

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ
ФГУ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ
МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ РОСЗДРАВНАДЗОРА
ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ
РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ**

Главный редактор
А. В. Астахова

Редакционный совет:

В. К. Лепехин (председатель)

А. А. Баранов

С. В. Буданов

И. И. Дедов

Т. Б. Дмитриева

Л. Б. Лазебиик

Ю. С. Макляков

А. И. Мартынов

С. Олссон (Швеция)

М. А. Пальцев

В. И. Петров

З. А. Суслина

С. Б. Фитилёв

Р. У. Хабриев

Д. Ф. Хритинин

Е. И. Чазов

А. Г. Чучалин

Р. Эдвардс (Швеция)

Н. В. Юргель

Адрес редакции:

123182, Москва,

Щукинская ул., 6

Тел. 8-495-234-61-04 (доб. 3091)

8-499-190-49-53

Факс: 8-499-190-34-61

© ФГУ Научный Центр
экспертизы средств
медицинского применения
Росздравнадзора

Свидетельство о регистрации
ПИ №ФС77-21648
от 22.08.2005

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ И ФАРМАКОНАДЗОР

№ 1

2009

СОДЕРЖАНИЕ

■ ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Совещание представителей национальных центров фармаконадзора стран-участниц программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. 3
- Пути обеспечения безопасности растительных средств и лекарств растительного происхождения 6
- Пути совершенствования оценки соотношения риск/польза, основанного на данных фармаконадзора 6
- Обучение пациентов информированию соответствующих органов контроля о НПР. 7
- Пути регистрации и предотвращения медицинских ошибок 8
- Число летальных исходов НПР и серьезных осложнений фармакотерапии продолжает увеличиваться 8

■ АДМИНИСТРАТИВНЫЕ МЕРЫ

- Варениклин: *опыт использования в Австралии*. 10
- Варениклин: *серьезные психические нарушения*. 10
- Закись азота: *нейро- и гематотоксичность при длительном применении*. 11
- Мефлохин (Лариам и дженерики): *пневмонии, дополнение в инструкцию*. 11
- Милдронат: *22 сообщения о подозреваемых серьезных НПР*. 12
- Ингибиторы АПФ: *взаимодействие с препаратами золота*. 13
- Противоэпилептические препараты: *риск суицидов, дополнение в инструкцию*. 13
- Римонабант: *психические расстройства, ЕМЕА рекомендует приостановить действие лицензии*. 13

■ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Антипсихотические препараты: <i>фатальная тромбоэмболия легочной артерии</i>	15
Амиодарон: <i>дисфункция мозга и когнитивные нарушения у пожилых пациентов</i>	15
Вальпроевая кислота: <i>нарушения свертывающей системы крови у детей</i>	15
Рецензия на книгу А.В.Астаховой и В.К.Лепехина «Лекарства Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности»	17
Кларитромицин: <i>суицидальные намерения</i>	18
Статины: <i>взаимодействие с зеленым чаем</i>	18
Топирамат: <i>врожденные дефекты развития</i>	19
Триметазидин: <i>экстрапирамидные расстройства</i>	20

■ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО И РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ

Краткий отчет Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств Росздравнадзора о работе за 2008 год	21
АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ ЗА 2008 г. Челябинского регионального центра по изучению побочных действий лекарств	26

■ БАД И КОМПОНЕНТЫ БАД

Пилули для снижения веса	29
Глицирриза: <i>гипертонический криз</i>	30

● ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

СОВЕЩАНИЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ НАЦИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ ФАРМАКОНАДЗОРА СТРАН-УЧАСТНИЦ ПРОГРАММЫ ВОЗ ПО МЕЖДУНАРОДНОМУ МОНИТОРИНГУ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

20–23 октября 2008г в г. Упсала, Швеция, прошло ежегодное 31-е совещание представителей национальных центров фармаконадзора стран-участниц программы ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств, на котором присутствовали делегаты из 56 стран, в том числе и из России.

2008 год был примечателен для участников встречи тремя юбилейными датами:

- 60 лет создания Всемирной организации здравоохранения. Дата организации ВОЗ — 7 апреля 1948 года — отмечается ежегодно как Всемирный день здоровья.
- 30 лет Центру мониторинга неблагоприятных побочных реакций (НПР) в Упсале.
- 40 лет программе ВОЗ по Международному мониторингу лекарственных средств

Целью ежегодных встреч представителей национальных центров является обсуждение общих и частных проблем безопасности ЛС, определение путей их решения и выработка планов на будущее.

Выступления участников совещания были посвящены результатам работы по контролю безопасности лекарственных средств (K. Van Groothest, 40 лет программе контроля медицинской безопасности: взгляд назад), и планам на ближайшее будущее (G. dal Pan, Стратегия на следующие 10 лет).

Ряд докладов был посвящен совершенствованию систем фармаконадзора и методологии сбора данных о НПР в различных странах:

- «M. Bergman, Использование данных фармаконадзора для определения соотношения польза/риск»;
- «M. Linguist, Необходимость в новых улучшенных терминах и формулировках в сфере фармаконадзора».

На совещании были представлены доклады, посвященные лекарственным средствам, с применением которых было связано развитие серьезных и неожиданных НПР.

К числу таких препаратов отнесены:

- Римонабант — *нейропсихические расстройства*
- Вакцина против вируса папилломы человека «Гардазил» — *анафилактики, панкреатиты, неврологические осложнения*
- Бифосфонаты — *остеонекроз, переломы костей*
- Артесунат — *влияние на плод*
- Сульфадоксин-пириметамин — *синдром Стивенса–Джонсона*
- Цефтриаксон — *летальные исходы*
- Декстран железа — *васкулиты*
- Ингибиторы HMG_CoA редуктазы — *фиброз легких*
- Антипсихотические средства — *гипонатремия (Нидерланды)*
- Оланзапин — *кардиомиопатия*
- Лефлюномид в комбинации с метотрексатом — *пневмония, панцитопения*
- DTP вакцина — *анафилактика*
- Глибенкламид в составе нелегальной «продукции» — *серьезные НПР*
- Копалчи (*Coutarea latiflora*) — *новое растение с гепатотоксическим действием?*
- Статины — *синдром, сходный с боковым амиотрофическим склерозом — большое число сообщений*

Римонабант. В отношении **римонабанта** было предложено усилить акцент в информационных материалах на вероятность развития депрессий и последствий депрессий, особенно у больных предрасположенных и страдающих депрессией. В настоящее время Европейское

медицинское агентство (ЕМА) рекомендовало приостановить действие лицензии на продажу препарата. В ответ на это держатели регистрационного удостоверения уведомили ЕМА о своем решении добровольно отозвать регистрационное удостоверение (см. далее).

Гардазил. Особого внимания заслуживает информация из Австралии, где был проведен анализ большого числа спонтанных сообщений о НПР на фоне применения вакцины против папилломы вируса человека — Гардазил (программная иммунизация девочек вакциной — всего 3,7 млн. доз).

Зарегистрированы такие случаи НПР как:

- анафилаксия (частота — 2,6 на 100 000 доз),
- психогенные реакции у 720 девочек в возрасте 12–17 лет, в 4 случаях потребовалась госпитализация. Клинически НПР проявлялись головными болями, синкопэ, неврологическими расстройствами.
- панкреатиты в 6 случаях.

Докладчик обратил внимание на необходимость проведения тщательного контроля состояния пациентов, получающих эту вакцину, с целью определения степени достоверности взаимосвязи возникших НПР с препаратом, спектра возможных осложнений и соотношения пользы и риска от ее применения.

Бифосфонаты. Сотрудник из центра фармаконадзора Франции представил сведения о связи бифосфонатов и остеонекроза. Вероятность развития остеонекроза в результате применения бифосфонатов (БФ) была впервые выявлена в 2003 году. В 2005 году Европейская рабочая группа по фармаконадзору предложила внести соответствующее предостережение в инструкции по их применению с целью минимизации риска.

В 2006 году во Франции были зарегистрированы случаи остеонекроза и у больных, получавших БФ внутрь. В связи с этими данными служба фармаконадзора Франции в 2007 году провела повторно оценку безопасности препаратов этой группы и рекомендовала обратить внимание стоматологов на возможность возникновения этого серьезного осложнения не только при внутривенном введении БФ, но и при приеме внутрь.

Артесунат. Практически значимым является опыт использования в Гане комбинации артесуната и амодиахина (АРАМ) для лечения малярии. Как известно, артесунат и другие артемизины не рекомендуется применять в первый триместр беременности из-за вероятности рассасывания эмбриона и развития тератогенных эффектов. В связи с этим в Гане сочли целесообразным апробировать совместное применение артесуната и амодиахина во 2-м и 3-ем триместре беременности.

В результате с января по сентябрь 2008 года в Национальный центр мониторинга безопасности ЛС поступило 5 сообщений о рассасывании плода вследствие применения артесуната. У одной женщины 35 лет в начале терапии при ультразвуковом исследовании было обнаружено два 8-недельных эмбриона, у одного из которых не прослушивалось сердцебиение. При вторичном ультразвуковом исследовании, через неделю от начала терапии, полость матки оказалась пустой. Эти данные явились основанием для постановки диагноза — рассасывание плода возможно вследствие применения артесуната. Докладчики сообщили, что продолжается изучение и верификация всех этих наблюдений.

Цефтриаксон. Докладчики из Ирана информировали о том, что наибольшее число сообщений в базе данных национального центра по фармаконадзору приходится на долю цефтриаксона — 631 сообщение из общего числа 15 683. С применением данного препарата связано и большее число летальных исходов (27 случаев). В основном НПР проявлялись анафилаксией и анафилактическими шоками, которые относятся к числу серьезных.

Анализ показал, что частое возникновение этих реакций было следствием быстрого внутривенного введения препарата и игнорирования анамнестических данных. У больных в анамнезе были аллергические реакции на цефалоспорины и пенициллины.

С целью снижения развития подобных НПР было опубликовано письмо-предостережение медицинским работникам с соответствующими рекомендациями.

Оланзапин. В национальном центре мониторинга безопасности лекарств Нидерландов зарегистрировано 4 сообщения о кардиомиопатии, связанной с применением **оланзапина**. Поиск

информации в системе Medline не выявил публикаций, касающихся такой НПР на оланзапин. Ранее, однако, сообщалось о развитии подобного осложнения, связанного с применением антидепрессанта клозапина, сходного по своей структуре с оланзапином. Известно, что клозапин может довольно часто вызывать и другие сердечно-сосудистые нарушения, такие как тахикардия и ортостатическая гипотензия.

В базе данных ВОЗ имеется большое число сообщений о кардиомиопатии и миокардитах в связи с применением клозапина (больше, чем на другие препараты, включая антипсихотические средства).

Частота развития миокардита, вызываемая клозапином, колеблется в диапазоне от 1:10 до 1:500. Авторы сообщения полагают, что следует обратить внимание специалистов на возможность развития кардиотоксических эффектов оланзапина вследствие его структурной схожести с клозапином.

Леналидомид (ревлимид). В Нидерландах выявлено 8 случаев развития «легочного фиброза» или «интерстициальных поражений легких» в связи с использованием ингибиторов НМГ-СоА-редуктазы. Диагноз подтверждался данными сканирования легких в 3-х случаях, гистологическими данными в 2-х, сканирования и гистологическими данными в 1-ом. Латентный период от начала лечения до возникновения осложнения лежал в диапазоне от 1 месяца до 2,5 лет. В некоторых случаях отмечали, что препарат применялся ранее, в 6 случаях препарат был отменен, но с запозданием. Только в 4 сообщениях имелись сведения о частичном восстановлении состояния больных. Больным была назначена иммунодепрессивная терапия.

Лефлюномид + метотрексат. В докладе из Новой Зеландии было обращено внимание на то, что более 80% больных, у которых развились пневмония и панцитопения, принимали одновременно с лефлюномидом метотрексат. Эти же гематологические осложнения при монотерапии лефлюномидом и метотрексатом наблюдались у 38% и 32,5% больных соответственно. В настоящее время имеются доказательства наличия взаимодействия между этими двумя препаратами.

В базе данных о НПР в Новой Зеландии имеются сообщения, свидетельствующие о том, что все больные, принимавшие лефлюномид и у которых развились серьезные инфекции, включая туберкулез, одновременно принимали другие антиревматические препараты и/или кортикостероиды. Кроме того, по мнению специалистов из Новой Зеландии, имеются доказательства, позволяющие считать проблематичным опыт совместного применения антиревматических средств, включая лефлюномид, которые увеличивают артериальное давление. Отмечалось также, что хотя и расширяется использование комбинации лефлюномида с другими антиревматическими препаратами, имеется только одно исследование, посвященное эффективности этой комбинации, и это исследование приводит ограниченные доказательства ее эффективности.

Статины. Заслуживает внимание анализ случаев развития бокового амиотрофического склероза (БАС) у лиц, принимавших статины, который был проведен в центре мониторинга лекарственных средств в Швеции. В центре мониторинга безопасности ЛС в Упсале зарегистрировано непропорционально большое число случаев НПР сходных с БАС (2007, Drug safety; 30; 515).

В общей сумме в 5 Скандинавских странах проживает 25 млн. жителей, из которых 1,9 млн. (7,6%) принимали статины (2006 год). В Швеции провели исследование, в котором сравнивали группы больных, получавших статины с группой больных, не принимавших этих препаратов. В результате, по мнению авторов, не удалось подтвердить наличие связи БАС и статинов. Эти данные нуждаются в дальнейшем изучении.

На совещании в Упсале были созданы 4 рабочие группы для обсуждения следующих проблем:

- Пути обеспечения безопасности растительных средств и лекарств растительного происхождения.
- Пути совершенствования оценки соотношения риск/польза на основании данных фармаконадзора.
- Обучение пациентов информированию о НПР соответствующих органов контроля безопасности ЛС.
- Оценка и предотвращение медицинских ошибок.

ПУТИ ОБЕСПЕЧЕНИЯ БЕЗОПАСНОСТИ РАСТИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ И ЛЕКАРСТВ РАСТИТЕЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ВОЗ выступает с инициативой организации единой системы фармаконадзора растительных средств, которые находят все большее применение и распространение по всему миру.

Участники рабочей группы пришли к соглашению о необходимости различать:

- **«лекарственные препараты (медикаменты) из растительного сырья»** — продукция растительного происхождения, регулируемая национальными контрольно-разрешительными органами как лекарственные препараты;
- **«растительные средства»** — продукция растительного происхождения, не относящаяся к лекарственным препаратам, включая растительные препараты, приготовляемые практиками народной медицины, или «травниками».

Участники этой рабочей группы отметили, что:

- увеличение, особенно в развивающихся странах, рынка растительных препаратов и биологически активных добавок, содержащих в своем составе недопустимые примеси и незадекларированные фармацевтические субстанции, ставит под серьезную угрозу безопасность пациентов. В большинстве стран нет эффективного контроля этой продукции и выявления, вызываемых ею НПР, что еще в большей степени усугубляет ситуацию с обеспечением безопасности больных.
- следует обратить внимание на деятельность практиков народной медицины, или травников, которая не контролируется регуляторной системой. В связи с этим было рекомендовано создать систему регистрации практиков народной медицины и травников, что может способствовать улучшению ситуации.
- рекомендации ВОЗ и другие документы могут быть использованы практически не только для регуляции растительных препаратов и мониторинга их безопасности, но и для проведения обучения.
- низкое число спонтанных сообщений о НПР на растительные препараты связаны с недостаточной «культурой репортирования» среди всех заинтересованных лиц — производителей, поставщиков лекарственных препаратов, и особенно практиков народной медицины и травников.
- имеется необходимость в оценке эффективности системы фармаконадзора по мониторингу безопасности пациентов, принимающих растительные препараты. Однако пока не будут установлены необходимая законодательная база и сопровождающая ее инфраструктура, практически невозможно определить необходимые критерии оценки.
- национальным центрам фармаконадзора целесообразно представить в ВОЗ и правительствам своих стран перечень потребностей в становлении системы мониторинга растительных средств и препаратов с целью оказания таким странам помощи.

Участники группы сочли целесообразным рекомендовать правительствам стран обеспечить законодательную базу для регуляции растительных препаратов. Национальным регуляторным властям и центрам фармаконадзора предложено использовать рекомендации ВОЗ и другие опубликованные работы, помогающие становлению системы контроля безопасности растительных средств и «продуктов».

ВОЗ, в сотрудничестве с национальными центрами, планирует организовать обучение поставщиков растительных препаратов для улучшения их знаний и формирования ответственного отношения к информированию о случаях НПР, возникающих на данную продукцию.

Особое внимание было обращено на необходимость указывать место происхождения препарата, четко и полно представлять информацию на этикетках продукции растительного происхождения об их составе.

ПУТИ СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ОЦЕНКИ СООТНОШЕНИЯ РИСК/ПОЛЬЗА, ОСНОВАННОГО НА ДАННЫХ ФАРМАКОНАДЗОРА

Спонтанные сообщения о НПР — основа фармаконадзора, и сведения в этих сообщениях все больше и больше используются для принятия административных решений, несмотря на

то, что спонтанные сообщения нельзя отнести к идеальным источникам достоверной и научно обоснованной информации

Эта рабочая группа обсуждала такие вопросы, как: какой уровень достоверности причинно-следственной связи «НПР-лекарство» требуется для принятия регуляторных решений; какие факторы должны учитываться при принятии решения об изъятии препарата с рынка?

Для решения этих вопросов необходимо учитывать в первую очередь такие данные как: соотношение между пользой и риском от применения препарата; административные решения других стран; информация из базы данных ВОЗ с сигналами из регионов;

В принятии решения об отзыве препарата с рынка важно мнение экспертов фармаконадзора, которые должны быть включены в работу на ранних этапах разработки и регистрации лекарственных средств. При этом весьма важным является непрерывное обучение и повышение квалификации специалистов, участвующих в анализе соотношения риск/польза.

Группа пришла к выводу о том, что в настоящее время нет стандартных рекомендаций для регуляторных органов для принятия решений, основанных на данных фармаконадзора.

Были обсуждены рекомендации CIOMS, опубликованные в 1998г «Соотношение риск/польза для лекарственных препаратов: оценивая сигналы безопасности». Было рекомендовано переработать и упростить этот документ с целью оказания помощи регуляторным органам всего мира в принятии административных решений относительно безопасности ЛС.

ОБУЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ ИНФОРМИРОВАНИЮ СООТВЕТСТВУЮЩИХ ОРГАНОВ КОНТРОЛЯ О НПР

В ряде стран есть положительный опыт участия населения в фармаконадзоре. Качество сообщений от пациентов в разных странах разное, что определяется уровнем подготовки больных по этим вопросам, а также уровнем работы системы фармаконадзора.

Опыт таких стран свидетельствует о том, что нужна специальная база данных о НПР, поступающих от больных, а также должна быть налажена система их обработки и верификации.

Стимулировать поступление сообщений о НПР от пациентов могут образовательные программы и сотрудничество с организациями пациентов. Австралия, Нидерланды и Швеция предложили продолжить работу этой группы в следующем году.

Большое внимание специалистов было обращено на создание качественных национальных баз данных, отвечающим современным требованиям фармаконадзора, что может в значительной степени повысить результативность работы по анализу сообщений и, соответственно, достоверность получаемой информации.

В связи с этим возникли вопросы, которые также стали предметом обсуждений рабочей группы: сколько сообщений о НПР на ЛС или комбинации ЛС должно быть в базе для установления связи «НПР-лекарство»? Как информация должна быть сортирована, чтобы выявить потенциальную проблему? Какие действия необходимо предпринять для того, чтобы посредством базы можно было бы выявить новую проблему?

В отношении первого вопроса, все согласились, что нет минимального числа сообщений, которое можно было бы считать стандартом в определении степени достоверности причинно-следственной связи «НПР-лекарство». Решение этого вопроса зависит от значимости НПР, профиля безопасности лекарства, ожидаемости НПР. Также учитываются и другие факторы, такие, как качество сообщений и источник информации (пациент или работники здравоохранения). Для повышения образования специалистов, для улучшения оценки сообщений, определения причинно-следственной связи «НПР-лекарство» целесообразно использовать базу в формате VigiFlow. Внимание специалистов было обращено и на значимость использования дополнительных методов сортировки и анализа сообщений.

Автоматизированное внесение данных, по мнению специалистов, необходимо только для больших баз.

ПУТИ РЕГИСТРАЦИИ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ МЕДИЦИНСКИХ ОШИБОК

Рабочая группа обсуждала следующие положения: 1) как собирать сообщения о медицинских ошибках? 2) целесообразно ли иметь единую карту-извещение для НПР и медицинских ошибок? Как смежные области могут содействовать сообщениям о медицинских ошибках? Кто должен нести ответственность за информирование о медицинских ошибках? Какой вклад могут внести национальные центры мониторинга в выявлении медицинских ошибок?

Большое внимание уделялось организации системы регистрации медицинских ошибок, определения ответственности всех участников, заинтересованных в решении этой проблемы.

Национальным центрам рекомендовано разработать схему взаимодействия всех заинтересованных лиц. Обращалось особое внимание на то, что для обнаружения медицинских ошибок, требуется высокое качество сообщений.

Для преодоления страха ответственности за медицинские ошибки, важна разъяснительная работа с медицинскими и фармацевтическими работниками, которые должны быть уверены, что такая информация необходима не для их наказания, а для обеспечения безопасности больных. Службы фармаконадзора должны реагировать на медицинские ошибки и выявлять медикаменты с высоким потенциалом риска. Необходимы международное сотрудничество с целью распространения подобных данных и разработка рекомендаций для оценки и решения этой проблемы.

Было предложено начать в Национальном центре фармаконадзора в Марокко пилотный проект, направленный на выявление медицинских ошибок.

Предварительные результаты этого проекта будут доложены на следующем ежегодном совещании национальных центров фармаконадзора стран-участниц Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарств.

ЧИСЛО ЛЕТАЛЬНЫХ ИСХОДОВ НПР И СЕРЬЕЗНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ ПРОДОЛЖАЕТ УВЕЛИЧИВАТЬСЯ

США. FDA сообщает о том, что число летальных исходов и серьезных осложнений лекарственной терапии достигло рекордного уровня в первом квартале 2008 года — 4825 смертей и около 21 000 различных осложнений (данные Института безопасной медицинской практики (ИБМП) США).

По данным ИБМП число летальных исходов вследствие применения лекарств, назначенных врачами, в первом квартале 2008 увеличилось приблизительно на 38% по сравнению с этим же периодом прошлого года.

Наибольшее число летальных исходов было связано с 10 препаратами, каждый из которых был причиной более чем 100 смертей.

Многие сообщения о серьезных и летальных осложнениях ассоциировались с обезболивающими и наркотическими препаратами, такими как оксикодон, фентанил, морфин, метадон и гидрокодон (препараты злоупотребления).

Ацетаминофен и ибупрофен чаще всего были причиной осложнений, в том числе и с летальными исходами.

FDA обращает особое внимание на варениклин, препарат, рекомендуемый для облегчения прекращения курения, с которым было связано развитие большого числа серьезных неблагоприятных побочных реакций и летальных исходов.

За 3 месяца 2008 года зарегистрировано 50 смертей и 1001 осложнение, связанных с варениклином.

FDA информировало общественность о риске развития прежде всего психических расстройств, которые проявлялись изменениями в поведении, агитации, депрессивными состояниями, суицидальными попытками. Кроме того, имеется подозрение, что препарат может вызывать судороги и потерю сознания, возможно в результате внезапного нарушения сердечного ритма. Эти нарушения возможны и после отмены препарата.

В США Варениклин под названием Шантикс применяется с 2006 года и всего за этот период зарегистрировано 112 летальных исходов и 3 325 серьезных осложнений.

В связи с этими данными ИБМП рекомендует FDA запретить применение Варениклина у людей, связанных с операторской деятельностью, прежде всего у пилотов и авиадиспетчеров, в ракетных войсках и др.

Drug topics, 2008, Nov. 24

Комментарии ФЦ МБЛС. Варениклин в Российской Федерации недавно зарегистрирован под названием **Чампикс**. В настоящее время начата активная кампания по продвижению этого препарата на фармацевтический рынок России.

22 января 2009 года представители фирмы Pfizer (производитель препарата) обратились с письмом в ФЦ МБЛС, в котором выражают сомнение в отношении категоричного заключения Института безопасной медицинской практики (ISMP) США о связи серьезных осложнений с применением варениклина. Представители фирмы считают, что отчет, в котором заявлено о выявлении сильного сигнала, указывающего на множественные проблемы безопасности при применении препарата Chantix, отличается внутренней непоследовательностью и ему свойственна безапелляционность суждений. Кроме того, подчеркивается, что в отчете не придается должного значения тому факту, что сама отмена никотина может вызывать нежелательные явления, сходные с теми, которые были отмечены у больных на фоне применения варениклина.

Вместе с тем, FDA внесло соответствующее предостережение о риске развития серьезных нейropsychиатрических симптомов в инструкцию по применению варениклина, не исключая их развития у некоторых больных вследствие прекращения курения. Кроме того, больным было рекомендовано прекращать прием препарата и немедленно информировать об этом врача в случае возникновения у них атипичного поведения, изменений настроения и появления суицидальных мыслей и попыток.

Учитывая серьезность зарегистрированных подозреваемых НПР, и не только психоневрологических, возникших на фоне лечения препаратом, а также отсутствие однозначных выводов относительно достоверности причинно-следственной связи «НПР-лекарство», ФЦМБЛ считает целесообразным обратить особое внимание медицинских и фармацевтических работников на этот препарат. Это необходимо для своевременного выявления серьезных НПР, случаев неблагоприятного взаимодействия с другими препаратами, не соблюдения всех рекомендаций по его применению и информирования пациентов о возможных рисках.

Считаем также целесообразным контролировать состояние всех пациентов, принимающих варениклин, до получения окончательных результатов мониторинга его безопасности.

ФЦ МБЛС направил информационное письмо в Росздравнадзор с предложением внести соответствующие предостережения в инструкцию по применению чампикса.

ФЦ МБЛС обращается с просьбой ко всем медицинским и фармацевтическим работникам с просьбой информировать Федеральный или региональные центры мониторинга безопасности ЛС обо всех подозреваемых НПР, связанных с применением варениклина.

В журнале «Безопасность лекарственных средств и фармаконадзор» мы будем информировать наших читателей об опыте применения варениклина в других странах.

● АДМИНИСТРАТИВНЫЕ МЕРЫ

ВАРЕНИКЛИН: опыт использования в Австралии

Варениклин (Чампикс) является препаратом для облегчения симптомов отмены и тяги к сигаретам у людей, желающих бросить курить. Для снижения потенциального риска развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) препарат назначается с постепенным увеличением дозировки. Начиная с января 2008 года, применение варениклина ограничено только лицами, входящими в специальную программу наблюдения. На данный момент отпущено 210,000 рецептов на варениклин.

За рубежом имеются сведения о развитии психических НПР на варениклин в основном связанных с изменениями поведения, ажитацией и депрессией, которая может сопровождаться суицидальным мышлением. Австралийская инструкция по применению этого препарата содержит информацию о риске развития данных реакций.

К октябрю 2008 в Австралии было зарегистрировано 339 сообщений о НПР на варениклин, из которых 225 (72%) содержали описание психических нарушений таких как: депрессия, ажитация, ненормальные сны, бессонница, галлюцинации, злость, суицидальные мысли и действия.

У некоторых пациентов данные нарушения могут являться результатом отмены никотина, однако, с накоплением опыта становится все более очевидным, что между приемом варениклина и серьезными нейropsychическими нарушениями есть связь.

Врачам следует предупреждать пациентов о возможных нейropsychических НПР на варениклин. В случае обнаружения этих симптомов, пациентам следует немедленно обратиться к врачу для решения вопроса об отмене препарата. Членам семей и сиделкам рекомендуется наблюдать за больными с целью выявления изменений в поведении курильщиков, особенно перенесших психические заболевания или имеющих сопутствующую душевную патологию.

Так же было получено 15 сообщений о судорожных припадках у пациентов при прие-

ме варениклина. Не известно у скольких из них имелись факторы риска или ранее отмечались судороги. Клинических исследований по применению варениклина у пациентов с эпилепсией не проводилось. Тем не менее, врачам следует соблюдать осторожность при назначении варениклина пациентам с судорожными припадками в анамнезе.

MHRA & CHM. Drug Safety Update, 2008; vol. 2/4.
www.fda.gov/cder/drug/infopage/varenicline/default.htm

ВАРЕНИКЛИН: серьезные психические нарушения

Великобритания. В июле 2008 Агентство по контролю медицинской продукции (АКМП) опубликовало уведомление о риске развития суицидальных мыслей и поведения, ассоциированных с приемом варениклина.

Агентство заявило, что с июля 2008 по 29 сентября 2008 было получено 3541 сообщение о подозреваемых НПР на варениклин. Чаще всего наблюдались психические отклонения, нарушения сна и реакции со стороны ЖКТ. Среди психиатрической патологии чаще всего отмечались депрессии или депрессивное настроение и суицидальная направленность мышления.

Более полная информация о психоневрологических НПР на варениклин, представлена в WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2008, №1 и №3.

Drug Safety Update 2(4): 2–3,
November 2008
(www.mhra.gov.uk)

Канада. Министерство здравоохранения Канады в очередной раз информирует медицинскую общественность и население о риске развития у больных, принимающих Чампикс (варениклин), серьезных психических нарушений.

Министерство ведет переговоры с компанией Pfizer — производителем препарата

Чампикс — о внесении изменений в инструкцию по его применению. Данная мера является следствием поступления новых сообщений о серьезных психических НПР, связанных с приемом Чампикса.

В спектр нейropsychических НПР, которые были зарегистрированы на территории Канады, входят такие НПР, как ажитации, депрессия, агрессивность, изменения настроения, импульсивные или беспокоящие мысли, выражающиеся желанием нанести повреждения себе или окружающим. Впервые канадская монография на препарат Чампикс была обновлена в декабре 2007 года и еще раз в мае 2008.

К настоящему времени Pfizer подготовил информационное письмо для медицинских работников с уведомлением о появлении сообщений о серьезных нейropsychических нарушениях, связанных с применением чампикса (см. Reactions 1208p3\$ 801052633).

Health Canada, Advisories, Warnings & Recalls,
January 12, 2009
Reaction 2009, 1236, 3



ЗАКИСЬ АЗОТА: *нейро- и гематотоксичность при длительном применении*

Великобритания. Закись азота — медицинский газ, широко применяемый в хирургии в качестве средства для общей анестезии. 50%-ая смесь закиси азота с кислородом (например, Энтонокс) используется при обезболивании родов и травм.

Закись азота имеет хороший профиль безопасности при обычном использовании и под контролем специалистов. Длительное применение закиси азота может приводить в редких случаях к мегалобластной анемии и нейротоксическим эффектам (например, миелопатии) вследствие инактивации витамина В12.

Именно поэтому закись азота не должна применяться более 24 часов, одного раза в 4 суток и без надлежащего наблюдения за больным с тщательным мониторингом гематологических показателей.

Нейротоксические эффекты могут также возникнуть на фоне отсутствия анемии и ма-

кроцитоза, а также при нормальных уровнях витамина В12.

Недостаточность витамина В12

У пациентов с бессимптомной недостаточностью витамина В12, нейротоксические эффекты проявляются даже после однократного применения закиси азота во время общей анестезии. В связи с этим перед использованием закиси азота для общей анестезии, необходимо оценить уровень витамина В12 у пациентов, и выявить больных с возможным риском развития его недостаточности. В группу такого риска входят пожилые люди, вегетарианцы и пациенты с анемией в анамнезе.

Информация и рекомендации специалистам:

- При продолжительном использовании закиси азота возможно возникновение нейротоксических и гематотоксических эффектов. В связи с этим закись азота следует применять не более 24 часов, один раз в 4 суток и под наблюдением за пациентом и его гематологическими показателями.
- Нейротоксические эффекты могут возникать на фоне неизмененных гематологических показателей.
- Перед началом использования закиси азота, целесообразно оценить уровень витамина В12 у пациентов с риском его недостаточности. По возможности, при ведении таких пациентов следует руководствоваться советами специалистов — гематологов.

Drug Safety Update Volume 2, Issue 5 December 2008
from MHRA and CHM



МЕФЛОХИН (ЛАРИАМ

И ДЖЕНЕРИКИ): пневмонии, дополнение в инструкцию.

США. С мая 1989 (дата регистрации оригинального препарата) до января 2008, FDA получило 13 сообщений (на территории США 3, вне США 10) о пневмонии, ассоциированной с приемом мефлохина. В одном из сообщений было отмечено, что осложнение закончилось летальным исходом. Из 13 сообщений 5 были опубликованы в медицинской

литературе. Эти наблюдения, в числе которых имелись случаи положительной реакции на повторное назначение препарата, свидетельствуют о достоверности связи между пневмонией и приемом мефлохина.

Серьезные случаи легочной интоксикации наблюдали при назначении мефлохина как для профилактики, так и для лечения малярии. У трети пациентов отмечали улучшение состояния только после назначения кортикостероидов. Антибиотики были неэффективны у многих больных, что говорит скорее об иммунной, чем об инфекционной этиологии пневмонии. Производители препарата приняли решение о внесении в раздел инструкции «неблагоприятные побочные реакции» информации о развитии пневмонии аллергической этиологии вследствие применения мефлохина.

FDA Drug Safety Newsletter,
summer 2008, p.41–43
www.fda.gov/cder/dsn/default.htm

Справка: в России мефлохин зарегистрирован под торговым наименованием Лариам, производитель F.Hoffman — la Roche Ltd., Швейцария. ■

МИЛДРОНАТ: 22 сообщения о подозреваемых серьезных НПР

В Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦМБЛС) с 5 по 25 февраля 2009 года поступило 22 сообщения о непредвиденных серьезных осложнениях на фоне применения препарата «Милдронат» (МНН мельдоний), раствор для инъекций, производства ЗАО Сотекс ФармФирма. В пяти сообщениях серия препарата не указана, в восьми сообщениях указана серия **26 0808** и в девяти — серия **29 0808**. Во всех случаях Милдронат вводился внутривенно в разовой дозе 5мл 10% раствора.

Осложнения проявлялись потерей сознания, остановкой дыхания «на игле» и/или анафилактическим шоком. В 8 случаях препарат вводился больному медицинским работником дома или в процедурном кабинете поликлиники, в 14 случаях в условиях стационара. Зарегистрирован один летальный

исход у пациентки 79 лет после амбулаторного применения Милдроната (серия 260808). Причинно-следственная связь летального исхода с применением милдроната окончательно не установлена.

Сообщения поступили из разных регионов России: 7 сообщений из г.Магнитогорска, 2 сообщения из г.Пензы, 3 сообщения из г.Курган, 10 сообщений из Нижегородской области. 13 сообщений передано в Федеральный центр мониторинга безопасности ЛС от врачей через компанию производителя препарата, 9 сообщений получено непосредственно от врачей.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития письмом № 01Н-58/09 от 09.02.2009 информировала субъекты обращения лекарственных средств об отзыве из обращения препарата «Милдронат, раствор для инъекций 0,5 г (ампулы) 5 мл №10» производства ЗАО «ФармФирма Сотекс», серий 260808 и 290808.

Письмо Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития № 01Н-72/09 от 13.02.2009 информирует об отзыве из обращения препарата «Милдронат, раствор для инъекций 0,5 г (ампулы) 5 мл №10» производства ЗАО «ФармФирма Сотекс» серий 25 0808, 27 0808, 28 0808, 30 0808.

Кроме того, приостанавливается обращение данного препарата по другим 96 сериям в связи с необходимостью проведения тщательного анализа поступившей информации.

Справка: основными показаниями для назначения **Милдроната** являются пониженная работоспособность, физическое перенапряжение (в т.ч. у спортсменов), послеоперационный период для ускорения реабилитации, ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), ХСН, кардиалгия на фоне дисгормональной дистрофии миокарда, абстинентный алкогольный синдром (в комбинации со специфической терапией), нарушения кровоснабжения мозга (инсульт, цереброваскулярная недостаточность).

В России **Милдронат** (мнн мельдоний) раствор для инъекций 0.5 г (ампулы) 5 мл зарегистрирован следующими производителями: **Сотекс ФармФирма ЗАО**, Россия; **Jelfa S.A.**, Польша, **Sanitas JSC**, Литва, **Grindeks AO**, Латвия.

ФЦМБЛС обращается ко всем медицинским работникам с просьбой информировать центр обо всех выявляемых НПР на милдронат.

Контактные координаты:
E-mail: ADR@regmed.ru
Факс: 8-499-190-34-61

ИНГИБИТОРЫ АПФ: взаимодействие с препаратами золота

США. FDA приняло решение о внесении в инструкции по применению новых данных относительно безопасности следующих препаратов:

- **Периндоприл (Aceon) табл.**
- **Каптоприл (капотен) табл.**
- **Эналаприл (Vasotec) табл.**
- **Эналаприл + гидрохлоротиазид (Vaseretic) табл.**

В раздел инструкции «Взаимодействие» внесена следующая информация: «при одновременном использовании указанных препаратов с препаратом золота (ауротималат натрия) в инъекционной форме у больных наблюдались следующие реакции: прилив крови к лицу, гиперемия кожи лица, тошнота и рвота, а также гипотензия». Гипотензию можно объяснить усилением эффекта ингибиторов АПФ под влиянием препарата золота.

Особенно это важно для пожилых, так как концентрация в плазме периндоприла и периндоприлата у пациентов старше 70 лет бывает приблизительно в 2 раза выше, чем у пациентов более молодого возраста. Соответственно, усиливается превращение периндоприла в периндоприлат и снижается его выведение почками, что сопряжено с увеличением риска возникновения гипотензии.

В связи с этими данными в клинической практике рекомендуется чаще контролировать АД у пациентов, получающих одновременно ауротималат натрия с вышеуказанными препаратами.

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Sep_PI/Aceon_PI.pdf
http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Sep_PI/Capoten_PI.pdf

http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Sep_PI/Vasotec_PI.pdf
http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/Sep_PI/Vaseretic_PI.pdf

ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: риск суицидов, дополнения в инструкцию.

ЕМЕА. Европейское медицинское агентство рекомендует дополнить инструкции по применению противоэпилептических препаратов Кеппра (леветирацетам), Лирика (прегабалин), Вимпат (лакосамид) и Зонегран (зонизамид) информацией о возможном риске развития суицидальных мыслей и поведения и рекомендует контролировать состояние больных с целью раннего выявления у них подобных нарушений.

ЕМЕА считает, что польза от этих препаратов продолжает превышать риски, и что пациенты могут продолжить их прием.

Однако, в связи с тем, что все-таки существует риск развития психотических реакций вследствие их применения, инструкции на все противоэпилептические средства, применяемые в странах ЕС, будут дополнены соответствующей информацией.

<http://www.emea.europa.eu/whatsnewp.htm>

Справка: в России леветирацетам зарегистрирован под названием **Кеппра** (производитель UCB S.A. Pharma Sector, Бельгия;) прегабалин — под торговым наименованием **Лирика** (производитель Pfizer GmbH, Германия).

РИМОНАБАНТ: психические расстройства, ЕМЕА рекомендует приостановить действие лицензии

Европейский Союз. Европейское медицинское агентство рекомендует приостановить действие лицензии на продажу римонабанта (акомплиа) в связи с вероятностью развития серьезных психических нарушений.

Римонабант (в сочетании с диетой и физическими занятиями) применялся в странах ЕС с 2006 года в качестве средства для лече-

ния больных с ожирением и избыточным весом, имеющих факторы риска.

Агентство информирует о том, что согласно новым постмаркетинговым данным и клиническим исследованиям серьезные психические нарушения могут развиваться у больных чаще, чем это наблюдали при клинических испытаниях, в период начальной оценки безопасности препарата.

Кроме того, агентство считает, что эффективность римонабанта оказалась меньшей при его использовании в широкой лечебной практике, чем предполагали на основе данных клинических испытаний. Это связывают с тем, что больные обычно принимают препарат в течение короткого периода времени.

Всемирная организация здравоохранения опубликовала специальное письмо-предостережение всем странам-участницам программы ВОЗ с предоставлением соответствующей информации.

Предостережения о возможности развития психических расстройств у больных, принимающих препарат, были внесены в инструкцию сразу же после поступления препарата на фармрынок, и впоследствии она до-

полнялась с акцентированием внимания на риски, связанные с его применением.

В Великобритании недавно были зарегистрированы такие НПР на препарат как депрессия, гипогликемические реакции, паранойя, сыпь, тремор и головная боль с 5-ю летальными исходами В базе данных ВОЗ имеются следующие сообщения о НПР на римонабант:

Депрессия	105
Суицидальные попытки	51
Ажитация	46
Беспокойство	39
Эмоциональная нестабильность	36
Нарушения сна	30
Бессонница	29
Апатия	22
Агрессивные реакции	15
Нервозность	15
Галлюцинации	15
Паранойя	12
Амнезии	11

WHO Pharmaceuticals Newsletter 2008, 5–6
WHO Pharmaceuticals Newsletter 2008,3



● КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ: фатальная тромбоэмболия легочной артерии.

Швеция. Согласно данным шведских ученых применение антипсихотических средств увеличивает риск развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА).

Для установления связи между использованием нейролептиков и тромбоэмболией легочной артерии был проведен анализ сообщений о НПР, поступивших в центр мониторинга безопасности лекарств за период с 1 января 1992 по 31 декабря 2005. В общей сложности было проанализировано 14 439 случаев смерти больных в возрасте от 18 до 65 лет, прошедших судебно — медицинское вскрытие. Из них в 279 случаях причиной смерти явилась тромбоэмболия легочной артерии. Из 538 пациентов, которые получали нейролептики, 33 (5,5%) умерли вследствие тромбоэмболии легочной артерии. Из них 18 получали следующие препараты: левомепромазин (n = 10), тиоридазин (3), хлорпромазин (3), диксиразин (1) и мелперон (1); оставшиеся 15 пациентов находились на терапии нейролептиками второго поколения — клозапином (6) и оланзапином (9).

В результате сделан вывод о том, что с использованием как нейролептиков первого поколения, так и препаратов второго поколения ассоциируется значительное увеличение риска развития ТЭЛА (по сравнению с пациентами, не принимающими антипсихотические препараты).

Reactions weekly 2008, № 1220
International Clinical Psychopharmacology 2008,
№ 5, 23: 263–268.

АМИОДАРОН: дисфункция мозга и когнитивные нарушения у пожилых пациентов

Женщине 76 лет, после перенесенной транзиторной ишемической атаки и фибрилляции предсердий были назначены амиодарон (200мг/день) и варфарин. Невро-

логический статус был без патологических изменений.

Полтора месяца спустя, у пациентки развилось нарушение походки, а еще через 3 месяца ее состояние ухудшилось. Появилась тяжелая симметричная мозжечковая дисфункция (невозможность ходьбы, постуральный тремор, кивания головы сидя, умеренная дисметрия, горизонтальный билатеральный нистагм и тяжелая дизартрия). По данным исследования психического состояния были выявлены когнитивные нарушения (20/30 баллов).

После 5 месяцев приема препарат был отменен, и в течение последующих 9 месяцев произошел медленный регресс симптоматики. При последнем обследовании выявлены улучшение когнитивных способностей и умеренные затруднения при ходьбе.

Reactions weekly:2008, 5, № 1218

ВАЛЬПРОЕВАЯ КИСЛОТА: нарушения свертывающей системы крови у детей

Согласно данным многолетнего исследования использование вальпроевой кислоты ассоциировано с увеличением риска развития нарушений свертывающей системы у детей, страдающих судорожными припадками или эпилепсией.

В проспективном исследовании оценивалось состояние 23 пациентов, которые лечились вальпроевой кислотой. Анализы крови брались перед началом лечения, в периоды до 6 недель, в интервалах от 6 недель до 6 месяцев и спустя 6 месяцев от начала терапии. В качестве контрольной группы в исследование были включены 35 здоровых детей, не принимавших каких — либо препаратов.

Во время исследования клинических признаков кровотечения или выраженных нарушений свертывающей системы не наблюдалось, отсутствовали геморрагии. Тромбоцитопения, индуцированная вальпроевой кислотой, наблюдалась; у 8,7% пациентов отмечали тяжелую тромбоцитопению. Тромбоэластография выявила у 47% больных

Уважаемые коллеги!

Результативность контроля безопасности ЛС в основном зависит от Вашего активного участия в фармаконадзоре. Именно Вы имеете возможность непосредственно наблюдать эффективность и негативные последствия действия ЛС при ежедневном общении с больными.

Регистрация НПР является частью Вашей профессиональной деятельности и ответственности. Сообщения о выявленных НПР (даже если имеются только подозрения на взаимосвязь НПР и лекарства) следует направлять в соответствующие центры мониторинга безопасности лекарств.

**СООБЩИТЕ
О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ
ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ**
Этим вы можете облегчить страдания
и СПАСТИ жизни тысяч больных

Как распознать НПР

Так как в основе развития НПР лежат те же физиологические и цитологические процессы, что и при различных заболеваниях, их трудно, а иногда и невозможно, различить. Однако нижеследующий подход может помочь в обнаружении НПР, связанных с приемом ЛС. Для этого нужно:

1. Удостовериться, что ЛС выписано в правильной лекарственной форме и принято пациентом в необходимой дозировке.
2. Удостовериться, что появление предполагаемой НПР было зарегистрировано не до, а после принятия ЛС, и провести анализ наблюдаемой НПР.
3. Определить временной интервал между началом приема ЛС и появлением НПР.
4. Оценить влияние прекращения приема ЛС или уменьшения его дозы на подозреваемую НПР и состояние пациента, а также уточнить реакцию на повторное назначение лекарства.
5. Проанализировать альтернативные причины (кроме ЛС), которые могли вызвать данную реакцию.
6. Провести анализ дополнительных данных о свойствах и действии ЛС и НПР, которые они могут вызывать. Источниками этих сведений могут быть: специальная литература, личный опыт специалистов, национальные центры фармацевтической информации, производителей ЛС.

Что следует регистрировать:

Для «новых» ЛС учитываются все наблюдаемые реакции, включая незначительные (во многих странах ЛС считаются «новыми» в течение 5 лет после регистрации).

- Для хорошо известных ЛС — регистрируются все серьезные или необычные подозреваемые НПР.
- Регистрируются участвовавшие случаи появления данной НПР.
- Регистрируются все подозреваемые НПР, связанные с взаимодействием ЛС — Л С, Л С — продукты питания или ЛС — биологически активные добавки (включая растительные «продукты»).
- Регистрируются НПР, наблюдаемые в специальных областях медицины: использование ЛС при беременности или во время лактации; злоупотребление ЛС.
- Регистрируются НПР, связанные с прекращением приема ЛС.
- Регистрируются НПР, связанные с передозировкой или врачебной ошибкой.
- Регистрируются случаи недостаточной эффективности, а также предполагаемые фармацевтические дефекты.

Как зарегистрировать НПР

Для регистрации НПР используются карты-извещения, которые можно получить в национальных или региональных органах здравоохранения, занимающихся регулированием обращения ЛС*. Некоторые страны включают карты-извещения в свои национальные формуляры (Британский национальный формуляр, Формуляры Южной Африки, Зимбабве и т. д.).

Карты-извещения могут отличаться друг от друга в разных странах. Но все они содержат, но меньшей мере, следующие четыре раздела (которые могут быть дополнены):

1. Информация о пациенте:
 - ФИО пациента;
 - возраст или дата рождения;
 - пол;
 - вес,
2. Неблагоприятная побочная реакция:
 - описание;
 - дата появления;
 - дата регистрации;
 - соответствующие тесты/лабораторные данные (если информация доступна);

- другая информация о пациенте/история болезни;
 - исход НПР.
3. Лекарственное средство, которое могло вызвать НПР:
- название;
 - доза, частота и способ применения;
 - дата начала терапии;
 - диагноз для назначения;
 - эффект, наблюдаемый после прекращения использования ЛС или сокращения дозы;
 - номер партии;
 - срок годности;
 - эффект, наблюдаемый после возобновления применения ЛС;
 - сопутствующие ЛС и даты начала терапии.
4. Сведения о специалисте, наблюдавшем НПР:
- ФИО, адрес и номер телефона;
 - специальность и должность.

Заполненная карта-извещение о регистрации НПР должна быть отправлена в Федеральный или региональный центры мониторинга безопасности ЛС. * Образец карты-извещения о подозреваемой НПР, применяемой в Российской Федерации, приведен в конце журнала. (Прим. ред.)

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ А.В.АСТАХОВОЙ И В.К.ЛЕПАХИНА «ЛЕКАРСТВА НЕБЛАГОПРИЯТНЫЕ ПОБОЧНЫЕ РЕАКЦИИ И КОНТРОЛЬ БЕЗОПАСНОСТИ»

Монография А.В.Астаховой и В.К.Лепяхина посвящена актуальной проблеме — безопасности фармакотерапии. Несмотря на осознание важности этой проблемы для практического здравоохранения во всем мире, в отечественной литературе она до сих пор не нашла должного отражения. Настоящее издание систематизирует данные о неблагоприятных побочных реакциях (НПР) на лекарственные препараты, дает информацию об организации фармаконадзора в разных странах, о международном сотрудничестве в этой области а также рекомендации по профилактике лекарственных осложнений.

Книга состоит из двух частей, 6 глав и приложений.

Первая часть посвящена общим вопросам безопасности лекарственных средств. В ней дается представление о масштабе и важности проблемы лекарственных осложнений, которая рассматривается как серьезная медицинская, социальная и экономическая проблема.

Специальная глава посвящена классификации НПР на лекарственные средства и методам их выявления. Сравнительная характеристика различных методов выявления НПР позволяет понять достоинства и недостатки каждого из них.

Впервые в отечественной литературе подробно разбираются методы определения степени достоверности причинно-следственной связи «лекарственное средство — неблагоприятная побочная реакция», что чрезвычайно важно в установлении причины возникновения лекарственных осложнений.

Во второй части монографии описываются наиболее часто возникающие лекарственные поражения органов и систем. Подробно разбираются поражения печени лекарственного происхождения, их разновидности, доказательства причастности лекарства к возникшим нарушениям.

Отдельная глава посвящена неблагоприятному влиянию на кровь различных лекарственных препаратов. В ней описаны агранулоцитозы и нейтропения лекарственного происхождения и даются рекомендации по их диагностике.

Практически полезной является глава «Беременность и лекарства», в которой приведены данные об осложнениях лекарственной терапии при беременности и грудном вскармливании, обсуждаются контролируемое применение препаратов с тератогенными свойствами, проблемы, связанные с выбором лекарств для лечения беременных женщин.

Монография содержит приложения, которые весьма важны для организации системы фармаконадзора в нашей стране. Эти приложения содержат карту-извещение о НПР на лекарственное средство, положение о Федеральном центре мониторинга безопасности лекарственных средств Росздравнадзора, методические рекомендации по организации и работе региональных центров по изучению побочных действий лекарств, рекомендации по профилактике неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства, а также терминологический словарь.

Книга предназначена для медицинских и фармацевтических работников,

студентов медицинских и фармацевтических факультетов и является весьма полезной для проведения более безопасной фармакотерапии в широкой медицинской практике.

Профессор С. Б. Фитилёв

нарушение функции кровяных пластинок. Прием вальпроевой кислоты был также ассоциирован со значительным снижением протромбинового времени и существенным увеличением активированного тромбопластинового времени. Отмечалось уменьшение антипротеаз к аниотромбину III и активности антигена к фактору Виллебранда и ристоцетин кофактора фактора Виллебранда. Снижение активности фактора XIII наблюдалось при приеме вальпроевой кислоты более 6 месяцев. Уровень фибриногена также падал у пациентов, принимавших вальпроевую кислоту; у 57,2% детей развилась недостаточность фибриногена (менее 150 ml/dL).

Авторы пришли к заключению о высокой частоте развития «различных субклинических нарушений свертывающей системы крови, индуцированных препаратами вальпроевой кислоты и зависимыми от их дозы»

Reactions weekly 2008, № 1216, 23
Blood coagulation and Fibrinolysis 2008,
№5,19: 375–382

КЛАРИТРОМИЦИН: суицидальные намерения

На основании сообщений, поступивших в базу данных Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), проведен анализ случаев возникновения суицидальных мыслей и намерений после приема кларитромицина.

В базе данных ВОЗ имеется 29 сообщений из 7 стран (США, Великобритания, Канада, Испания, Австралия, Италия, Ирландия). Среди пациентов — 11 женщин и 18 мужчин, в возрасте от 6 до 84 лет. У 5 больных симптомы регрессировали после отмены кларитромицина, еще у одного — после отмены сопутствующей терапии. Состояние трех больных не улучшилось на момент сообщения. Терапия кларитромицином была продолжена у 4 пациентов. У 16 больных сведений о продолжении терапии не было. У 4 пациентов отмечены суициды с летальным исходом, включая 2 пациентов, которые продолжили терапию кларитромицином после появления психических симптомов.

Один такой случай описан в литературе. У пациента 58 лет после приема кларитро-

мицина в течение последующих 24 часов наблюдалась гиперактивность, появились суицидальные идеи. Выздоровление наступило через 72 часа после приема бензодиазепинов и отмены кларитромицина.

Случаи психических неблагоприятных побочных реакций известны при использовании кларитромицина, в основном они проявлялись психозами и тревогой.

Информация о возможности развития суицидальных мыслей и намерений не отражена в инструкции по применению препарата.

Сообщения из базы данных ВОЗ свидетельствуют о том, что психические реакции на фоне применения кларитромицина могут в редких случаях приводить к суициду. Симптомы могут развиваться внезапно, после короткого периода применения.

SIGNAL, Analysis of Adverse Reactions
Reports in the WHO database, December 2008

В России кларитромицин зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями:

Класине, Клеримед, Зимбактар, Кларбакт, Экозитрин, Клацид СР, Фромилид Уно, Кларитромицин, Лекоклар, КларитроКлабакс, Макларис, Веро-Кларитромицин, Кларитромицин Гексал, Сейдон-Сановель, Стросин, Кларидин, Арвицин ретард, Кларитромицин Ватхэм, Арвицин, Кларомин, Кларитросин, Фромилид Уно, Клацид, Кларидит, Клабакс, Кларексид, Кларосип, Фромилид, Клацид СР, Криксан, Биноклар, Клеримед, Кларитромицин, Протекх, Кларбакт, Кларитромицин-Верте, Веро-Кларитромицин.

СТАТИНЫ: взаимодействие с зеленым чаем

У мужчины 61 года развивались сильные судороги нижних конечностей на фоне приема симвастатина, аторвастатина или розувастатина и совместного ежедневного употребления зеленого чая (длительность терапии статинами до начала описанной реакции не установлена).

Пациент страдал гиперхолестеринемией с пятидесятилетнего возраста. При использовании либо симвастатина, либо аторвастатина или розувастатина (каждый в дозе 10 мг/сут), у него развивались выраженные судороги в мышцах ног, сопровождавшихся болью. В ре-

зультате больной приостанавливал лечение статинами. Уровень креатинкиназы в крови оставался в пределах нормы, однако уровень ферментов печени умеренно поднимался в течение недели от начала терапии статинами.

При сборе анамнеза выяснилось, что больной ежедневно выпивал около трех чашек зеленого чая для «укрепления здоровья». Вследствие этого было заподозрено взаимодействие статинов с зеленым чаем, которое решили подтвердить специальным исследованием.

После получения информированного согласия пациенту был назначен симвастатин, который он принимал либо совместно с зеленым чаем, либо без него. В результате выяснилось, что при совместном употреблении симвастатина и зеленого чая, концентрация препарата в плазме крови повышается. Связь была очевидной.

Мужчина прекратил употребление зеленого чая и продолжил прием симвастатин в дозе 20 мг в день. Симптоматика исчезла постепенно в течение 3х месяцев, после чего пациент был переведен на половинную дозу препарата из-за чувства легкого дискомфорта в ногах. Через 6 месяцев симптомы исчезли полностью, уровень креатинкиназы и ферментов печени нормализовался.

Хорошая переносимость статинов после прекращения употребления зеленого чая и результаты кинетических исследований свидетельствуют о клинически значимом взаимодействии зеленого чая и статинов. Авторы не могут сказать является ли данное взаимодействие индивидуальной генетической особенностью метаболической модуляции зеленого чая, или же это общий эффект данной комбинации.

В базе данных ВОЗ по НПР имеется 30 сообщений о совместном применении зеленого чая и аторвастатина.

Reactions 2008, № 1221, 16

■

ТОПИРАМАТ: врожденные дефекты развития

Великобритания. Согласно предварительным данным регистра эпилепсии и беременности Соединенного Королевства, использование **топирамата** как при монотерапии, так и в ком-

бинации с другими противоэпилептическими препаратами во время первого триместра беременности может повышать риск развития врожденных дефектов у новорожденных.

В специальном исследовании провели оценку последствий применения топирамата беременными женщинами. Препарат использовали как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими противоэпилептическими ЛС. Из 178 новорожденных нарушения были выявлены у 31 (17,4%), 16 новорожденных имели серьезные врожденные дефекты (9%) — это 4 случая расщепления верхнего неба и 2 случая гипоспадии. Причем 3 из вышеупомянутых случаев касались новорожденных, матери которых использовали топирамат в качестве монотерапии в средней суточной дозе 400 мг. В случаях же приема топирамата женщинами в суточной дозе 238 мг, серьезных врожденных дефектов у новорожденных не наблюдалось.

В остальных 13 случаях суточная доза топирамата в комплексной терапии составляла 342 мг. В сравнительной группе женщин, которые лечились топираматом в дозе 294 мг и одновременно получали другие противоэпилептические препараты, серьезных врожденных дефектов у новорожденных не выявлено.

Исследователи установили, что совместное использование топирамата и вальпроевой кислоты, также как и его применение в составе комплексной терапии, включающей 3 и более противоэпилептических ЛС, связано с наивысшими рисками развития серьезных врожденных дефектов — до 36,6% и 23,8% соответственно (по сравнению со схемами лечения, исключающими применение вальпроевой кислоты.)

Reactions 2008, 2, № 1213

*Справка: в России топирамат зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями: **Тореал**, производитель — Лекко ФФ ЗАО, Россия; **Макситопир**, производитель — Actavis hf., Исландия; **Топсавер**, производитель Pliva Hrvatska d.o.o., Республика Хорватия; **Топамакс**, производитель Janssen Ortho LLC, Пуэрто-Рико (США); **Топамакс**, производитель Cilag AG, Швейцария; **Топамакс**, производитель Janssen Ortho LLC, Пуэрто-Рико (США).*

ТРИМЕТАЗИДИН: *экстрапирамидные расстройства*

Согласно результатам исследования, представленным на ежегодной встрече международного общества фармаконадзора, использование **триметазида**, может быть причиной экстрапирамидных расстройств.

Исследователи сообщили о 12 случаях триметазидин-зависимых экстрапирамидных расстройств. Сообщения о НПР поступили из регионального центра фармаконадзора в Амьене (Франция), в период с июля 2005 по январь 2008 года. Индивидуальные данные по каждому из пациентов не приводятся. Больные — 8 мужчин и 4 женщины — в возрасте от 52 до 90 лет принимали триметазидин в дозе 60–80 мг от нескольких месяцев до нескольких лет (один из пациентов принимал препарат в течение 20 лет). В двух случаях препараты, способные вызвать экстрапирамидные расстройства (флунаризин, венлафаксин), принимались в составе сопутствующей терапии.

У 9 пациентов НПР проявлялись признаками паркинсонизма, в 3х случаях наблюдали

нарушение походки и падения, приведшие к обездвиживанию одного из пациентов. Наряду с паркинсонизмом у пациентов развились постуральный тремор и двигательные расстройства мышц лица, щек и языка (в трех и одном случае соответственно). В двух случаях возникли типичная акатизия и непроизвольные периодические движения конечностей, приводящие к нарушению сна. В 11 случаях применение триметазида было прекращено, у одного пациента был отменен триметазидин в составе комплексной терапии с флунаризином. В промежутке от нескольких недель до нескольких месяцев после отмены препарата описанные расстройства исчезли у 9 пациентов. В других трех случаях наблюдалось значительное, неполное ослабление симптоматики.

Исследователи предположили, что пиперазин, дериватом которого является триметазидин, также как флунаризин и циннаризин может блокировать D2 рецепторы полосатого тела, приводя к экстрапирамидным расстройствам.

Reactions 2008, 18, № 1224



● ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ФЕДЕРАЛЬНОГО И РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ МБЛС

КРАТКИЙ ОТЧЕТ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ РОСЗДРАВНАДЗОРА О РАБОТЕ ЗА 2008 ГОД

За отчетный период работа Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦ МБЛС) велась по следующим направлениям:

I. Организация в Российской Федерации работы по выявлению и регистрации неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные средства

1. Федеральным центром была подготовлена нормативно-техническая документация, необходимая для организации и функционирования региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств в РФ (карта-извещение о НПР, инструкция по ее использованию, инструкция по сбору информации о НПР, методические рекомендации по организации и работе региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств.). На основании этих документов Федеральной службой по надзору в области здравоохранения и социального развития РФ были утверждены соответствующие методические рекомендации и типовое положение о Региональном центре мониторинга безопасности лекарственных средств.

Сотрудниками Центра постоянно проводилась консультативная работа с органами управления здравоохранением субъектов РФ и региональными центрами мониторинга безопасности лекарственных средств по вопросам организации фармаконадзора в регионах.

В 2008 году в Российской Федерации стали функционировать 33 Региональных центра.

II. Регистрация, Анализ и систематизация сообщений, поступивших в ФЦ МБЛС

1. В период с 1 января по 31 декабря 2008 г. Федеральным центром мониторинга безопасности ЛС (ФЦ МБЛС) получено 1074 сообщения о НПР, зарегистрированных на территории РФ, из которых 726 сообщений присланы из региональных центров мониторинга безопасности ЛС и 348 — производителями ЛС.

По сравнению с 2007 г. (n=192) число сообщений о НПР, зарегистрированных на территории РФ увеличилось в 5,6 раза.

От фирм производителей ЛС получено более 60 тысяч сообщений (СИОМС формы) НПР на ЛС и 328 периодических отчетов по безопасности ЛС.

Сотрудниками ФЦМБЛС на базе одной из городских больниц г.Москвы апробированы методы активного проспективного и ретроспективного выявления НПР. Метод проспективного мониторинга в стационаре обеспечил получение наиболее полных, качественных и достоверных данных о медикаментозных осложнениях, что было обусловлено доступом исследователя к медицинской документации, возможностью осмотра и опроса больных, обсуждения их состояния с лечащими врачами, назначения дополнительных исследований для верификации НПР. Ретроспективный анализ амбулаторных карт показал, что медицинская документация практически не содержит информации о переносимости и безопасности ЛС.

2. Анализ сообщений о НПР, зарегистрированных на территории РФ.

2.1 Среди общего числа сообщений 94% содержали информацию о НПР и 6% — о случаях терапевтической неэффективности ЛС.

Сообщения о НПР, относящихся к категории «серьезных», составили в общей структуре сообщений 16%. Серьезные НПР клинически проявлялись в основном ангионевротическим отеком и анафилактическим шоком.

Большая часть сообщений получена из следующих РЦ МБЛС: Челябинска, Омска, Приморского края, Астрахани, Оренбурга, Самарской области, Санк-Петербурга.

Распределение НПП по органам и системам представлено в таблице 1.

Т а б л и ц а 1

Распределение НПП по органам и системам

Виды НПП	Количество сообщений	
Реакции гиперчувствительности	347	47,8%
Реакции со стороны сердечно-сосудистой системы	103	14, 23%
Боль различной локализации	91	12,5%
Слабость	51	7%
Реакции со стороны ЖКТ	50	6,9%
Лихорадка	48	6,6%
Реакции со стороны органов дыхания	36	5%

В таблице 2 представлены препараты, которые были причиной развития НПП

Т а б л и ц а 2

Фармакотерапевтические группы, занимающие лидирующие позиции в сообщениях о НПП на ЛС

Фармакотерапевтическая группа	Число сообщений
1. Антимикробные (297)	
Антибактериальные	281
Антивирусные	13
Антигрибковые	3
2. Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему (75)	
Ингибиторы АПФ	20
Диуретики	14
β-адреноблокаторы	11
Антагонисты ангиотензиновых рецепторов	6
Антиаритмические	4
Нитраты	4
Другие	16
3. Препараты с противовоспалительным и обезболивающим действием (46)	
НПВС	28
Ненаркотические анальгетики	16
Анальгетики центрального действия (трамадол)	2
4. Средства, влияющие на ЦНС (43)	
Противосудорожные	14
Антидепрессанты	8
Транквилизаторы	5

Фармакотерапевтическая группа	Число сообщений
Ноотропные	5
Седативные	4
Нейролептики	2
Другие	5
5. Гормональные средства	(40)
Оральные контрацептивы	27
Глюкокортикоиды	5
Другие	8
6. Средства, влияющие на ЖКТ	(37)
Ингибиторы протонной помпы	9
Спазмолитики	8
Ферменты	5
Противодиарейные	4
Средства, влияющие на микрофлору кишечника	3
Другие	8
7. Средства, влияющие на свертывающую и фибринолитическую активность крови (35)	
Антикоагулянты	24
Антиагреганты	6
Антифибринолитические	5
8. Витамины и минералы	(32)
9. Средства, влияющие на иммунную систему	(28)
Иммунодепрессанты	23
Иммуномодуляторы	5
10. Гиполипидемические средства	(19)
Статины	15
Другие	4

От российских специалистов получено 1 сообщение о тератогенном эффекте ЛС.

3. Исходы НПР

Более половины (54%) серьезных НПР закончились выздоровлением без последствий.

В 2% случаев (n=26) НПР привели к летальному исходу, в 1% — к госпитализации или ее удлинению. Степень достоверности причинно-следственной связи «НПР-лекарство» в 13 случаях (50%) оценивалась как «вероятная». В остальных случаях связь препарата с летальным исходом оценена как «сомнительная», так как летальный исход мог быть обусловлен другими факторами, прежде всего, прогрессированием заболевания.

III. Выявление НПР по данным литературы и информационных сайтов и распространение информации о НПР

1. Постоянно проводился мониторинг информации о НПР из национальных центров фармаконадзора различных стран и международных организаций.

2. Мониторировались сайты: FDA, ЕМЕА, базы данных ВОЗ, национальных центров МБЛС других стран — Австралии, Канады, Новой Зеландии, Великобритании и др.

3. Анализировались специализированные печатные издания, посвященные НПР: Reactions Weekly, Signal — Analyses of Adverse Reactions in the WHO database, Drug Safety Newsletter и т. д.

Информация анализировалась и размещалась и на сайте www.regmed.ru в разделе Новости фармаконадзора и в журнале «Безопасность лекарств и фармаконадзор».

4. На основании информации, полученной из специализированных изданий, и на основании анализа сообщений базы данных о НПР подготовлены и разосланы информационные письма:

- В Региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств направлено 16 писем с рекомендациями повысить настороженность специалистов при назначении соответствующих препаратов.
- Руководству Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития направлено 10 писем с предложением о принятии административных мер в отношении ряда препаратов в связи с НПР — ограничения применения, внесения изменений в инструкцию и т. д.

IV. Научно-методическая работа

1. Подготовлены и одобрены Ученым советом ФГУ НЦЭСМП следующие методические рекомендации

1.1 «Организация и работа региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств». На основе этих методических рекомендаций Росздравнадзор утвердил «Типовое положение о Региональном центре мониторинга безопасности лекарственных средств».

1.2. «Организация службы мониторинга лекарственных средств в компаниях производителях лекарственных средств или держателях регистрационных удостоверений» (Утверждены Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.).

1.3 «Определение степени достоверности причинно-следственной связи «НПР-лекарство». (Утверждены Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения и социального развития.)

2. Подготовлены следующие аналитические отчеты:

2.1 Сравнительный анализ методов выявления и изучения НПР

2.2 Роль фармацевтических работников в мониторинге безопасности лекарственных средств.

2.3. Переведен на русский язык терминологический словарь для фармаконадзора, применяемый в базе данных ВОЗ. Адаптированная версия словаря устанавливается в базу данных Росздравнадзора.

V. Информационно-образовательная деятельность

1. Подготовлены и изданы 2 номера журнала «Безопасность лекарств и фармаконадзор».

2. Начал функционировать раздел «Фармаконадзор» на сайте www.regmed.ru

3. Подготовлены и проведены симпозиумы по фармаконадзору и безопасности ЛС на:

- XV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, апрель 2008)
- Приморском региональном конгрессе «Человек и лекарство» (Владивосток, сентябрь 2008)
- Конференциях МедФармконвенции — 2008 в Красноярске и Новосибирске (сентябрь 2008).
- Всероссийском съезде терапевтов (совместно с кафедрой клинической фармакологии РГМУ) (Москва, ноябрь 2008)
- Конференции Фарммедобращение — 2008 (Москва, октябрь 2008)

4. В Санкт-Петербурге проведен образовательный семинар «Контроль безопасности лекарственных средств».

5. Сотрудники ФЦ МБЛС выступили с докладами по безопасности ЛС на семинарах и конференциях:

- в Высшей школе экономики (Москва)
- в обществе фармакоэкономики (Москва)
- на конференции по стандартизации в здравоохранении (Новосибирске)
- на конгрессе по клинической фармакологии (С.-Петербург)
- в «Академии» антимикробной терапии для врачей (Подмосковье)
- на конференции МедФармконвенции-2008 (Рязань)
- на заседании медицинской секции в Доме ученых (Москва)

6. ФЦМБЛС подготовлены следующие информационно-образовательные материалы:

- Проект образовательной программы повышения квалификации врачей «Организация системы фармаконадзора в Российской Федерации. Безопасность применения лекарственных средств».
- Проект пособия для пациентов. «Безопасность применения лекарственных средств».
- Проект инструкции по подготовке статей о НПР для медицинских журналов.

VI. Основные публикации сотрудников ФЦ МБЛС:

- Монография «Лекарства. Неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности». Москва, ЭКСМО, серия «Профессиональная медицина», 2008
- Глава по фармаконадзору в «Национальном руководстве по клинической фармакологии». Москва, Геотар, 2008
- Глава «Фармаконадзор» в справочнике «Фармакология и лекарственная терапия». Москва, ЭКСМО, 2008.

VII. Международная деятельность

1. Центр принимает участие в Программе ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств. В ВОЗ направлено 83 сообщения о серьезных НПР на ЛС, имевших место на территории Российской Федерации.

2. Сотрудники Центра приняли участие в Международном совещании представителей национальных центров стран участниц программы ВОЗ по международному мониторингу лекарств.

3. Из центра ВОЗ постоянно поступает информация о серьезных НПР на ЛС (Signal), которая анализируется и доводится до сведения сотрудников РЦ МБЛС.

Руководитель ФЦМБЛС

Член-корр. РАМН, проф. В.К. Лепахин

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОТЧЕТ ЗА 2008 Г.

Челябинского регионального центра по изучению побочных действий лекарств

I. Данные о неблагоприятных побочных реакциях

1. За отчетный период 12 мес (январь-декабрь 2008) было получено 191 сообщение о неблагоприятных побочных реакциях, в том числе:

От врачей — 191 (в том числе, 182 — клинических фармакологов):

провизоров — 0;

пациентов — 0;

других категорий (указать каких) — 0;

2. Классификация препаратов, вызвавших НПР, по фармакологическим группам.

Антимикробные препараты — 87

НПВП — 63

Антигипертензивные препараты — 27

Средства, влияющие на функцию ЖКТ — 3

Антиагреганты — 2

Диуретики — 2

Статины — 2

Ноотропные средства — 2

Гепатопротекторы — 2

Статины — 1.

3. Выявлено 8 серьезных НПР, в том числе:

А. НПР, приведших к летальному исходу	1
---------------------------------------	---

Данные о препаратах	Ретарпен (бензатинбензилпенициллин), Сандоз Гмбх, Австрия, серия — 152250, доза — 2,4 млн. ЕД, лиоф. для в\м введ.
Сведения о пациенте	Женщина, 58 лет, основное заболевание — хроническая ревматическая болезнь сердца, оперированный митральный порок сердца (протезирование 2007г., комиссуротомия 1994 г.) Постоянная форма фибрилляции предсердий, тахисистолический вариант, ХСН 2 А, сердечная форма. ФК 2. Преходящее нарушение мозгового кровообращения по типу транзиторной ишемической атаки в каротидном бассейне слева в 2006 г.
Сопутствующая терапия	Дигоксин — per os; Спиринолактон (верошпирон) — per os; Торасемид (диурер) — per os; Варфарин (варфарин Никомед) — per os; Бисопролол (конкор) — per os.
Описание НПР	Анафилактический шок на обоснованно назначенный в адекватной дозе препарат Ретарпен, молниеносная форма. Отек легких, отек мозга. Смерть.

Б. НПР, создавших угрозу жизни	1
--------------------------------	---

В. НПР, ставших причиной госпитализации	3
С. НПР, приведших к удлинению госпитализации	3
Д. НПР, приведших к стойкой или длительной потере трудоспособности или инвалидности	0
Е. НПР, приведшим к другим клинически неблагоприятным последствиям	0
Ф. Выявлено непредвиденных НПР (не внесенных в инструкцию по применению)	1
Г. Получено сообщений об отсутствии ожидаемого терапевтического эффекта	0

4. Карты извещения получены из следующих учреждений региона:

МУЗ ГКБ № 11 — 1

МУЗ ГКБ №10 — 4

ГУЗ ЧОКПТД — 28

Кафедра внутренних болезней педиатрического факультета — 3

Клиника ГОУ ВПО «ЧелГМА Росздрава» — 155

Приложение 1.

Суммарный анализ НПР

Вид реакции	Подозреваемые препараты	число НПР	из них серьезных	Смерть	определенная связь	Вероятная связь	Возможная связь	Сомнительная связь	Условная связь	Неклассифицируемая связь
Реакции типа А										
Токсический гепатит	кеторолак	1	1							
Гипергликемия	аторвастатин	1					1			
Гиперхолестеринемия	бисопролол	1					1			
Диарея	пепфлоксацин	1								
кандидоз полости рта	амикацин метронидазол	1	1							
желудочно-кишечное кровотечение	варфарин	1	1	1		1				
мышечные судороги	фуросемид	2								
Тахикардия	цитофлавин (янтарная кислота + рибоксин + никотинамид + рибофлавина мононуклеотид натрия)	2					2			
тревога, тошнота, тахикардия, покраснение кожи лица, сердцебиение, чувство страха	бетагистин	1								
гипергликемия, гиперурикемия, увеличение ЛПНП	атенолол + гидрохлортиазид	1				1				
Реакции Типа В										
Гипертермия	амоксциллин / клавуланат	1								
отек Квинке	клопидогрел	1	1				1			
папулезная сыпь	амоксциллин / клавуланат	1					1			
	клопидогрел	1				1				
	фраксипарин	1				1				
Тромбоцитопения	гепарин	1	1			1				

Руководитель челябинского регионального центра по изучению побочных действий лекарств
зав. курсом клинической фармакологии проф. Кетова Галина Григорьевна

● БАД И КОМПОНЕНТЫ БАД

ПИЛЮЛИ ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА

FDA (США) рекомендует потребителям всего мира воздержаться от покупки 69 продуктов, предназначенных для снижения веса, ввиду содержания в них не заявленных активных фармакологических веществ, которые могут нанести вред здоровью. В составе этих веществ были обнаружены сибутрамин (учетный препарат), римонабант (препарат, не одобренный для распространения на территории США), фенитоин (противосудорожный препарат) и фенолфталеин (вещество, применяемое для химических экспериментов и предположительно способное вызывать рак). Препараты для снижения веса, часть из которых обозначены как биологически активные добавки (БАД) рекламируются и продаются через интернет, а также в некоторых розничных магазинах.

FDA рекомендует пациентам немедленно прекратить прием данных средств и обратиться к врачу, ввиду серьезного риска для здоровья (возможны повышение артериального давления, судороги, тахикардия, инфаркт миокарда или инсульт). FDA призывает потребителей этой продукции проконсультироваться с врачом перед тем, как приобрести какой-либо препарат для снижения веса.

Перечень препаратов для снижения веса, содержащих незаявленные активные вещества, приводится ниже.

Fatloss Slimming	2 Day Diet	3x Slimming Power
Japan Lingzhi 24 Hours Diet	5x Imelda Perfect Slimming	3 Day Diet
7 Day Herbal Slim	8 Factor Diet	7 Diet Day/Night Formula
999 Fitness Essence	Extrim Plus	GMP
Imelda Perfect Slim	Lida DaiDaihua	Miaozi Slim Capsules
Perfect Slim	Perfect Slim 5x	Phyto Shape
ProSlim Plus	Royal Slimming Formula	Slim 3 in 1
Slim Express 360	Slimtech	Somotrim
Superslim	TripleSlim	Zhen de Shou
Venom Hyperdrive 3.0	Starcaps	Slim Waistline
Slim Waist Formula	Slim Up	Sliminate
Slim Fast	2x Powerful Slimming	Slim Express 4 in 1
Reduce Weihgt	Super Fat Burner	Super Slimming
Sana Plus	Trim 2 Plus	Powerful Slim
Waist Strength Formula	Slimming Formula	Perfect Slim Up
Slim Burn	Slim 3 in 1 Slim Formula	Slim 3 in 1 M18 Royal Diet
Slim 3 in 1 Extra Slim Waist Formula	Slim 3 in 1 Extra Slim Formula	Natural Model
2 Day Diet Slim Advance	Miaozi MeiMiaoQianZiJiaoNang	Meizitang
Meili	JM Fat Reducer	Imelda Fat Reducer
7 Days Diet	Extrim Plus 24 Hour Reburn	Fasting Diet
Cosmo Slim	Body Slimming	Body Shaping
Body Creator	BioEmagrecin	3 Days Fit
21 Double Slim	Eight Factor Diet	7 Diet

Источник: <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2008/NEW01933.html>
и <http://www.fda.gov/medwatch/safety/2008/safety08.htm#Weight>

ФЦ МБЛС счел необходимым предоставить эту информацию в связи с тем, что не исключается возможность распространения указанных продуктов на территории Российской Федерации.

Растительные ЛС: анафилактические реакции

Анафилактический шок развился у молодого человека 18 лет с аллергическим ринитом в анамнезе, после употребления внутрь корня Колокольника ланцетного (*Codonopsis lanceolata*) — традиционного средства медицины Китая.

Объективно: серьезные системные нарушения, включая головокружение, профузное потоотделение, отек Квинке, сжимающая боль в грудной клетке и генерализованная уртикарная сыпь в ответ на употребление необработанного корня Колокольника ланцетного (данные о дозе, времени приема до начала НПР и показаниях к применению отсутствуют). Кожные пробы выявили положительную реакцию на несколько пищевых и воздушных аллергенов, включая экстракт Колокольника ланцетного, полынь, сельдерей и морковь. Тест стимуляции базофилов выявил заметное повышение уровня гистамина (в результате инкубации с экстрактом Колокольника ланцетного) до 72,1%, антител к Ig E до 69,57% и ионов кальция до 82,35%.

Через 30 минут после повторного приема 20 г вещества Колокольника ланцетного, у пациента вновь возникли серьезные системные нарушения с гипотонией до 90/40 мм рт.ст, генерализованная уртикарная сыпь, дискомфорт в грудной клетке, одышка и профузное потоотделение. Был установлен диагноз: анафилактическая реакция, связанная с высвобождением гистамина, на корень Колокольника ланцетного (*Codonopsis lanceolata*).

Комментарий автора: *Данный случай отнесен к серьезной анафилактической реакции, причиной которой стал корень Колокольника ланцетного у пациента с аллергическим ринитом в анамнезе. Эта реакция не была связана с IgE, а явилась следствием воздействия вещества на базофилы с высвобождением гистамина.*

Reactions 2008, 27, № 1221

ГЛИЦИРРИЗА: гипертонический криз

Гипертонический криз развился у пятидесятилетнего мужчины с не выявленной ранее артериальной гипертензией на фоне приема глицирризы в натуральном виде.

Объективно: быстро развившееся профузное потоотделение и лабильность. Также пациент жаловался на перенесенную боль в правой эпигастральной области, длившуюся около часа, а также головную боль. Из анамнеза: похожий эпизод случился неделей ранее, на седьмой месяц после того, как пациент бросил курить. Физикальное обследование выявило гипертоническую ретинопатию 2 степени (градация Кейта — Вагнера) и АД — 210/115 мм рт.ст. При лабораторном обследовании обнаружили метаболический алкалоз (рСО₂ — 53 мм рт.ст, бикарбонат — 34 ммоль/л и рН 7,42), гиперкалиурия (42,9 мEq/L) и гипокалиемию (2,6 мEq/L). ЭХО-КГ и ЭКГ показали концентрическую желудочковую гипертрофию, а рентгенография грудной клетки выявила увеличение левой сонной артерии.

Пациенту были назначены амлодипин, эналаприл и спиронолактон, благодаря чему через 1 неделю был восстановлен нормальный уровень АД. Проведенные в дальнейшем лабораторные тесты показали уменьшение уровня ренина плазмы. Выяснилось, что за 4 месяца до этого мужчина начал ежедневный прием глицирризы в суточной дозе 75–100 мг для того, чтобы бросить курить. Через 2 месяца пациент выздоровел, уровень гормонов и электролитов в крови нормализовался, уровень АД остается под контролем на фоне продолжения терапии амлодипином и эналаприлом.

Комментарий автора: *окончательный диагноз — гипертонический криз, индуцированный приемом натурального лакричника (*Glycyrrhiza glabra*) на фоне хронической артериальной гипертензии. Авторы считают, что это был пациент именно с первоначально не выявленной гипертонической болезнью, у которого последующее резкое повышение АД было связано с экзогенной субстанцией.*

Reactions 2008, 27, № 1221

Технический редактор *Е. В. Матусовская*

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-21648 от 22.08.2005

Подписано в печать 15.03.2009. Печать офсетная. Усл. печ. л. 2.

Формат 70x108 1/16. Бумага офс. № 1. Тираж 3000 экз.

**ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕБЛАГОПРИЯТНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ (НПР)
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА**

Сообщение: первичное повторное (дата первичного _____)

<p>ВРАЧ или другое лицо, сообщающее о НПР</p> <p>ФИО:</p> <p>Должность и место работы:</p> <p>Адрес учреждения:</p> <p>Телефон:</p> <p>Подпись: Дата:</p>	<p>ИНФОРМАЦИЯ О ПАЦИЕНТЕ</p> <p>Инициалы:</p> <p>Лечение: <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное</p> <p>№ амбулаторной карты или истории болезни</p> <p>_____</p> <p>Возраст: _____</p> <p>Пол: <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж</p> <p>Вес (кг): _____</p>
---	--

ЛЕКАРСТВЕННОЕ СРЕДСТВО (ЛС), предположительно вызвавшее НПР

Международное непатентованное название (МНН)					
Торговое название (ТН)					
Производитель, страна					
Номер серии	Путь введения	Суточная доза	Дата начала терапии	Дата обнаружения НПР	Показание
			/ /	/ /	

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному решению)

Укажите «НЕТ», если других лекарств пациент не принимал

МНН	ТН	Путь введения	Дата начала терапии	Дата прекращения терапии	Показание
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	
			/ /	/ /	

НПР, предположительно связанные с приемом лекарственного средства	
Диагноз и/или симптомы:	Дата начала НПР: _____ / _____ / _____ Дата разрешения: _____ / _____ / _____
Предпринятые меры: <input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Снижение дозы подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Лекарственная терапия	
<input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Отмена сопутствующего лечения <input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)	
Дополнительная лекарственная терапия (если понадобилась)	1. 2. 3.
Исход: <input type="checkbox"/> выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> угроза жизни <input type="checkbox"/> состояние без динамики <input type="checkbox"/> смерть	
<input type="checkbox"/> госпитализация или ее продление <input type="checkbox"/> инвалидность <input type="checkbox"/> рождение ребенка с врожденной аномалией <input type="checkbox"/> не известно	
Значимая дополнительная информация, включая анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации. Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.	

ПРИМЕЧАНИЕ. Нужный ответ подчеркнуть. Карту следует направить в соответствующий региональный центр или ФЦ МБЛС Адрес: Москва, 127051, Петровский бульвар, д. 8. Тел. (495) 8 495 2346104 * 3086, факс: 8 499 190 34 61, e-mail: ADR@regmed.ru