции гиперчувствительности, вызванные антибактериальными средствами, и т.д.

11. Целенаправленно выявлять НПР на «проблемные» препараты («и средства с узким терапевтическим индексом») в разных отделениях больницы

12. При выявлении НПР собирать максимально подробную информацию из всех доступных источников (от пациента и его родственников, лечащего врача, из истории болезни и т.д.) для того, чтобы понять их происхождение и причину. Консультировать врачей при анализе случаев НПР.

13. Внедрять терапевтический мониторинг лекарственных средств, наиболее часто вызывающих НПР.

14. Информировать по установленной форме региональные или федеральные центры по изучению НПР о случаях серьезных НПР.

15. Проводить разъяснительную работу среди врачей о значении спонтанных сообщений о НПР для повышения безопасности лекарственной терапии и улучшения качества оказания медицинской помощи.

Внедрение программы мониторинга НПР в лечебном учреждении может позволить клиническому фармакологу получить сравнительные данные по частоте развития побочных эффектов при применении генерических препаратов и терапевтических альтернатив, и рекомендовать формулярному комитету использование наиболее безопасных из них.

Зарубежный опыт показывает, что врачей, особенно старшего поколения, трудно убедить в необходимости прибегать к помощи клинического фармаколога, работающего в другом учреждении [16]. В связи с этим целесообразно иметь консультанта по клинической фармакологии непосредственно в больнице, тогда клиницисты смогут обращаться к нему в сложных ситуациях, когда врачи не уверены в роли лекарственных средств в развитии НПР или не могут разобраться, какой конкретно препарат мог вызвать НПР. Такие случаи совместного разбора представляют особый интерес, так как они обеспечивают получение более подробной и полной информации, чем сообщения клиницистов и провизоров [16]. Случаи, в консультировании которых принимал участие клинический фармаколог, представляют, как правило, интерес и могут быть использованы для публикаций и образовательных программ для врачей [16].

Для выполнения ряда вышеуказанных задач клинический фармаколог больницы должен располагать необходимой информацией, которую он может получить в центре информации о лекарственных средствах или специализированном центре по изучению побочных эффектов лекарственных средств. В штатном расписании таких центров должна быть предусмотрена должность клинического фармаколога. Например, во Франции эти центры по положению возглавляются клиническими фармакологами [17].

Следует отметить, что в России также имеется положительный опыт работы служб клинической фармакологии в медицинских учреждениях. В качестве примера можно привести Краевой центр клинической фармакологии, расположенный на базе Приморской краевой клинической больницы № 1, который в ноябре этого года отметил свое десятилетие. Начиная с 1998 г., от этого Центра поступило 596 сообщений о НПР на ЛС, а в 2003 г. за работу в области фармаконадзора он получил благодарность ВОЗ.

Велика роль клинических фармакологов, особенно университетских, и в области информационно-образовательной работы, просветительской деятельности по вопросам безопасности лекарственной терапии как среди специалистов здравоохранения, так и среди населения. Бдительность в отношении НПР на лекарственные средства и участие в их мониторинге нового поколения врачей в значительной степени зависит от основ, заложенных в процессе обучения.

Повышение уровня компетентности медицинских и фармацевтических работников в вопросах лекарственных осложнений следует начинать со студенческой скамьи. В программу обучения студентов и постдипломного курса повышения квалификации врачей необходимо вводить вопросы, касающиеся фармаконадзора. Инициаторами многих этих начинаний должны стать работники кафедр клинической фармакологии.

Таким образом, с целью повышения безопасности лекарственной терапии необходимо активное вовлечение в решение этой проблемы клинических фармакологов разных уровней.

Именно клинические фармакологи могут и должны играть ведущую роль как в системе фармаконадзора, так и в обеспечении рационального, эффективного и безопасного использования лекарственных средств в медицинской практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hepler C.D., Strand L.M.* Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care. *Am. J. Hosp. Pharm.* 1990; 47:533–543.
2. *Lombardi T.P., Kennicutt J.D.* Promotion of a Safe Medication Environment: Focus on the Elderly and Residents of Long-term Care Facilities. *Medscape Pharmacists*, 2(1), 2001.
3. *Rupp M.T.* Value of Community Pharmacists' Interventions to Correct Prescribing Errors. *Annals of Pharmacotherapy*. 1992;26: 1580–1584.
4. *Pirmohamed M., Breckenridge A.M., Kitteringham N.R., Park B.K.* Adverse drug reactions. *BMJ* 1998; 316:1295–1298 (25 April).
5. *Lazarou J., Pomeranz B.H., Corey P.N.* Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA*. 1998; 279:1200–1205.
6. *Rodriguez-Monguio R., Otero M., Rovira J.* Assessing the economic impact of adverse drug effects. *Pharmacoeconomics*. 2003; 21(9):623–50.
7. *Leape L.L., Brennan T.A., Laird N. et al.* The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *N. Engl. J. Med.* 1991; 324:377–84.
8. *Bates D.W., Cullen D.J., Laird N. et al.* Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events: Implications for prevention. *JAMA*. 274:29–34, 1995.
9. *Moore N., Lecoindre D., Noblet C., Mabilie M.* Frequency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1998 Mar; 45(3): 301–8.
10. *White T.J., Arakelian A., Rho J.P.* Counting the costs of drug related adverse events. *Pharmacoeconomics* 1999, 15 (5): 445–58.
13. *Ernst F.R., Grizzle A.J.* Drug-related morbidity and mortality: updating the cost-of-illness model. *J. Am. Pharm. Assoc.* 2001;41:192–199.
14. *Michels K.B.* Problems Assessing Nonserious Adverse Drug Reactions: Antidepressant Drug Therapy and Sexual Dysfunction. *Pharmacotherapy* 19(4):424–429, 1999.
15. *Stricker B.H.C.* Drug-induced hepatic injury. 2nd ed., Vol. 5. Amsterdam: Elsevier Science, 1992.
16. *Moore N.* The role of the clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. *Drug Safety*, 2001; 24 (1):1–7.
17. *Moore N., Biour M., Paux G. et al.* Adverse drug reaction monitoring: doing in the French way. *Lancet*, 1985; II (8463): 1056–8.

Периферическая нейропатия, связанная с приемом лефлюномида: есть ли пациенты группы риска?

Препарат *лефлюномид* – это новый зарегистрированный препарат для базисной терапии ревматоидного артрита. Он является производным изоксазола и действует как пролекарство с образованием активного метаболита, который обладает иммуносупрессивными свойствами.

Различные клинические исследования показали, что эффективность и безопасность применения данного препарата для лечения ревматоидного артрита аналогичны метотрексату – золотому стандарту лечения этого заболевания. В связи с этим данный препарат стал частью терапевтического арсенала, доступного для терапии ревматоидного артрита. Однако с начала использования лефлюномида отмеченные в процессе терапии случаи НПП позволили предположить, что уровень его безопасности ниже, чем у метотрексата, и что нежелательные побочные эффекты могут стать главной причиной изъятия данного препарата из обращения.

Во время клинических испытаний единственным описанным эффектом, связанным с периферической нервной системой, была парестезия. С начала использования препарата были выявлены случаи нейропатии, из них около 80 случаев зарегистрированы в США и 19 – во Франции.

Была выдвинута гипотеза, что нейропатия могла быть следствием неврологического васкулита, вызванного лефлюномидом. Однако, в связи с тем, что в этих случаях не проводилась нейромышечная биопсия, эта гипотеза не нашла подтверждения.

К настоящему времени случаи нейропатии, связанные с приемом лефлюномида, в доступной нам литературе, были описаны в шести публикациях. Ни одного подобного случая не было зафиксировано за время проведения клинических испытаний или долгосрочных последующих исследований.

Данное исследование проводилось с целью контроля потенциальных клинических нейротоксических симптомов у пациентов, ежедневно принимающих лефлюномид, и составления характеристики пациентов с симптомами поражения периферической нервной системы.

Все пациенты получали терапию лефлюномидом в период с мая 2000 г. по апрель 2003 г. и наблюдались в отделении ревматологии больницы, принимавшей участие в исследовании. Данные относительно схемы лечения лефлюномидом, демографических и клинических особенностей заболевания были получены из истории болезни. Нейропатия диагностировалась путем исследования нервной проводимости. Зафиксированные случаи нейропатии затем сравнивались с результатами, полученными аналогичным образом в контрольной группе больных. В исследование были включены 113 пациентов, соотношение полов М/Ж составило 0,45. Средний возраст больных составлял 55,6 лет (в диапазоне от 27 лет до 81 года). За время исследования были зафиксированы восемь случаев проявления периферической нейропатии и два случая ухудшения ранее диагностируемой нейропатии. Проявления нейропатии наблюдались чаще у пожилых пациентов (у 69-летних чаще, чем у 54-летних), у больных сахарным диабетом (30% относительно 2,9% пациентов без диабета) и на фоне приема препаратов потенциально нейротоксического действия (20% относительно 1,9% пациентов, не принимающих данные препараты). У 50% пациентов с нейропатией имелись факторы риска (прием потенциально нейротоксического препарата или диабет), в группе сравнения — у 4% пациентов без нейропатии.

В результате проведенного исследования не удалось выявить четкую взаимосвязь между приемом лефлюномида и нейропатией. Необходимы дальнейшие исследования для ее верификации. Однако следует учитывать полученные данные, поскольку случаи токсической нейропатии наблюдались во время терапии ревматоидного артрита лефлюномидом. Возникновение нейропатии, предположительно, связано с указанными факторами риска. Поэтому авторы рекомендуют во время приема лефлюномида осуществлять тщательный контроль неврологического статуса пациента.

Антибактериальные препараты: риск развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile*

США. Агентство по контролю лекарств и пищевых продуктов (FDA) в июне 2007 года провело анализ сообщений относительно риска развития диареи, ассоциированной с *Clostridium difficile* (ДАcd), связанного с приемом некоторых антимикробных средств.

Были проанализированы информационные материалы современных монографий, посвященные:

- **ко-тримоксазолу** (сульфаметоксазол/триметоприм) в таблетках с обычным и повышенным содержанием препаратов (Bactrim and Bactrim DS компании Mutual Pharmaceutical Co. Inc.);
- **цефадроксилу** моногидрату в таблетках, капсулах и суспензии для приема внутрь (Duricef; компании Warner Chilcott Co, Inc.);
- **нитрофурантоину** моногидрату/макрокристаллические капсулы (Macrobid компании Proctor & Gamble Pharmaceuticals, Inc.);
- **цефподоксиму** проксетилу в таблетках и суспензии для приема внутрь (Vantin компании Pfizer Global Pharmaceuticals, Inc.);
- **ципрофлоксацину** в таблетках, суспензии для приема внутрь, в растворе для внутривенных инъекций и таблетках с контролируемым высвобождением (Cipro, Cipro IV, and Cipro XR компании Schering-Plough Corp.);
- **офлоксацину** в таблетках (Floxin компании Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc.);
- **левофлоксацину** в таблетках, растворе для приема внутрь, растворе для инъекций в 5% декстрозе (Levaquin компании Ortho-McNeil).

Лечение вышеперечисленными антибактериальными препаратами приводило к изменению нормальной микрофлоры кишечника, увеличению роста *C.Difficile*, которая выделяет цитотоксины А и В, и к развитию ДАcd. Практически все антибактериальные средства способны вызывать ДАcd различной степени тяжести — от легкой диареи до угрожающего жизни псевдомембранозного колита.

Так как токсинпродуцирующие штаммы *C.Difficile* могут быть резистентны к антимикробной терапии, они зачастую являются причиной роста заболеваемости и смертности, а также необходимости колонэктомии. FDA рекомендует исключать ДАcd у всех пациентов с диареей, возникшей после приема антибактериальных средств. Необходим тщательный анализ историй болезни из-за поздней манифестации заболевания. Случаи возникновения ДАcd имели место спустя 2 месяца после прекращения антимикробной терапии.

FDA обращает внимание на то, что в случаях выявления или предположения о наличии диареи, ассоциированной с *C.Difficile*, базисная терапия первичных инфекций должна быть прекращена. Необходимы мероприятия по восстановлению водно-электролитного баланса, белковое питание, антибиотикотерапия, направленная на лечение *C.Difficile*, и наблюдение хирурга.

Пациенты должны быть предупреждены о том, что диарея является частым следствием терапии антибиотиками, которая обычно возникает после прекращения лечения. Иногда даже 2 месяца спустя после последнего приема антибиотика могут появиться водянистый стул с примесью крови, приступы острой боли в желудке или без нее, лихорадка. Больные должны быть проинструктированы о необходимости скорейшего обращения в клинику при возникновении перечисленных симптомов.

Ко-тримоксазол (сульфаметоксазол/триметоприм), цефадроксил моногидрат, нитрофурантоин моногидрат, цефподоксима проксетил, ципрофлоксацин, офлоксацин и левофлоксацин назначаются для лечения инфекций, вызванных чувствительными штаммами выявленных микроорганизмов.

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/jun07_quickview.htm

АДМИНИСТРАТИВНЫЕ МЕРЫ

АНТИДИАБЕТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ ИЗ ГРУППЫ ТИАЗОЛИДИНДИОНОВ: *предупреждение в инструкции о риске развития сердечной недостаточности*

США. Агентство по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов (FDA) на основе анализа постмаркетинговых сообщений о неблагоприятных побочных реакциях (НПР) считает, что инструкции на все антидиабетические препараты класса *тиазолидинов* должны содержать сведения о риске развития сердечной недостаточности.

Этот класс препаратов включает росиглитазон (авандиа), пиоглитазон (актос), росиглитазон и глимепирид (авандарил).

Агентство провело анализ сообщений, в которых было отмечено значительное увеличение веса тела и отеки в сочетании с признаками сердечной недостаточности у больных, леченных этими препаратами. В некоторых сообщениях обращают на себя внимание неблагоприятные исходы лечения, включая и смерть, после прекращения терапии.

В инструкциях на эти препараты предлагается усилить акцент на необходимость тщательного контроля состояния больных с целью обнаружения у них признаков сердечной недостаточности, включая быстрое и избыточное повышение массы тела, одышку и отеки в начале терапии. Больным с этими симптомами следует проводить коррекцию их состояния и определяться с применением тиазолидинов.

Больным с серьезной и тяжелой сердечной недостаточностью не следует применять эти препараты.

В ноябре 2007 года FDA провело тщательный анализ нескольких источников данных о риске возникновения сердечных приступов и летальных исходов на фоне лечения росиглитазоном. Анализ показал, что результаты многочисленных исследований были противоречивыми. Несмотря на это в настоящее время FDA считает, что препарат может оставаться на рынке с инструкцией, которая предупреждает о возможных серьезных осложнениях со стороны сердца.

FDA рекомендует фирме-производителю Авандиа (GlaxoSmithKline) провести новое длительное исследование с целью оценки потенциального риска препарата в сравнении с активным контрольным препаратом.

Фирма готовит для больных руководство по использованию препарата с информацией о пользе и риске его применения.

В базе данных Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств содержится 10 спонтанных сообщений о НПР, развившихся при применении росиглитазона, в том числе о судорогах (1 случай, связь допустима), периферических отеках (4 случая), гепатоцеллюлярной аденоме (1 случай), гиперкреатинемии (2 случая), крапивнице (1 случай). В одном сообщении содержится информация о неэффективности препарата у больного с сахарным диабетом типа 2. В большинстве случаев связь препарата с НПР классифицировалась как «неизвестная». Вероятная или допустимая связь была выявлена в случае судорог, периферических отеков (1 случай), гиперкреатинемии (1 случай).

Последствия НПР в большинстве случаев не известны.

В базе данных ВОЗ имеется: 803 сообщения о сердечной недостаточности, 163 — об инфаркте миокарда и 2 — о сердечно-сосудистых нарушениях.

FDA News.U.S. Food and Drug Administration,

14 August 2007

FDA Issues Safety Alert on Avandia

www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2007NEW01636.html

АПРОТИНИН: новая информация о безопасности

Канада. Министерство здравоохранения подготовило информационное письмо для работников стационаров и средств массовой информации следующего содержания:

- Введение аprotинина сопряжено с увеличением риска развития дисфункции почек и может приводить к увеличению необходимости проведения диализа в период операции. Риск особенно велик у больных с заболеваниями почек, а также у тех, кто получает антибиотики-аминогликозиды или другие препараты, влияющие на функцию почек.
- Аprotинин может вызывать анафилактические и анафилактоидные реакции, в том числе и с летальными исходами. Эти серьезные НПР возможны и при проведении тестов на переносимость препарата, а также после отрицательной реакции на тест. В связи с этим введение аprotинина рекомендовано проводить только в условиях стационара при условии возможности оказания срочной помощи.
- Риск развития анафилактоидных и анафилактических реакций увеличивается при повторном введении препарата. Фатальные исходы этих реакций чаще возникают при повторном введении аprotинина в период 12 месяцев после его первой экспозиции. В связи с этими данными обращается внимание на необходимость внимательного отношения к сбору анамнеза. Препарат противопоказан больным в случае его применения в последние 12 месяцев к моменту его повторного назначения.

Notice to Hospitals. Health Canada, 27 March 2006 (www.hc-sc.gc.ca)
Public Communication. Health Canada, 27 March 2006
(www.hc-sc.gc.ca)

АПРОТИНИН: новые данные о повышении смертности

Результаты нового анализа показывают, что аprotинин повышает смертность в отдаленном периоде у больных, перенесших аортокоронарное шунтирование. По мнению авторов анализа, аprotинин может быть использован при хирургических вмешательствах только в исключительных обстоятельствах — примерно у 5% пациентов, не отвечающих на лечение другими препаратами, применяемыми для профилактики кровотечений.

Смерть в отдаленном периоде наблюдалась у 12,7% больных, не получавших никаких препаратов для профилактики кровотечения, 20,8% — получавших аprotинин, 15,8% — получавших аминокaproновую кислоту, 14,7% — получавших транексамовую кислоту.

JAMA 2007; 297:471–79,527–29

ИЗОТРЕТИНОИН: web-страница с предупреждением об опасности приобретения препарата в интернете

США. Агентство по лекарственным препаратам и пищевым продуктам (FDA) уведомляет потребителей и работников здравоохранения о появлении специальной web-страницы с предупреждением об опасности приобретения изотретиноина по интернету.

Изотретиноин рекомендован для терапии тяжелых форм акне, которые не поддаются лечению другими лекарственными препаратами.

В случае применения изотретиноина следует помнить о том, что препарат может вызывать серьезные побочные реакции, включающие аномалии развития плода. Кроме того, возможны серьезные психические расстройства.

Новая web-страница, www.fda.gov/buyonline/accutane, будет появляться в интернете под торговыми названиями изотретиноина – Accutane, Amnesteem, Claravis, Sotret.

Web-страница содержит предостережение о том, что препарат следует принимать только под строгим контролем врачей и фармацевтов, больные и врачи должны иметь полноценную информацию о препарате. Страница находится под защитой с целью исключения риска манипулирования програм-

мой iPLEDGE. Цель этой программы — обеспечить уверенность в том, что женщины в период применения препарата будут избегать беременности, а уже беременные не должны его использовать.

FDA Warning: Risk of buying Accutane (isotretinoin) over the internet. U.S. Food and Drug Administration, 28 March 2007 (www.fda.gov)

ИНГИБИТОРЫ ФНО- α : лейкемия

В базе данных Vigibase содержится 114 сообщений о том, что использование ингибиторов фактора некроза опухолей альфа (ФНО- α) — инфликсимаба и этанерцепта — может увеличивать риск возникновения лейкемии. В 76 из них упоминается инфликсимаб, в 40 сообщениях — этанерцепт (из которых два сообщения включали оба препарата). Сообщения были предоставлены 14 странами, участвующими в международной программе ВОЗ по фармаконадзору; 88 сообщений были получены из США.

Механизм онкогенности ингибиторов ФНО- α неизвестен, однако, скорее всего, он связан со снижением способности иммунной системы обнаруживать и разрушать злокачественные клетки.

Период времени от начала применения инфликсимаба до проявления лейкемии в 11 сообщениях составляет от 3–6 месяцев до 1 года и более. А при применении этанерцепта (17 сообщений) — от 1–5 месяцев до 1 года и более.

В большинстве случаев инфликсимаб и этанерцепт были единственными подозреваемыми препаратами при возникновении лейкемии, однако в некоторых сообщениях они использовались в комбинации с метотрексатом и другими иммуноотоксическими препаратами.

В базе данных Vigibase имеется еще 16 сообщений о лейкемии, связанной с применением адалимумаба, другого ингибитора ФНО- α .

Необходимо установить, насколько эти препараты могут увеличить риск возникновения лейкемии и других онкогематологических заболеваний, особенно ввиду того, что инфликсимаб и этанерцепт используются в экспериментальной практике для модулирования лимфопролиферативных расстройств.

TNF- α inhibitors and leukaemia. WHO Signal, March 2007, p. 18–20

ИНТЕРФЕРОН-1 β : не рекомендован для лечения идиопатического легочного фиброза

США. Агентство по лекарственным препаратам и пищевым продуктам (FDA) информирует медицинских работников о досрочном прекращении клинических испытаний (международное исследование исходов идиопатического легочного фиброза — МИИЛФ) интерферона-1 β (инт-1 β) для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ).

Агентство напоминает о том, что инт-1 β (актимун) не показан для лечения ИЛФ.

Результаты МИИЛФ позволяют считать, что применение препарата не целесообразно при данной патологии при сравнении с действием плацебо. Летальные исходы вследствие данного заболевания составляли 12,5% в группе больных, получавших плацебо, и 14,5%, леченных интерфероном-1 β .

Независимый комитет по мониторингу лекарственных средств рекомендовал прекратить клинические испытания, при котором были выявлены следующие неблагоприятные побочные реакции: нейтропения, конституциональные симптомы и, возможно, пневмония.

FDA рекомендует больным, которые получали препарат, проконсультироваться с врачами относительно дальнейшей терапии.

Public Health Advisory. U.S. Food and Drug Administration, 9 March 2007 (www.fda.gov)

МЕТОКЛОПРАМИД: увеличение числа сообщений об экстрапирамидных симптомах у детей; ограничение применения

Нидерланды. Комитет по оценке лекарственных средств (КОЛ) принял решение об ограничении применения метоклопрамида в Нидерландах у детей в связи с увеличением у них числа регистрируемых экстрапирамидных расстройств в результате его приема.

КОЛ информирует о том, что метоклопрамид следует применять только для лечения тяжелой тошноты и рвоты известной этиологии, и только в случаях, когда другие лекарственные средства неэффективны.

КОЛ обращает внимание на то, что альтернативой для метоклопрамида может быть домперидом для коррекции тошноты в послеоперационном периоде у детей.

Домперидом является также препаратом выбора у детей при лечении мигрени, так как при его использовании риск экстрапирамидных нарушений ниже.

Антагонисты 5-НТЗ рецепторов (например, ондасетрон) являются препаратами первого выбора для лечения сильной тошноты, вызванной химиотерапевтическими средствами из-за большей эффективности и безопасности, чем метоклопрамид.

News and Publications. The Medicines Evaluation BOARD, the Netherlands,
21 February 2007

НЕЛФИНАВИР (ВИРАСЕПТ): отзыв с Европейского рынка из-за контаминации генотоксическими субстанциями

Европа. Европейское медицинское агентство (ЕМА) рекомендует приостановить продажу нелфинавира (вирасепта) в связи с обнаружением фирмой Roche присутствия в некоторых партиях препарата генотоксического вещества, повреждающего ДНК, — этилмезилата.

Нелфинавир является антиретровирусным препаратом, который используется для лечения HIV-1 инфицированных больных — взрослых, подростков и детей старше 3 лет.

Так как контаминированы могут быть все лекарственные формы препарата, компания, его производящая, изымает нелфинавир с рынка всего мира. Упаковки препарата, находящиеся у пациентов, должны быть возвращены в аптеки.

Больным рекомендовано обратиться к врачу с целью замены нелфинамина на другой альтернативный препарат.

Всемирная организация здравоохранения также информировала общественность о принятых фирмой решениях.

ЕМА считает, что данная ситуация нуждается в дальнейшем изучении и рекомендует производителю – фирме Roche :

- провести исследования на животных с целью определения точной дозы этилмезилата, которая может быть токсичной для человека;
- идентифицировать группу больных, которые принимали контаминированный препарат, и провести соответствующие наблюдение и мониторинг.

Особому наблюдению и изучению, согласно рекомендациям ЕМА, должны быть подвергнуты:

- больные, получавшие вирасепт, с высокой степенью контаминации (серии, выпускаемые с марта 2007 года);
- все беременные женщины, которые принимали вирасепт;
- все дети, которые когда-либо подвергались воздействию препарата, в том числе и *in utero*.

Европейское медицинское агентство намерено следить за исполнением рекомендаций и анализировать поступающие новые данные.

Россия. Регистрация нелфинавира (вирасепт) в России приостановлена (в связи с обнаружением в его составе генотоксических примесей) до завершения необходимых исследований и внесения изменений в регистрационную документацию (приказ № 1330-Пр/07 от 28 июня 2007 г.). Соответствующее распоряжение дано Управлению организации госконтроля в сфере обращения медицинской про-

дукции с предложением организовать в установленном порядке изъятие из обращения и уничтожение препаратов вирасепт-таблетки, покрытые оболочкой 250 мг, и вирасепт-порошок для приема внутрь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Press Release. European Medicines Agency, EMEA/275367/2007, 21 June 2007 (www.emea.europa.eu).
2. Suspension of Viracept from the list of WHO prequalified products. WHO Prequalification Programme, 21 June 2007 (<http://mednet3.who.int/prequal>).
3. Press Release. European Medicines Agency, EMEA/251283/2007, 6 June 2007 (www.emea.europa.eu).
4. WHO Statement on Roche's Viracept recall. WHO Prequalification Programme, 14 June 2007. (<http://mednet3.who.int/prequal>).
5. WHO Information Exchange System Alert. 114, 11 June 2007 (<http://www.who.int/medicines/publications/drugalerts/en/index.html>).

НИМЕСУЛИД: поражения печени, запрещение использования

Ирландия. Ирландское медицинское агентство (ИМА) информирует о запрещении на территории Ирландии маркетинга и продажи медицинских препаратов для принятия внутрь, содержащих в своем составе нимесулид. Эти препараты включают аулин (таблетки и гранулы по 100 мг) и мезин (таблетки по 100 мг). Такое решение было принято на основании информации, поступившей из Национального центра по трансплантации печени, о том, что шести больным потребовалась трансплантация печени в связи с ее поражением в результате применения нимесулида.

Нимесулид является нестероидным противовоспалительным средством (НПВС), которое разрешено для применения во многих странах для снятия острых болей, симптоматической терапии остеоартритов и первичной дисменореи. Поражения печени относятся к числу известных серьезных побочных реакций на препарат, в связи с чем ИМА информировало ранее медицинскую общественность об этом риске применения нимесулида.

За период с 1995 года по настоящее время в Агентство поступило 53 сообщения о гепатотоксических реакциях в связи с применением нимесулида. ИМА оповестило все регуляторные органы стран ЕС о дополнительных 6 случаях развития недостаточности печени и инициировало работу Европейского медицинского агентства по составлению нового обзора о безопасности препарата.

WHO Pharmaceuticals Newsletter 2007,3,2

ПИРОКСИКАМ: ограничение применения

Европа. Европейское медицинское агентство (ЕМА) рекомендует ограничить применение препаратов, содержащих пироксикам, из-за риска развития желудочно-кишечных побочных эффектов и серьезных реакций со стороны кожных покровов. По мнению ЕМА, препарат не следует больше применять для снятия кратковременных болевых и воспалительных состояний.

Пироксикам может оставаться для облегчения симптомов остеоартрита, ревматоидного артрита и анкилозирующего спондилита, но не должен использоваться в качестве препарата первой линии для лечения этих состояний.

Только врачи с опытом лечения этих заболеваний должны назначать препарат и в минимальных дозах (не более 20 мг в сутки) как можно более короткими курсами.

После 14 дней лечения следует оценивать результаты лечения.

Эти ограничения не касаются препаратов, содержащих пироксикам, для местного применения.

В базе данных ВОЗ имеется 6692 сообщения о НПП со стороны ЖКТ, из которых: гастриты – 224, геморрагии ЖКТ – 1167, гематемезис – 568, мелена – 1003, абдоминальные боли – 764, диспепсия – 503, тошнота – 472, язвы желудка – 522, геморрагические язвы – 413, поражения кожи – 26.

WHO Pharmaceuticals Newsletter. 2007, 3, 3

РИМОНАБАНТ: противопоказан больным с тяжелой степенью депрессии

Европа. Римонабант — первый представитель нового класса антагонистов каннабиоидных СВ₁-рецепторов, одобренный в странах Евросоюза в качестве препарата для комбинированной терапии ожирения у лиц с индексом массы тела (ИМТ) более 30 кг/м² или с ИМТ более 27 кг/м² и сопутствующими факторами риска, такими, как сахарный диабет 2 типа или дислипидемия.

Действие римонабанта основано на избирательной блокаде СВ₁-рецепторов, которые локализируются в головном мозге и периферических органах и, являясь частью эндоканнабиоидной системы, модулируют процессы метаболизма энергетических субстратов в жировой клетчатке, печени, желудочно-кишечном тракте и мышцах.

Эндоканнабиоидная система – это недавно изученная физиологическая система, принимающая участие в обмене жиров и углеводов, гиперактивность которой приводит к повышению массы тела.

Европейское медицинское агентство (ЕМА) заявило о том, что римонабант (акомплиа) противопоказан больным с тяжелыми депрессиями, которые принимают антидепрессанты из-за риска возникновения психиатрических побочных эффектов.

Ранее ЕМА делало подобные предостережения врачам о риске их развития.

В настоящее время комитет по медицинской продукции ЕМА провел анализ всех данных о психиатрических побочных реакциях, полученных от Sanofi-aventis, и пришел к заключению:

- Комиссия рекомендует внести в инструкцию на препарат предостережение о том, что при появлении у больных депрессии лечение препаратом следует прекращать
- Риск развития депрессии увеличивается приблизительно вдвое у больных, получающих римонабант, при сравнении с больными с ожирением и повышенным весом, которые не принимают препарат. Это приводит к появлению у больных с депрессией суицидальных мыслей и поступков.
- Польза от применения римонабанта превышает риск, за исключением больных, страдающих тяжелыми депрессиями и принимающими антидепрессанты.

Press Release. EMEA, 18 July 2007 (www.emea.europa.eu)

ТЕГАСЕРОД: изъятие с рынка и ограничения применения в связи с жизнеугрожающими сердечно-сосудистыми реакциями

США. Компания Novartis Pharmaceutical Corp. после консультаций с Агентством по лекарственным препаратам и пищевым продуктам (FDA) в марте согласилась изъять с рынка тегасерод. Такое решение было основано на результатах нового анализа безопасности препарата, который выявил высокий риск развития сердечных приступов, инсульта и за грудиных болей у больных, леченных тегасеродом (зелнорм), в сравнении с результатами при использовании плацебо.

FDA провело анализ результатов 29 клинических испытаний тегасерола, назначенного в связи с различными желудочно-кишечными симптомами.

В эти исследования были включены 11 614 больных, которые принимали тегасерод, и 7031, получавших сахарные пилюли. Средний возраст больных составлял 43 года и 88% больных были женщины. Число больных, у которых возникали сердечные приступы, за грудиные боли, инсульты, было небольшим. Однако у пациентов, принимавших тегасерод, риск их возникновения был выше, чем у тех, кто получал сахарные пилюли.

У 13 больных (0,1%), леченных тегасеродом, возникли серьезные и жизнеугрожающие сердечно-сосудистые реакции: у 4 — сердечный приступ (1 летальный исход), у 6 — выраженные боли в груди, которые быстро трансформировались в сердечный приступ, и у 3 возник инсульт.

Среди больных, которые принимали сахарные пилюли, только у одного (0,01%) возникли симптомы, указывающие на начало инсульта, которые разрешились без осложнений.

В настоящее время тегасерод разрешен в США для лечения короткими курсами синдрома раздраженной толстой кишки, сопровождающегося запорами у женщин и у больных до 55 лет с хроническими запорами.

В базе данных ВОЗ имеется: тегасерод (зелмак) – 3 сообщения о сердечной недостаточности, 3 о инфаркте миокарда; тегасерод (зелнорм) – 27 сообщений о гипотензии, 406 сообщений о диарее, 36 сообщений о сердцебиении и 39 о тахикардии.

Китай. В Китае приостановлено применение тегасерода на основании собственных и зарубежных данных о риске применения препарата для лечения симптомов раздраженной толстой кишки у женщин. В Национальном центре по контролю побочных действий лекарств имеется 98 сообщений о НПР. Препарат в Китае применяется с 2003 года. Спектр выявленных НПР включает: диарею и тошноту (большинство реакций), тахикардию (1 случай), трепетание желудочков (2) и снижение АД (1).

Швейцария. Тегасерод (зелмак) изымается с рынка в связи с неблагоприятным соотношением польза/риск.

FDA Public Health Advisory. U.S. Food and Drug Administration, 30 March 2007 (www.fda.gov)
Reactions Weekly, 1157:3, 23 June 2007
Journal Swissmedic, p. 342, June 2007
FDA News. U.S. Food and Drug Administration,
27 July 2007 (www.fda.gov)

ТЕЛИТРОМИЦИН: ограничения к применению

США. Агентство по лекарственным препаратам и пищевым продуктам закончило ревизию информации в инструкции по применению телитромицина (кетек), в результате которой принято решение убрать два показания к его назначению: острый бактериальный синусит и обострение бактериального хронического бронхита.

Агентство подчеркивает, что соотношение пользы и риска телитромицина является неблагоприятным при его применении по этим двум показаниям.

Препарат остается на фармацевтическом рынке для лечения внебольничных пневмоний умеренной и средней тяжести.

Дополнительные изменения, включенные в соответствующие разделы инструкции телитромицина, касаются противопоказаний: препарат противопоказан больным с миастенией гравис. Кроме того, усилен акцент на то, что с его применением связаны специфические побочные реакции, включающие визуальные нарушения и потерю сознания.

Европа. Европейское медицинское агентство (ЕМА) рекомендует отказаться от применения препарата по следующим трем показаниям: бронхит, синусит, тонзиллофарингит.

Телитромицин следует использовать только для лечения инфекций, вызванных бактериями, устойчивыми (или при подозрении на их устойчивость) к действию макролидов или бета-лактамов антибиотиков.

ЕМА считает возможным применение препарата для лечения внебольничной пневмонии. Противопоказания к назначению препарата включают миастению гравис. ЕМА считает необходимым усилить акцент в разделе «Предостережение» на возможность транзиторной потери сознания и влияния на зрение.

Эти рекомендации основываются на результатах анализа данных о препарате в январе 2006 года после поступления сообщений о тяжелых поражениях печени у больных, леченных телитромицином.

Press Release. U.S. Food and Drug Administration,
12 February 2007 (www.fda.gov)/

Press Release. European Medicines Agency, 30 March 2007 (www.emea.europa.eu)

ЦЕФТРИАКСОН: летальные исходы в результате преципитации кальций-цефтриаксон

США. Фирма Roche информирует представителей медицинской общественности о риске совместного применения цефтриаксона (роцефин) для внутривенного применения с кальцием и препаратами кальция.

Фирма отмечает, что в последние несколько лет по всему миру было зарегистрировано несколько смертей у новорожденных в результате формирования преципитатов цефтриаксон-кальций в легких и почках. В нескольких случаях цефтриаксон- и кальцийсодержащие препараты вводились в разное время и различными путями.

Цефтриаксон является представителем цефалоспоринов 3-го поколения широкого спектра действия эффективного в отношении грам⁻ и грам⁺ микроорганизмов.

Roche считает, что соответствующие предостережения должны быть внесены в разделы инструкции «Противопоказания» и «Побочные эффекты». Кроме того, по мнению Roche, следует усилить акцент в информационных материалах на то, что новорожденным, и особенно преждевременно родившимся, с гипербилирубинемией не следует назначать цефтриаксон.

Цефтриаксон не должен смешиваться или вводиться одновременно с растворами и препаратами, содержащими кальций, даже при их раздельном введении. Более того, кальцийсодержащие растворы и препараты не должны вводиться в течение 48 часов после последнего введения цефтриаксона.

“Dear-Health professional” letter from Roche Laboratories Inc., June 2007 (www.fda.gov)

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

БУПРОПИОН: развитие депрессии

Нидерланды. К 1 марта 2006 г. в Нидерландский центр фармаконадзора поступило 37 сообщений о депрессии, связанной с приемом бупропиона. В 15 случаях (пациенты 31–80 лет) депрессия сопровождалась суицидальными мыслями и попытками.

У десяти пациентов развились суицидальные наклонности, у двух — мысли о самоповреждении, у двух — мысли о смерти и у одного — попытка самоубийства. Побочные реакции возникали на сроках от 3 дней до 11 недель от начала приема препарата. У 8 пациентов депрессия развилась вновь при повторном назначении бупропиона.

Сообщения в базе данных ВОЗ: депрессия – 1345; попытки самоубийства – 1161.

Vupropion and suicidality. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl)

ГОЗЕРЕЛИН, БУСЕРЕЛИН: психические нарушения

Нидерланды. В центр по фармаконадзору поступило 5 сообщений о психических нарушениях, связанных с приёмом гозерелина (4) или бусерелина (1), у мужчин (в возрасте от 56 до 80 лет) при лечении рака простаты. Сообщений о психических нарушениях в результате применения лейпрорелина в банке данных нидерландского центра не зарегистрировано. Психические реакции развивались через 7 месяцев от начала приема бусерелина и от одной недели до 5 месяцев у троих пациентов, принимавших гозерелин. О времени начала неблагоприятной побочной реакции еще у одного из пациентов, принимавших гозерелин, не сообщается. Неблагоприятные побочные реакции включали депрессию, эмоциональную неустойчивость, бессонницу, психозы и нарушение сна. Только один из пациентов в анамнезе имел серьезные психиатрические нарушения. Два пациента получали лечение нейролептиками или антидепрессантами. Исход осложнений: в двух случаях «выздоровел», в двух других «не выздоровел». В остальных случаях исход лечения не известен.

Банк данных ВОЗ содержит: 222 сообщения о психических нарушениях на гозерелин; 84 – на бусерелин; 799 – на лейпрорелин.

Goserelin and psychiatric disorders in the treatment of prostate cancer. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, Jan 2007 (www.lareb.nl)

ДЕФЕРАСИРОКС: почечная недостаточность

Канада, Швейцария. Novartis Pharma выпустила письмо «Уважаемый работник здравоохранения», сообщающее о возможной связи между использованием деферасирокса (Exjade) и возникновением почечной недостаточности и цитопении. Deferasirox — комплексное железо. Сообщения о почечной недостаточности под его влиянием стали появляться в период постмаркетингового использования препарата. В некоторых сообщениях было указано на смертельные исходы, которые могли быть связаны как с деферасиросом, так и с основным заболеванием. Прекращение приема деферасирокса в большинстве случаев способствовало улучшению состояния пациентов, что свидетельствует о вероятной роли препарата в развитии осложнения. В процессе клинических испытаний выявлено дозозависимое увеличение уровня креатинина в сыворотке крови пациентов, получавших деферасирос. Увеличение уровня креатинина чаще наблюдали у больных, принимавших деферасирос, при сравнении с больными, принимавшими дефероксамин (другой препарат комплексного железа). Компания-производитель рекомендует определять уровень креатинина в сыворотке крови до начала лечения деферасиросом, затем еженедельно в первый месяц терапии и после этого ежемесячно. Кроме того, ежемесячно рекомендовано делать анализ мочи на выявление протеинурии, и должна быть обеспечена достаточная гидратация больных. Novartis также получила сообщения о цитопении у пациентов, получавших деферасирос, большинство которых ранее имели гематологические заболевания. Согласно стандартам клинического контроля цитопении больным следует регулярно проводить подсчет элементов крови. У пациентов с цитопенией неясного генеза прием деферасирокса должен быть прекращен.

“Dear Health-care Professional” letter from Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.,
9 March 2007 (www.hc-sc.gc.ca).

“Dear Doctor” letter from Novartis Pharma Schweiz AG, 28 March 2007 (www.swissmedic.ch)

ДОМПЕРИДОН: аритмии

Канада. За период с 1 января 1985 года по 15 августа 2006 года зарегистрировано 9 сообщений о нарушениях скорости и ритма сердечных сокращений, предположительно связанных с приёмом домперидона. В четырех из этих сообщений описывается *torsades de points*, в двух — увеличение интервала QT. В остальных сообщениях описаны следующие побочные реакции: аритмия, фибрилляция желудочков, брадикардия, желудочковая тахикардия. Пять пациентов выздоровели, исход в остальных четырех случаях неизвестен. В сообщениях речь шла о пациентах в возрасте от двух месяцев до 74 лет.

В базе данных ВОЗ имеется 62 сообщения о нарушениях скорости и ритма сердечных сокращений вследствие приема домперидона.

Canadian Adverse Reaction Newsletter,
January 2007, 17(1): 2

ИНГИБИТОРЫ АНГИОТЕНЗИН-ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА (ИАПФ): зрительные галлюцинации

В Нидерландский центр фармаконадзора (к марту 2006 года) поступило 6 сообщений о зрительных галлюцинациях, связанных с использованием ИАПФ, причем в двух случаях подозреваемым препаратом был лизиноприл, а в остальных — каптоприл, рамиприл, эналаприл, трандолаприл. Во всех случаях после отмены лекарственного препарата наблюдали полное восстановление нарушенных функций, что говорит в пользу связи выявленных осложнений с приемом ИАПФ.

ACE inhibitors and hallucinations. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007
(www.lareb.nl)

КАРБАСАЛАТ: шум в ушах

Нидерланды. В базе данных Нидерландского центра фармаконадзора имеется восемь сообщений о появлении у больных, принимавших карбасалат кальция в дозах 38 мг и 100 мг, шума в ушах. Карбасалат кальция используется для лечения лихорадки, головной боли, болей при гриппе, миалгиях. Также получено два сообщения о развитии подобного осложнения, связанного с употреблением карбасалата кальция в дозе 600 мг, и одно сообщение о снижении слуха на фоне лечения препаратом в дозе 300 мг.

Механизм ототоксичности бупропиона до конца не ясен, причиной могут быть биохимические и электрофизиологические изменения во внутреннем ухе и дисфункция слухового нерва. Обращает на себя внимание то, что возникновение шума в ушах возможно в результате применения карбасалата в низких дозах.

В базе данных ВОЗ имеется 7 сообщений о появлении шума в ушах на фоне лечения препаратом.

Low dose carbasalate calcium and tinnitus. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl)

КВЕТИАПИН: панкреатит и тромбоцитопения

Канада. Кветиапин (сероквель) — атипичный нейролептик, применяется для лечения симптомов шизофрении и неотложной терапии маниакальных эпизодов при биполярных расстройствах. В Канаде препарат находится в продаже с декабря 1997 г.

За период с 1 декабря 1997 г. по 31 октября 2006 г. в Канадское агентство здравоохранения (Health Canada) поступило 615 сообщений о подозреваемых побочных реакциях, вызванных применением кветиапина: 9 сообщений касались случаев панкреатита и 11 — тромбоцитопении. Ни один из этих побочных эффектов не описан в *Canadian Product Monograph*.

Панкреатит

Выявлено 9 случаев панкреатита в результате приема кветиапина у пациентов 24–71 лет (средний возраст 32 года). Один больной перенес тяжелый геморрагический панкреатит, другой — панкреонекроз. Один из пациентов перенес 2 приступа панкреатита во время приема кветиапина. В 5 сообщениях подозреваемым препаратом был только кветиапин, в остальных 4 случаях сообщалось о его комбинациях с другими препаратами, которые, как и кветиапин, могли вызвать панкреатит — клозапин, депакин, фенофибрат и миноциклин.

Острый панкреатит представляет собой острое воспаление поджелудочной железы, которое может распространиться на прилегающие ткани. Наиболее частыми причинами заболевания являются алкоголизм и желчекаменная болезнь. Панкреатит лекарственного происхождения встречается реже, уровень заболеваемости составляет 2–5 % от известных случаев острого панкреатита в общей популяции. Из 9 сообщений, поступивших в Канадское агентство здравоохранения, на сопутствующее употребление алкоголя было указано только в одном сообщении. Тяжесть панкреатитов, вызываемых лекарственными средствами, бывает различной; большинство пациентов выздоравливает за короткий период времени, но у 5–15% больных наблюдаются опасные для жизни осложнения. В группу риска панкреатита лекарственного происхождения входят пожилые, принимающие несколько лекарственных препаратов, ВИЧ-инфицированные пациенты, онкологические больные и лица, получающие иммуномодуляторы.

Тромбоцитопения

Зарегистрировано 11 случаев тромбоцитопении у пациентов 28–84 лет (средний возраст 63,5 лет), леченных кветиапином. В шести сообщениях кветиапин был единственным подозреваемым препаратом.

В одном случае тромбоцитопения возникла вновь через 3 месяца после повторного курса кветиапина. В пяти случаях зарегистрирован факт приема других препаратов, которые могли вызвать тромбоцитопению — циталопрама, пантопразола, рофекоксиба и зуклопентиксола.

Диагноз «тромбоцитопения» ставится на основании снижения содержания тромбоцитов в крови до и ниже $150 \times 10^9/\text{л}$ или при снижении числа тромбоцитов на 50% от исходного уровня. Некоторые ав-

торы предлагают считать тромбоцитопению лекарственного происхождения при уровне тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$.

Заболевание характеризуется высокой летальностью. Лекарственная тромбоцитопения осталась нераспознанной в ходе ранних клинических испытаний кветиапина и впервые была выявлена в процессе широкого использования препарата в лечебной практике.

Canadian Adverse Reaction Newsletter 17 (2), April 2007

КВЕТИАПИН: алопеция

Новая Зеландия. В процессе интенсивного мониторинга лекарственных средств было получено два сообщения об алопеции, связанной с приемом кветиапина. В первом случае сообщалось о 34-летней женщине с психотической депрессией, которая после 6-недельного приема циталопрама и кветиапина (изначально 25 мг в день, титровано до 100 мг в день) заметила существенное выпадение волос. Кветиапин был отменен неделей позже, выпадение волос прекратилось. Циталопрам пациентка продолжала принимать. Во втором случае, у 34-летней женщины с биполярным расстройством, принимающей 300 мг кветиапина в день совместно с зопиклоном, клоназепамом, ингаляционным салбутамолом (альбутерол), потеря волос развилась через 20 дней после начала приема кветиапина. В анамнезе у больной отмечена аллопеция на фоне приема вальпроевой кислоты. Кветиапин был отменен, выпадение волос прекратилось.

Положительный эффект на отмену препарата и временное совпадение приема препарата с побочным действием в приведенных случаях дают основание говорить о вероятной причинно-следственной связи.

Сообщения в базе данных ВОЗ: кветиапин – алопеция – 22.

McLean RM, Harrison-Woolrych M. Alopecia associated with quetiapine. International Clinical Psychopharmacology No. 2, 2007, 22: 117–119

КОДЕИН: морфиноподобные эффекты у детей при грудном вскармливании

Швеция. Шведское агентство медицинской продукции (АМП) предупреждает, что в редких случаях кодеин в нормальных терапевтических дозах может привести к опасным морфиноподобным реакциям у ребенка в период грудного кормления. В организме матери в результате ультрабыстрого метаболизма кодеин преобразуется в морфин, который через грудное молоко попадает в организм ребенка, вызывая передозировку. Известен случай, когда в Канаде младенец умер после получения высокой дозы морфина через грудное молоко, при этом мать принимала кодеин в качестве обезболивающего. АМП предупреждает, что при кормлении грудью матери, принимающей кодеин, препарат должен использоваться только в самых низких дозах. Также необходим осмотр ребенка для своевременного диагностирования признаков передозировки: затруднение дыхания, сонливость или апатичность, трудности при кормлении грудью, вялость.

Codeine in normal doses to breastfeeding mothers can in rare cases cause serious adverse reactions in the infant. Internet Document. Swedish Med.l Products Agency, Dec. 2006 (www.lakemedelsverket.se)

ЛЕВОФЛОКСАЦИН: нарушения уровня глюкозы в крови, функции печени и желчевыводящих путей

Канада. За период с 1 января 1997 года по 30 июня 2007 года Министерством здравоохранения Канады было получено 22 сообщения о дисгликемии и 44 сообщения о нарушениях функций печени и желчевыводящих путей, предположительно связанных с приемом левофлоксацина. Случаи дисгликемии, о которых говорилось в сообщениях, — это сахарный диабет (1 случай), гипергликемия (2 случая), гипогликемия (16 случаев), а также сочетанная гипо- и гипергликемия; средний возраст пациен-

тов составлял 71 год. В 15 из 44 случаях сообщалось о печёночной недостаточности, гепатите и гепато-почечном синдроме, в пяти случаях осложнения имели летальный исход. В остальных 29 случаях наблюдали повышение уровня печёночных ферментов, желтуху и холестатический гепатит. Перечисленные неблагоприятные побочные реакции со стороны печени развивались в среднем через 5 дней от начала терапии препаратом. Сведения о возможных нарушениях уровня глюкозы в крови и функции печени включены в монографии о левофлоксацине.

В базе данных ВОЗ имеется 111 сообщений о нарушениях функции печени.

Canadian Adverse Reaction Newsletter, January 2007, 17(1): 1–2

НЕЙРОЛЕПТИКИ: злокачественный нейролептический синдром (ЗНС)

Австралия. Первоначально считалось, что только клозапин и оланзапин могут вызывать ЗНС. В настоящее время полагают, что все атипичные нейролептики могут быть причиной подобного осложнения. В австралийской базе данных имеются сообщения о ЗНС на фоне приема следующих нейролептиков: кветиапин — 16 (это 5,2% от числа всех сообщений о НПП на кветиапин), рисперидон — 45 (5,7%), амисулприд — 15 (6,7%), арипипразол — 15 (10,3%). В австралийской базе данных имеется также 85 сообщений о ЗНС (2,3%) на клозапин и 49 (4,1%) на оланзапин.

Клинические проявления ЗНС включают расстройство вегетативной регуляции, помрачение сознания, дезориентацию, изменение познавательных функций, лихорадку, мышечную ригидность и повышенную потливость. Часто отмечается повышение активности креатинфосфокиназы. ЗНС крайне опасен для жизни и требует быстрой диагностики.

В базе данных ВОЗ имеются сообщения о ЗНС на следующие препараты: амисулприд – 73, арипипразол – 115, кветиапин – 33, рисперидон – 684.

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26(2): 2, 2007

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: увеличение риска развития переломов

Австралия. Уменьшение минеральной плотности костей с последующим увеличением риска переломов было зарегистрировано у пациентов, которые принимали противосудорожные препараты (фенобарбитал, фенитоин и примидон), индуцирующие ферментную систему печени. Информация о влиянии новых противосудорожных препаратов на состояние костной системы отсутствует, так как это не было предметом оценки в соответствующих испытаниях. Малое число сообщений о данной побочной реакции может быть связано с тем, что она является отсроченной

Australian Adverse Drug Reactions Bulletin 26(1): 3, 2007

ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ: фатальная гипонатриемия

Мужчина, 44 года, был доставлен в стационар в бессознательном состоянии и с брадикардией. В анамнезе: пациент на протяжении длительного времени принимал пароксетин, флуфеназин, галоперидол и оланзапин; сахарным диабетом не страдал. При поступлении в биохимическом анализе крови: натрий 104 ммоль/л, глюкоза 940 мг/дл. Неотложная терапия включала искусственную вентиляцию легких, коррекцию тяжелой гипонатриемии и гипергликемии. Через 2 часа после поступления развилась выраженная гипотензия, а затем остановка сердца и смерть больного. Аутопсия показала, что причиной смерти стал выраженный отек головного мозга. Также были выявлены точечные кровоизлияния в поджелудочной железе.

Пароксетин является селективным ингибитором обратного захвата серотонина, который стимулирует выработку антидиуретического гормона (АДГ) и может спровоцировать синдром неадекватной гиперпродукции АДГ с последующей гипонатриемией. Флуфеназин и галоперидол способны усили-

вать указанные метаболические нарушения. Прием флуфеназина, и особенно оланзапина, ассоциируется с учащением случаев развития сахарного диабета.

Терапия оланзапином, согласно некоторым данным, считается фактором риска развития острого панкреатита, однако этот вопрос требует дальнейшего изучения.

Полипипрагмазия, в том числе при лечении психических расстройств, повышает риск развития различных неблагоприятных побочных реакций. С целью предотвращения медикаментозных осложнений при терапии пароксетином и многими другими препаратами, влияющими на функцию центральной нервной системы, необходим периодический мониторинг уровня натрия и глюкозы в плазме крови.

Int. J.Clin. Pharmacol. Ther. 2007 May;45(5):289-92

РИМОНАБАНТ: повышенный риск развития тревоги и депрессии

Согласно исследованию, опубликованному журналом The Lancet, пациенты, получающие римонабант, находятся в группе повышенного риска развития тяжелых психических расстройств — депрессии и тревоги.

При сопоставлении и анализе результатов 4 двойных «слепых» рандомизированных исследований, в которых приняло участие 4105 пациентов, получавших по 20 мг римонабанта или плацебо, было выявлено, что:

- пациенты, получавшие римонабант, теряют в весе в течение года в среднем на 4,7 кг больше, чем пациенты из группы контроля;
- у пациентов, получавших римонабант, риск развития тяжелых побочных реакций выше на 40%, чем в группе плацебо;
- прерывание приема препарата из-за депрессии было выше в группе римонабанта в 2,5 раза по сравнению с группой плацебо;
- прерывание приема препарата из-за тревоги было выше в группе римонабанта в 3,5 раза по сравнению с группой плацебо.

Важно отметить, что больные с депрессией или другими психическими расстройствами в анамнезе не принимали участия в упомянутых исследованиях.

Опубликованные данные особенно важны, если учесть, что ожирение само по себе является фактором риска развития депрессии, поэтому прием римонабанта может повысить частоту расстройств настроения и усилить их выраженность, а также спровоцировать суицидальные попытки.

The Lancet 2007; Nov. 17 No. 9600 (370):23

РОСИГЛИТАЗОН: повышенный риск развития переломов у женщин при длительной терапии

США, Канада, Швейцария, Великобритания. Результаты международного исследования ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) продемонстрировали повышенный риск возникновения переломов у женщин, получающих препараты росиглитазона для лечения диабета 2-го типа: росиглитазона малеат (авандия), росиглитазона малеат/гидрохлорид метформина (авандамет), росиглитазона малеат/глимперид (авандарил). Главной целью исследования ADOPT являлось сравнение данных гликемического контроля при приеме росиглитазона с данными при монотерапии метформином и глибенкламидом у 4360 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Хотя результаты исследования ADOPT в основном совпадают с известными данными о безопасности росиглитазона, число переломов у женщин при приеме росиглитазона (9,3 %) оказалось выше, чем у женщин, принимающих метформин или глибенкламид (5,1% и 3,5% соответственно). Число переломов у мужчин было примерно одинаковым при использовании всех трех препаратов. Независимый комитет провел также анализ данных крупного, продолжающегося в настоящее время исследования с применением росиглитазона, предварительные данные которого подтвердили результаты ADOPT.

Сообщения в базе данных ВОЗ: росиглитазон: перелом – 6, патологический перелом – 1, спонтанный перелом – 1.

ЛИТЕРАТУРА

1. “Dear Health-care Provider” letter from Glaxo-SmithKline, Febr. 2007 (www.fda.gov).
2. “Dear Health-care Professional” letter from GlaxoSmithKline, 23 Febr. 2007 (www.hc-sc.gc.ca).
3. (www.hc-sc.gc.ca).
4. “Dear Health-care Provider” letter from GlaxoSmithKline, 8 March 2007 (www.swissmedic.ch).
5. “Dear Health-care Provider” letter from GlaxoSmithKline, 22 March 2007 (www.mhra.gov.uk).

СИБУТРАМИН: сердечно-сосудистые осложнения

Канада. Сибутрамин (меридиа) — ингибитор обратного нейронального захвата серотонина и норадреналина, который показан в качестве дополнительной терапии избыточной массы тела и ожирения для пациентов с индексом массы тела 30 кг/м² и более или 27 кг/м² и наличием других факторов риска сердечно-сосудистых осложнений (артериальная гипертензия, сахарный диабет 2-го типа, дислипидемия, висцеральное ожирение).

В орган контроля безопасности лекарств Канады с января 2001 г. по июнь 2007 г. поступило 65 сообщений о сердечно-сосудистых осложнениях, связанных с приемом сибутрамина. В 13 сообщениях из 65 отмечалось, что пациенты имели противопоказания к назначению препарата.

Противопоказания к назначению сибутрамина:

- ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, нарушения ритма сердца, цереброваскулярная патология (инсульт, транзиторные ишемические атаки в анамнезе);
- неадекватный контроль артериального давления (уровень АД выше 145/90 мм рт. ст.), лабильность артериального давления;
- психические заболевания;
- прием лекарственных средств, воздействующих на ЦНС (например, нейролептиков, препаратов зверобоя, ингибиторов МАО), других средств с центральным типом действия, способствующих снижению массы тела;
- анорексия, булимия в анамнезе;
- гиперчувствительность к сибутрамину и другим компонентам, входящим в состав таблетки.

В одном случае у пациента с перенесенным инфарктом миокарда в анамнезе, принимающего флуоксетин, через 2 дня после начала приема сибутрамина развилась фибрилляция желудочков, приведшая к летальному исходу. Другой пациент с инфарктом миокарда в анамнезе перенес повторный инфаркт миокарда без подъема сегмента ST через 21 день от начала приема сибутрамина. Три пациента на фоне параллельного приема сибутрамина и антидепрессанта – ингибитора нейронального захвата серотонина – перенесли серотониновый синдром, осложненный артериальной гипертензией и тахикардией. У пяти пациентов с аритмией в анамнезе сибутрамин спровоцировал нарушение сердечного ритма. Один пациент в течение трех дней принял 10 капсул сибутрамина и несколько других средств, предназначенных для снижения массы тела, в результате чего у больного возникли помрачение сознания и приступ выраженной тахикардии.

Также стало известно о пациентке с нестабильным артериальным давлением после хирургического вмешательства, которая через 2 дня после операции продолжила прием сибутрамина, прерванный перед операцией. Параллельно больная получала меперидин. В результате у пациентки повысилось артериальное давление, появилась выраженная головная боль, развился отек головного мозга. У одного пациента произошло кровоизлияние в стекловидное тела примерно через 10 дней от начала приема сибутрамина, причем известно, что ранее пациент получал пароксетин и бупропион, однако они были отменены за 1 день до начала приема сибутрамина.

Известно о многих случаях повышения артериального давления и ухудшения сердечной деятельности в течение первых 4 месяцев приема сибутрамина в терапевтических дозах, что диктует необходимость мониторинга этих показателей при приеме препарата: каждые 2 недели в течение 3 месяцев, а затем каждые 1-3 месяца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Canadian Adverse Reaction Newsletter. Vol. 17, Issue 4, October 2007.
2. Meridia (sibutramine hydrochloride monohydrate) [product monograph]. Saint-Laurent (QC): Abbott Laboratories Ltd; 2005.
3. Drug Safety. 2003;26(14):1027–48.

СИНЕФРИН И ГОРЬКИЙ АПЕЛЬСИН: неблагоприятные сердечно-сосудистые реакции

Канада. Синефрин (α_1 -адреномиметик) является компонентом горького апельсина (*Citrus aurantium*) и используется во многих натуральных препаратах, способствующих снижению массы тела, как альтернатива эфедрину. Неблагоприятное влияние синефрина на работу сердца и артериальное давление усиливается при одновременном приеме кофеина.

В октябре 2004 года в журнале Canadian Adverse Reaction Newsletter появилось сообщение о том, что с 1 января 1998 года по 28 февраля 2004 года Канадское агентство здравоохранения получило 16 сообщений о неблагоприятных сердечно-сосудистых реакциях, связанных с приемом синефрина или горького апельсина. В МЗ Канады за период с 1 марта 2004 года по 31 октября 2006 года поступило еще 21 сообщение; 15 из них касались сердечно-сосудистых осложнений, 10 из которых были тяжелыми (в том числе случаи инфаркта миокарда).

Выделяют следующие группы риска неблагоприятных побочных реакций, связанных с приемом синефринсодержащих препаратов:

- пациенты, страдающие сердечной недостаточностью, сахарным диабетом, заболеваниями щитовидной железы, расстройствами центральной нервной системы, глаукомой, феохромоцитомой, гипертонией, аденомой простаты, а также лица с предрасположенностью к сердечно-сосудистым заболеваниям;
- лица с низкой массой тела;
- пациенты, принимающие тиреоидные гормоны, ингибиторы моноаминоксидазы, лекарственные препараты, контролирующие работу сердца и артериальное давление, кофеинсодержащие продукты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ann. Pharmacother 2006;-40(1):53–7.
2. Canadian Adverse Reaction Newsletter 17 (2), April 2007.

СТИМУЛЯТОРЫ ЭРИТРОПОЭЗА: новые серьёзные, угрожающие жизни побочные эффекты

США. Агентство по лекарственным препаратам и пищевым продуктам (FDA) уведомляет работников здравоохранения и общественность о новой информации по безопасности стимуляторов эритропоэза, таких, как дарбепоедин альфа (аранесп) и эпоэтинальфа (эпоген и прокрит). Стимуляторы эритропоэза — это генно-инженерные препараты, идентичные естественному белку организма человека — эритропоэтину. Стимуляторы эритропоэза стимулируют костный мозг, усиливая эритропоэз, и разрешены FDA для снижения необходимости переливания крови у пациентов с хронической почечной недостаточностью, пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химиотерапию, пациентов, которым предстоит крупное хирургическое вмешательство (за исключением операций на сердце), и пациентов с ВИЧ. Согласно новым исследованиям, у пациентов со злокачественными опухолями увеличивается вероятность серьёзных, угрожающих жизни побочных эффектов при приеме стимуляторов эритропоэза.

В связи с этим FDA информирует:

- У пациентов с запущенным раком в области головы и шеи, получавших радиационную терапию, и у пациенток с метастазирующим раком молочных желёз, получавших химиотерапию, при применении стимуляторов эритропоэза с целью повышения содержания гемоглобина до уровня, большего чем 12 г/дл, увеличивалась вероятность летального исхода и возрастания скорости роста опухоли.
- Имеются сообщения об увеличении риска развития летального исхода при использовании стимуляторов эритропоэза пациентами с онкологическими заболеваниями и анемией, не получавшими химиотерапии.
- Увеличивался риск летального исхода, сердечных приступов, развития сердечной недостаточности у пациентов с хронической почечной недостаточностью при приеме стимуляторов эритропоэза с целью повышения уровня гемоглобина до 12 г/дл.
- У пациентов, которым планировались крупные хирургические вмешательства, при приеме стимуляторов эритропоэза увеличивалась свертываемость крови.
- Применение стимуляторов эритропоэза не оправдано для лечения таких симптомов анемии, как утомляемость, у пациентов с онкологическими заболеваниями, хирургических пациентов и пациентов с ВИЧ.

FDA считает, что эти новые данные относятся ко всем стимуляторам эритропоэза и считает необходимым провести повторную оценку безопасности этой группы лекарственных препаратов.

FDA, производители аранеспа, эпогена и прокрита подготовили полную новую информацию об этих препаратах, включив новые предостережения, скорректировав дозы и кратность приема для всех стимуляторов эритропоэза. Согласно новым рекомендациям, терапевтам следует проводить контроль уровня гемоглобина на фоне лечения препаратом и назначать стимуляторы эритропоэза в наименьшей дозе, при которой поддерживается минимальный уровень гемоглобина, позволяющий избежать переливания крови. FDA призывает лечащих врачей и пациентов тщательно взвешивать и сопоставлять риск, возникающий при переливании крови, и риск, возникающий при приеме стимуляторов эритропоэза.

ЛИТЕРАТУРА

1. FDA News. U.S. FDA, 9 March 2007 (www.fda.gov).
2. Public Health Advisory. U.S. FDA, 9 March 2007 (www.fda.gov).

ТАКРОЛИМУС: злокачественное перерождение

Нидерланды. Фармакологический центр Нидерландов получил три сообщения о возможной онкогенности такролимуса (протопик) по состоянию на 6 июня 2006 г.

Во всех трех случаях использовался 0,03%-ный раствор такролимуса. В одном случае у ребенка развилась Т-клеточная лейкемия после двух лет терапии такролимусом, и ко времени извещения ребенок не выздоровел. Во втором случае у мужчины развилась плоскоклеточная карцинома на головке полового члена через год после начала приема препарата (исход неизвестен). В третьем случае у пожилой женщины развилась злокачественная опухоль языка, была выполнена резекция. Такролимус используется для лечения атопического дерматита. Поскольку такролимус часто назначается на длительный период времени, а больные часто нарушают режим приема препарата, работники здравоохранения должны быть осведомлены о потенциальном риске серьезных последствий при приеме препарата.

Сообщения в базе данных ВОЗ: такролимус – онкологические осложнения (Neoplasm) – 206.

Topical tacrolimus and malignancies. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre,
January 2007.

ТЕЛИТРОМИЦИН (КЕТЕК): токсический эпидермальный некролиз

Канада. 26-летней женщине, имеющей в анамнезе аллергическую реакцию (сыпь) на пенициллин и сульфаниламиды и желудочно-кишечную непереносимость эритромицина, был назначен 12-дневный курс телитромицина (800 мг/сут), антибактериального препарата группы кетолидов, для лечения синусита. Через два дня после окончания курса лечения пациентка обратилась к врачу с симптомами синусита, фарингита и лихорадкой (39 °C). Был назначен повторный курс телитромицина в тех же дозах совместно с фузидовой кислотой. Позднее в тот же день, после приема первой дозы телитромицина, пациентка посетила врача в связи с появлением сыпи и зуда, после чего телитромицин был отменен, назначен дифенгидрамин и цефпрозил. Той же ночью больная была госпитализирована в сопорозном состоянии с покраснением глаз и кожи, одутловатым лицом и губами. На следующий день лихорадка (40,9 °C) и сыпь сохранялась, и больную перевели в отделение интенсивной терапии, где назначили клиндамицин и ванкомицин. На груди, спине и лице появились водяные пузыри (папулы), руки были красные, и кожа шелушилась (отслаивалась) от головы до бедер; было затронуто более 50% площади кожных покровов. Развился острый респираторный дистресс-синдром и потребовалась интубация. Биопсия кожи подтвердила диагноз токсического эпидермального некролиза. Пациентка была переведена в ожоговое отделение. Спустя четыре недели после госпитализации была выписана со следующими осложнениями: шрамы на лице и теле, отсутствие ресниц и психологическая травма.

Canadian Adverse Reaction Newsletter 17 (2), April 2007.

ТЕЛИТРОМИЦИН: фотосенсибилизация

Фотосенсибилизация – повышение чувствительности кожи и слизистых оболочек к действию ультрафиолетового излучения. Фотосенсибилизацию могут спровоцировать некоторые лекарственные средства: антибактериальные препараты (тетрациклины, фторхинолоны, сульфаниламиды), нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), сердечно-сосудистые лекарственные препараты (амиодарон), диуретики. Сами препараты или их метаболиты накапливаются в кожных покровах и, повышая чувствительность к ультрафиолетовому излучению, становятся причиной фотоаллергических, фототоксических и воспалительных процессов на открытых участках кожи и слизистых.

Очевидна взаимосвязь между химической структурой препарата и его фотобиологической активностью. Например, фотохимическое действие гидрохлортиазида, фуросемида и амилорида обусловлено наличием атома хлора, а фотохимическое действие напроксена, ибупрофена, кетопрофена – наличием остатка 2-арилпропионовой кислоты.

Исходя из химической структуры, телитромицин теоретически не может вызывать фотосенсибилизации, но в базе данных WHO ADR содержатся описания пяти случаев возникновения этого осложнения при приеме препарата. Во всех случаях пациенты либо применяли только телитромицин, либо использовали его в комбинации с другими лекарствами, не вызывающими фотосенсибилизацию.

Интерес вызывают также описания в базе данных Vigibase зрительных нарушений, связанных с восприятием света, на фоне телитромицина, в том числе 12 случаев фотопсии – появления в поле зрения беспредметных образов, например, движущихся точек, пятен, фигур, чаще светящихся, блестящих. Фотопсии могут наблюдаться при заболеваниях сетчатки или в качестве компонента зрительных галлюцинаций. Имеются описания 4 случаев фотофобии (то есть болезненной непереносимости света).

Приведенные зрительные нарушения были умеренными и развивались в течение нескольких часов после приема первой или второй дозы телитромицина, повторялись при последующих приемах, продолжались несколько часов, полностью прекращались или в течение лечения, или по окончании приема препарата.

Следует контролировать появление признаков фотосенсибилизации, зрительных нарушений на фоне приема телитромицина и других макролидов и кетолидов ввиду широкого распространения этих препаратов.

Telithromycin and photosensitivity. WHO Signal, March 2007, p. 14–17

ФЛУТИКАЗОН: поведенческие реакции

Нидерланды. Получено 17 сообщений об изменении поведения детей, связанном с применением флутиказона пропионата (13 случаев) и комбинации сальматерол/флутиказона пропионат.

Согласно данным Лареба, в 11 случаях симптомы исчезли после того, как флутиказона пропионат был выведен из организма. В одном случае наблюдали возобновление неблагоприятной побочной реакции после повторного применения препарата. Шесть пациентов, которые получали флутиказона пропионат, также принимали сальбутамол, тем не менее, во всех случаях, кроме одного, не было установлено прямой связи между побочной реакцией и сальбутамолом. Эти сообщения, утверждает Лареб, подтверждают «теорию, что флутиказон – причина изменения в поведении детей». Также говорится, что психиатрический эффект, о котором говорится в сообщении, был получен при совместном приеме пероральных кортикостероидов и ингаляций будесонидом, что могло повысить вероятность развития побочных эффектов.

Fluticasone inhalation and behavioural changes in children. Lareb, Netherlands Pharmacovigilance Centre, January 2007 (www.lareb.nl)

ФТОРХИНОЛОНЫ: предупреждения о риске разрыва сухожилий у пожилых

США. Агентство по лекарственным препаратам и пищевым продуктам (FDA) проанализировало в июне 2007 года сообщения относительно риска возникновения разрывов сухожилий у пожилых пациентов (особенно в группе больных, одновременно получавших кортикостероиды) и других серьезных и угрожающих жизни неблагоприятных побочных реакций (НПР), связанных с применением этих препаратов.

Были проанализированы современные монографии, посвященные фторхинолонам второго поколения — **ципрофлоксацину** (Cipro – табл./суспензия для приема внутрь; Cipro IV – для в/в введения; Cipro XR – табл. с контролируемым высвобождением компании Schering-Plough Corp), **офлоксацину** (Floxin табл. компании Ortho-McNeil Pharmaceutical, Inc) и фторхинолонам третьего поколения – **левофлоксацину** (Levaquin табл., раствор для приема внутрь, раствор для инъекций и раствор для инъекций в 5 % декстрозе компании Ortho-McNeil).

FDA ранее предупреждало относительно риска разрыва сухожилий плеча, предплечья, Ахиллова сухожилия и других связок в результате применения препаратов этой группы. Отмечалось, что эти осложнения возникали как во время лечения, так и через несколько месяцев после его прекращения, что явилось причиной хирургического вмешательства или длительной нетрудоспособности пациентов.

Согласно последним данным, пожилые пациенты старше 65 лет входят в группу повышенного риска развития повреждений сухожилий различной степени тяжести. Риск значительно увеличивается при одновременном приеме фторхинолонов с кортикостероидами. В связи с этим рекомендуется соблюдать повышенную осторожность при назначении фторхинолонов пожилым людям, особенно на фоне глюкокортикостероидной терапии. Пациенты должны быть уведомлены о необходимости прекращения лечения в случае появления симптомов со стороны связочного аппарата. Больным следует отказаться от физической нагрузки до исключения наличия тендинита или разрыва сухожилия.

Агентство также информирует о вероятном риске развития серьезных (в ряде случаев со смертельными исходами) реакций гиперчувствительности, которые могут возникать после приема первой дозы хинолонов. К этим реакциям относятся гипотензия, коллаптоидные состояния, шок, судороги, потеря сознания, ангионевротический отек, бронхоспазм, диспноэ, зуд, крапивница и другие серьезные кожные поражения.

FDA информирует о высоком риске развития серьезных и, в ряде случаев, летальных осложнений после повторного применения этих препаратов. Клинические проявления могут включать от одного до нескольких симптомов: лихорадку, сыпь или различные дерматологические реакции (токсический эпидермальный некроз, синдром Стивенса-Джонсона); васкулиты, артралгии, миалгии, сывороточную болезнь; аллергические пневмониты; интерстициальный нефрит, острую почечную недостаточность; гепатит, желтуху, острую печеночную недостаточность, некроз печени; анемию (включая гемолити-

ческую и апластическую), тромбоцитопению (включая тромбоцитопеническую пурпуру), лейкопению, агранулоцитоз, панцитопению и другие гематологические нарушения.

Лечение должно быть прекращено при первых проявлениях кожной сыпи, желтухи или других симптомов гиперчувствительности и приняты необходимые меры для их устранения.

Фторхинолоны относятся к синтетическим противомикробным средствам широкого спектра действия с выраженной активностью в отношении грам⁺ и грам⁻ микроорганизмов и назначаются для лечения инфекций, вызванных чувствительными штаммами установленных возбудителей.

http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2007/jun07_quickview.htm

ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО И РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ

Анализ сообщений о НПР, зарегистрированных в Федеральном центре мониторинга безопасности лекарств

В Федеральном центре мониторинга безопасности лекарственных средств (ЛС) провели анализ 439 сообщений (поступивших за период с 01.10.07 по 07.11.07) о неблагоприятных побочных реакциях (НПР) на лекарственные средства различных фармакологических групп. 179 сообщений из 439 приходилось на долю серьёзных НПР. В 6 случаях осложнения закончились летальными исходами, в 10 серьёзные НПР были причиной удлинения сроков госпитализации, в 2 сообщалось о развитии врожденных аномалий плода.

В 145 случаях из 439 установлена степень достоверности причинно-следственной связи НПР–лекарство, из которых 18 отнесены к категории «очевидная», 16 — к категории «вероятная» и 111 — к категории «возможная».

Среди серьёзных НПР степень достоверности установлена в 60 (33,6%) случаях, из которых «очевидная» в 8 случаях, «вероятная» в 9 и «возможная» в 43 случаях.

В табл. 1 суммированы сведения о числе сообщений о НПР на определенные группы препаратов.

Таблица № 1

Число сообщений о НПР на препараты разных фармакологических групп

Группы препаратов	Общее число сообщений	Число серьёзных НПР
1. Иммунодепрессанты	124	64
2. Анальгетики	52	7
3. Цитокины	44	29
4. Противовирусные средства	35	8
5. Противоопухолевые средства	29	15
6. Ингибиторы АПФ	17	-
7. Антибиотики и противомикробные средства	11	3
8. Гипогликемические средства	15	-
9. НПВП	8	7
10. Кардиотонические средства	14	4
11. Контрацептивные средства	7	5
12. Гемостатические средства	5	3

13. Соматотропный гормон	7	2
14. Миорелаксант	4	2
14. α1- адреноблокатор	1	1
15. Пищеварительные ферменты	3	1
16. Антитромботические средства	15	1
17. Аникоагулянты	6	1
18. Гистамина препараты	2	1
19. Антиаллергические средства	2	-
20. Противозлептические средства	5	5
21. Гиполипидемические средства	5	5
22. Гестагены	2	2
23. Лютенизирующие средства	3	3
24. Антиагрегантные средства	2	1
25. Противоклиматерические средства	2	-
26. Спазмолитические средства	4	-
27. Вакцины	1	1
28. Остальные (ингибитор липаз-3 СНПР; бл-р рецепторов ангиотензина 2- 1 СНПР; антидепрессант-4СНПР; метаболическое средство - 1СНПР)	11	11

Как видно из таблицы, большая часть НПР была связана с иммунодепрессантами, противоопухолевыми и анальгетическими препаратами, что объясняется соответствующими источниками поступления сообщений.

Только в двух случаях из 6 с летальными исходами осложнений определена степень достоверности взаимосвязи «НПР–лекарство», которые отнесены к категории «возможная» и «вероятная» для препаратов ритуксимаб и трамадол.

Сообщения о развитии врожденных аномалий под влиянием препаратов хорионического гонадотропина и циталопрама были малоинформативны для того, чтобы иметь четкие доказательства достоверности приводимых данных.

У трех детей (6,3, 6,7 и 6,5 лет) выявлены НПР в виде гиперемии лица и воротниковой зоны, появления субфебрильной температуры на дриптан, который назначался по поводу энуреза, связанного с нейрогенными расстройствами. НПР возникли на сроках от 1 до 9 дней от начала терапии препаратом. В пользу лекарственного происхождения зарегистрированных НПР свидетельствовали регресс симптомов НПР после отмены препарата и их возникновение после его повторного назначения.

Обращают на себя внимание 9 серьезных НПР на препараты безрецептурного ряда, 7 из которых связаны с ибупрофеном. К сожалению, в выборке, подготовленной к данному отчету, отсутствовала дифференциация по полу, возрасту пациентов, а также информация о применении ОТС-препаратов с целью самолечения или по рекомендации врача, и для решения каких клинических задач применяли данный препарат. В табл. 2 приводятся сводные данные о 9 серьезных НПР, вызванных препаратами безрецептурного ряда.

Таблица 2

Летальные исходы, связанные с применением ЛС

Лекарственные препараты МНН	Показания к применению	Степень достоверности	НПР
Азатиоприн	Болезнь Крона	Неизвестно	Гепатомегалия, анорексия, нарушение функции печени
Инфликсимаб	Артрит	Неизвестно	Поликистоз почек
Ритуксимаб	Артрит ревматоидный	Возможная	Цереброваскулярная недостаточность

Ремикейд	Крона болезнь	Неизвестно	Дыхательная недостаточность, септикопиемия, пневмония
Ритуксимаб	Крона болезнь	Неизвестно	Точная причина смерти не указана
Трамадол	—	Вероятна	Точная причина смерти не указана

Анализ 439 случаев НПР на препараты разных фармакологических групп позволяет прийти к выводу о том, что в большей части сообщений не имелось полной информации для проведения анализа, позволяющего:

- определить связь НПР с дозой препарата;
- выявить противопоказания к их назначению и факторы риска;
- выявить влияние других сопутствующих лекарств и анамнеза на результаты лекарственной терапии.

Довольно высокий процент (31,2%) определения степени достоверности причинно-следственной связи НПР с приемом лекарства, несмотря на отсутствие ответов на многие вопросы карты-извещения, связан, скорее всего, с учетом регресса или возобновления НПР на отмену и повторное назначение препарата. Как известно, этот показатель является важным доказательством причинно-следственной связи «НПР–лекарство».

Анализ сообщений позволяет выделить лекарственные препараты, на которые следует обратить особое внимание с целью дальнейшей оценки их безопасности.

В общем, проведенный анализ сообщений о НПР свидетельствует о крайне неудовлетворительном качестве присылаемых сообщений, которые не содержат полноценной информации и часто бывают небрежно написанными, что затрудняет их прочтение и анализ. В связи с этим Федеральный центр мониторинга безопасности лекарств обращается ко всем медицинским и фармацевтическим работникам с просьбой уделять большее внимание заполнению карт-извещений о подозреваемых НПР. В конечном итоге от этого зависит правильность суждений о безопасности препаратов и, как следствие, обеспечение безопасности больных.

Служба клинической фармакологии в Приморском Крае

О.А. Данильченко

*главный внештатный клинический фармаколог Департамента здравоохранения
Администрации Приморского края
Краевой центр клинической фармакологии, г. Владивосток*

Становление службы клинической фармакологии в Дальневосточном регионе началось довольно активно вскоре после принятия приказа, в первую очередь на территории Приморья и Хабаровского края. В Приморском крае первым лечебным учреждением, включившим в штат таких специалистов, стала Приморская краевая клиническая больница № 1: 20 ноября 1997 года в её составе было создано новое структурное подразделение — Краевой центр клинической фармакологии (тогда — Центр фармакотехнической информации и клинической фармакологии), которое возглавила Оксана Владимировна Дмитренко.

На сегодняшний день в Приморском крае в различных медицинских учреждениях работает почти 40 врачей – клинических фармакологов. Эту цифру можно назвать средней по сравнению с общероссийским уровнем. В последние годы вообще не наблюдается существенного кадрового прироста, в первую очередь из-за экономических проблем системы здравоохранения и невысокой заработной платы специалистов. Тем не менее, во всех крупных ЛПУ краевого уровня служба клинической фармакологии представлена врачами этого профиля, ею также располагает и муниципальная медицинская сеть. К сожалению, обеспеченность клиническими фармакологами районов края остается низкой. В перспективе, при заинтересованности управленческого звена, количество таких специалистов могло бы значительно возрасти. На базе Владивостокского государственного медицинского университета

ежегодно проводятся циклы профессиональной переподготовки и повышения квалификации клинических фармакологов.

За прошедший период сформировалась доктрина и концепция данной специальности, совершенствовались прикладные аспекты, определились векторы развития службы, появилось много практических наработок. В своей деятельности клинические фармакологи руководствуются законодательством Российской Федерации, постановлениями Правительства, приказами Минздравсоцразвития РФ, Росздравнадзора и Роспотребнадзора, Госнарконтроля РФ, других федеральных служб и ведомств.

Основные задачи службы:

- рационализация использования лекарственных средств;
- обеспечение целесообразности закупок;
- информационный сервис;
- внутриведомственный контроль качества фармакотерапии, профилактика осложнений;
- своевременное выявление и лечение побочных действий лекарств;
- разработка регуляторных мер для улучшения качества лечения путем повышения безопасности и эффективности использования лекарственных препаратов.

Для осуществления этих задач клиническими фармакологами разработаны и внедрены в лечебных учреждениях:

- технологические карты применения лекарств с узким терапевтическим диапазоном;
- карты регистрации неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства;
- протоколы консультации беременных;
- программы оценки использования лекарственных средств;
- протоколы периоперационной антибиотикопрофилактики;
- гемостазиологические карты;
- дистанционное образование по тематическим программам.

В границах региона создана и успешно действует телефонная «горячая линия» для ответов на вопросы населения и профессионалов здравоохранения. Налажена система информационного взаимодействия с подобными службами в ряде других регионов России и СНГ. Проводится активный обмен информационными материалами по каналам EDIN (Евразийской сети информационных центров по лекарственным средствам), CoRSUM (Коалиции за рациональное и безопасное использование лекарств) и др.

Разработана нормативная основа системы мониторинга побочных реакций на лекарственные препараты в медицинских учреждениях края. С 1998 г. по настоящее время проведены верификация, анализ 596 карт-извещений о НПР, которые направлены в Федеральный центр изучения побочного действия лекарственных средств. В 2003г. за организацию, развитие и поддержку современной системы фармаконадзора руководство здравоохранением Приморского края, администрация Приморской краевой клинической больницы № 1 и Краевой центр клинической фармакологии получили соответствующую оценку ВОЗ.

Кроме выполнения экспертной оценки качества фармакотерапии внутри ЛПУ, клинические фармакологи привлекаются для проведения внешних надзорных мероприятий. В течение 2006 года неоднократно проводился медико-экономический контроль лекарственной помощи в системе дополнительного лекарственного обеспечения. Внедренная в крае автоматизированная система персонифицированного учета выписки лекарственных средств отдельным категориям граждан при оказании амбулаторно-поликлинической помощи дала возможность контролировать не только поступление по нужным адресам бесплатных лекарственных препаратов, но и правильность их назначения в соответствии со стандартами медицинской помощи и использования всего спектра лекарственных средств с учетом рекомендаций ВОЗ.

Клинические фармакологи принимают участие в многоцентровых российских фармакоэпидемиологических исследованиях. Результаты таких исследований помогают оценивать рациональность использования лекарственных средств.

Как и прежде, основным условием качественной фармакотерапии остается грамотность медицинского персонала в отношении рекомендованного к использованию арсенала лекарственных средств. Удовлетворение информационных потребностей профессиональной аудитории и населения — это

только один из возможных путей решения данной проблемы. Другое направление, не менее важное, — повышение образовательного уровня специалистов здравоохранения с помощью учебных программ. Этой деятельностью активно занимается Краевой Центр клинической фармакологии (КЦКФ). Помимо дистанционного образования по программам НИИ антимикробной химиотерапии Смоленской государственной медицинской академии «Антимикробная терапия в клинике внутренних болезней» и «Антимикробная терапия социально наиболее значимых болезней», школ по рациональному фармацевтическому менеджменту и использованию лекарственных средств, множества научно-практических конференций, сотрудники Центра участвуют в осуществлении международных образовательных проектов.

Последняя из таких реализованных инициатив — тематические семинары «Рациональная антимикробная терапия». Семинары были организованы в рамках уникального проекта START (Стратегическая техническая помощь для достижения результатов через тренинг) агентства США по Международному развитию. Целевая аудитория — медицинские работники региональных и муниципальных учреждений здравоохранения Дальнего Востока, которые занимаются лечением и профилактикой инфекционных заболеваний, включая такие социально значимые инфекции, как ВИЧ/СПИД, туберкулез, вирусный гепатит, и оказывают инфицированным пациентам необходимые медицинские услуги.

Основная задача семинаров — совершенствование контроля, лечения и профилактики инфекций посредством влияния на политику назначения антимикробных лекарственных средств, внедрения принципов доказательной медицины и современных рекомендаций в области антиинфекционной терапии в клиническую практику.

Наряду с подобными проектами в регионе проводятся другие крупномасштабные мероприятия, затрагивающие практически весь комплекс проблем, связанных с обращением лекарственных средств. За последние годы в Дальневосточном регионе трижды проводился конгресс «Человек и лекарство», привлекающий пристальное внимание специалистов здравоохранения.

Служба клинической фармакологии в Дальневосточном регионе продолжает постоянно развиваться и совершенствоваться, принося свою объективную пользу. Нам всем необходимо сохранить это динамичное поступательное движение вперед.

Опыт работы Оренбургского областного центра по контролю побочных действий лекарств

Е.С. Бурасова, Е.В. Чигарькова, К.Н. Иванченко

Оренбургский областной центр по контролю побочных действий лекарств был создан в 2001 году согласно приказу № 479 от 16.10.01 ГУЗ администрации Оренбургской области. Центр организован на функциональной основе, на базе отдела клинической фармакологии Оренбургской областной клинической больницы № 2.

В своей деятельности Центр руководствуется действующим законодательством РФ, методическими инструкциями и рекомендациями Научного центра экспертизы и государственного контроля лекарственных средств, положением Оренбургского областного центра по контролю побочных действий лекарств.

Свою деятельность Центр осуществляет во взаимодействии с Министерством здравоохранения Оренбургской области, ГУЗ «Оренбургский информационно-методический центр по экспертизе, учету и анализу обращения средств медицинского применения», ГУЗ «Центр фармацевтической информации», формулярной комиссией Министерства здравоохранения Оренбургской области.

Основными задачами Центра является организация работы по выявлению и учету побочных реакций лекарств, анализ и систематизация полученных сообщений о побочных эффектах ЛС. Особая роль в работе Центра отведена разъяснительной работе. Организуются встречи с медицинским персоналом с целью объяснения необходимости и важности работы по выявлению и регистрации неблагоприятных побочных реакций (НПР). Предоставляется вся необходимая информация, касающаяся терминологии в области НПР, распространяются бланки карт-извещений о побочных действиях лекарственных препаратов.

Сбор информации о НПР осуществляется из всех ЛПУ города и области методом спонтанных сообщений.

В базе данных областного Центра по контролю побочных действий лекарств находится 410 сообщений о НПР на 118 наименований лекарственных препаратов. Карты-извещения получены из 24 лечебных учреждений города и области. Анализ и систематизация карт показали, что в 73% случаев — это серьезные неблагоприятные побочные реакции, из них 6 случаев (1,6%) были с летальным исходом. Зарегистрированы следующие серьезные побочные реакции:

1. Синдром Лайелла на препараты: антигриппин, амбене, анальгин, нуорофен.
2. Синдром Стивенса–Джонсона на дифлюкан, цефотаксим, нуорофен.
3. Анафилактический шок на лидокаин (2 случая), диклофенак, анальгин (2 случая), амоксициллин (2 случая).
4. Острая почечная недостаточность с летальным исходом на гентамицин, канамицин.
5. Внезапная остановка сердечной деятельности на дитилин (летальный исход).
6. Острая язва желудка с кровотечением на индометацин, диклофенак (2 случая).
7. Лекарственный гепатит на изониазид, регивидон, регулон.

Наиболее часто НПР встречались на следующие группы препаратов:

- антибактериальные ЛС – 132 случая (32,2%),
- НПВС — 83 случая (20,2%),
- витамины — 16 случаев (3,9%),
- вакцины и сыворотки — 13 случаев (3,1%),
- местные анестетики — 12 случаев (2,9%),
- иАПФ — 12 случаев (2,9%),
- антиферментные препараты — 5 случаев (1,2%),
- прочие — 137 случаев (33,4%).

Все извещения, полученные Центром, направлены в Федеральный центр контроля побочных действий лекарств.

Сотрудниками Центра осуществляется консультативная помощь пациентам и медицинским работникам. Большое внимание в работе уделяется распространению информации о НПР, повышению уровня компетентности медицинских работников в вопросах безопасности лекарств. С этой целью проведено 9 областных конференций.

Сотрудниками Центра осуществляются выезды в районы области с целью привлечения к работе по выявлению НПР на лекарственные препараты большего числа врачей и фармацевтов, разъяснения важности поставленной задачи и инструктажа относительно того, о чем и как следует сообщать в Центр.

За время существования Центра были разработаны и изданы информационно-методические пособия: «Выявление и регистрация неблагоприятных побочных действий лекарств», «Рациональная антибиотикотерапия бактериальных инфекций», «Нестероидные противовоспалительные препараты: неблагоприятные побочные реакции, механизмы лекарственных взаимодействий». Опубликован ряд печатных статей в местной и центральной прессе.

Информация о работе Центра ежегодно предоставляется в Министерство здравоохранения Оренбургской области и рассылается по ЛПУ города и области.

БАД И КОМПОНЕНТЫ БАД

БАД Sleepees: присутствие эстазолама

Канада. Министерство здравоохранения Канады не рекомендует использовать биологически активную добавку (БАД) Sleepees растительного происхождения, в которой обнаружен эстазолам. В информации о БАД не имелось сведений о наличии в его составе этого сильнодействующего средства. Установлено, что эстазолам может вызывать привыкание. Министерство здравоохранения Канады рекомендует всем, у кого дома есть препарат Sleepees, посоветоваться с врачом перед тем, как его отменить, так как это может вызвать синдром отмены. Эстазолам не следует применять у пациентов, чувствительных к бензодиазепинам, с миастенией или с апноэ-синдромом. Беременным женщинам применять эстазолам возможно только тогда, когда это абсолютно необходимо. С осторожностью препарат следует применять у пожилых пациентов и у лиц, в прошлом страдавших лекарственной зависимостью. Побочные эффекты, вызываемые эстазоламом, включают амнезию, спутанность сознания, депрессию, головокружение, сонливость и галлюцинации. Sleepees не разрешен для продажи в Канаде, и лицам, купившим этот «продукт», рекомендовано вернуть его туда, где он был приобретен.

Advisory Health Canada, 23 February 2007 (www.hc-sc.gc.ca)

БАД Liviro3: присутствие тадалафила

США, Канада. С фармацевтического рынка США и Канады отозваны две биологические добавки, предназначенные для улучшения эректильной функции.

FDA и Ebec Inc. известили специалистов здравоохранения о добровольном отзыве с фармацевтического рынка США биологической добавки Liviro3 в связи с тем, что в лаборатории FDA в составе этой добавки был определен не зарегистрированный в США препарат для лечения эректильной дисфункции — тадалафил. Тадалафил может вступать во взаимодействие с нитратами, приводя к опасному снижению уровня АД.

Министерство здравоохранения Канады предупредило об опасности возникновения серьезных проблем со стороны сердца и других побочных эффектов при применении Liviro3, а также другой биологической добавки Zencore Tabs, содержащей «незаявленный фармацевтический ингредиент», аналогичный тадалафилу. Liviro3 не разрешена для продажи в Канаде, но продается через интернет.

CBC News, Press Release – Ebec

Технический редактор *Б.М.Бороденков*

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-21648 от 22.08.2005
Подписано в печать 25.03.2008. Печать офсетная. Усл. печ. л. 3,5.
Формат 70x108 1/16. Бумага офс. № 1. Тираж 3000 экз.