

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ФГБУ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

Главный редактор
А. В. Астахова

Редакционный совет:

В. К. Лепахин
(председатель)
А. А. Баранов
И. И. Дедов
Л. Б. Лазебник
Ю. С. Макляков
А. И. Мартынов
В. А. Меркулов
А. Н. Миронов
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)

Адрес редакции:
123182, Москва,
Щукинская ул., 6
Тел. 8-495-234-61-04 (доб. 3091)
Факс: 8-499-190-49-53

© ФГБУ Научный Центр
экспертизы средств
медицинского применения
Минздравсоцразвития РФ

Свидетельство
о регистрации
ПИ №ФС77-21648
от 22.08.2005

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ И ФАРМАКОНАДЗОР

№ 2

2011

СОДЕРЖАНИЕ

■ ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- Коррекция гепатотоксического действия
противоопухолевой химиотерапии.
*проф. Т. Е. Полунина МГМСУ, кафедра пропедевтики
внутренних болезней и гастроэнтерологии.3*
- Анализ назначений лекарственных средств с нарушением
предписаний инструкции (off-label) в Российской
федерации на основе базы данных АИС «Росздравнадзор».
*Астахова А. В., Переверзев А. П., Лепахин В. К.
Центр экспертизы безопасности лекарственных
средств ФГБУ НЦЭСМП Минздравсоцразвития РФ;
Кафедра общей и клинической фармакологии Российского
университета дружбы народов 8*
- Золедроновая кислота: развитие серьезных НПР
и рекомендации по уменьшению рисков. *Серикова М.
А., Астахова А. В., Казаков А. С. Центр экспертизы
безопасности лекарственных средств ФГБУ НЦЭСМП
Минздравсоцразвития России14*

■ АДМИНИСТРАТИВНЫЕ РЕШЕНИЯ

- Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона: *риск развития
сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. 19*
- Антипсихотические лекарственные средства: *риск
развития экстрапирамидных расстройств
и симптомов отмены у новорожденных19*
- Амфотерицин В для парентерального введения: *риск развития
фатальной передозировки в результате ошибочного
введения разных лекарственных форм препарата 19*
- Бета-адреномиметики длительного действия: *новые
рекомендации по применению22*
- Безрецептурные кодеин-содержащие ЛС в жидких
лекарственных формах: *ограничение применения22*
- Валцит (Валганцикловир): *риск передозировки у детей.22*
- Вориконазол (Вифенд): *риск возникновения
новообразований кожи22*
- Даптомицин: *риск развития эозинофильной пневмонии23*

Лефлуномид: <i>риск развития периферической нейропатии</i>	23
«Мирена» — внутриматочная терапевтическая система: <i>риск перфорации матки</i>	24
Прегабалин: <i>суицидальные мысли и попытки суицида</i>	24
Росиглитазон: <i>приостановка продаж на фармацевтических рынках ЕС и ограничение его использования на территории США и Канады</i>	27
Статины: <i>риск развития интерстициальной болезни легких</i>	28
Топирамат: <i>риск развития метаболического ацидоза</i>	29

■ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Вторичная, индуцированная фуросемидом, подагра у женщин. <i>Муравьев Ю. В. Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва</i>	30
Случай лекарственного гепатита, предположительно вызванного применением экстракта травы золототысячника, корней любистока лекарственного, листьев розмарина. <i>Сычев Д. А., Семенов А. В., Полякова И. Кафедра клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова, Институт клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП Минздравсоцразвития РФ</i>	34
Фоллитропин альфа: <i>развитие синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ)</i>	36

■ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЦЭБЛС) И РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ (РЦ)

Анализ сообщений о побочных реакциях, поступивших в базу данных АИС «Росздравнадзор», связанных с применением вакцин. <i>Снегирева И. И. Центр экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ НЦЭСМП Минздравсоцразвития РФ</i>	37
Административные решения, принятые в ряде стран, связанные с безопасностью лекарственных средств за период 01.01.2011-28.02.2011	43
Итоги работы РЦ мониторинга безопасности лекарств г. Москвы за период 2009–2010 г.г. <i>Волкова М. Ю.</i>	50

■ БАД И КОМПОНЕНТЫ БАД

Средства альтернативной медицины: <i>риск развития серьезных НПР в результате взаимодействия с лекарственными средствами (ЛС)</i>	56
БАД для снижения веса: <i>возможные риски</i>	59
Энергетические напитки: <i>риск развития сердечно-сосудистых нарушений и эпилептических припадков</i>	61

В подготовке материалов журнала приняли участие:
 Переверзев А.П., Серикова М.А., Казаков А.С.

● ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

КОРРЕКЦИЯ ГЕПАТОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ХИМИОТЕРАПИИ

проф. Т. Е.Полунина

МГМСУ, кафедра пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии

Поражение печени, возникающее в результате приема медикаментов, является одной из самых животрепещущих проблем фармакотерапии. Среди гепатотоксичных препаратов находятся многие антибактериальные, противотуберкулезные, антипротозойные и противогрибковые средства, препараты натуральных и синтетических половых стероидов, парацетамол и многие другие. Средства противоопухолевой химиотерапии занимают лидирующие позиции по частоте и тяжести вызываемых ими гепатотоксических реакций. Так, Berkovitch M. с соавт. (2) сообщают о выраженной гепатотоксичности 6-меркаптопурина, используемого для лечения детей, страдающих острым лимфобластным лейкозом.

Hofmann M. A. и соавт. (5) отмечают, что лечение больных диссеминированной меланомой с использованием препаратов платины (цисплатин и карбоплатин) в высоких дозах приводит к возникновению тяжелых поражений печени (3–4 степень) в 2% случаев.

Диагностика лекарственных поражений печени вызывает множество трудностей, так как их клиническая картина может имитировать различные заболевания печени другой этиологии. Для точной установки диагноза необходимо иметь определенную настороженность и тщательно собирать анамнез (с уточнением всех принимаемых препаратов и биодобавок). Важно также уточнить какие лекарства принимались пациентом за последние несколько месяцев, так как действие некоторых антибиотиков (таких как амоксициллин и эритромицин) может быть отсрочено, а латентный период составлять до 6 недель. При возникновении подозрения на лекарственное происхождение патологии печени необходимо провести серологические тесты на вирусный гепатит, антинуклеарные антитела, антитела к гладким мышцам и антимитохондриальные антитела. В некоторых случаях проводится определение

уровня железа крови, церулоплазмينا и ферментов α_1 -антитрипсина. Для исключения заболеваний желчевыводящих путей проводится ультразвуковое исследование. Гипотензия, сепсис, ишемическая болезнь сердца и алкоголизм должны быть исключены или выявлены перед установкой окончательного диагноза. Также необходимо исключить наследственную недостаточность ферментной системы печени.

Увеличение уровня аминотрансфераз является при повреждении паренхимы печени различной этиологии таких как, вирусный гепатит, лекарственные препараты или их метаболиты, аутоиммунный гепатит, и некоторые инфильтративные нарушения, как гемохроматоз, дефицит α_1 -антитрипсина и жировое повреждение печени. Конечно, при некоторых заболеваниях могут быть также в некоторой степени повышены щелочная фосфатаза и ГГТП, но в случае отсутствия обструкции желчных путей или наличия значительного нарушения функционирования печени уровень билирубина остается нормальным. Наиболее частой причиной повышения АЛТ является токсичность лекарственных средств. Длительное использование препарата, повреждающего печень, часто приводит к повышению уровня АЛТ, но ее значения не превышают 300 Ед/л. Препаратами, наиболее часто вызывающими поражение печени, являются НПВП, антибиотики, статины, противовирусные препараты, в особенности для лечения вируса иммунодефицита человека, а также цитостатики. При употреблении вышеуказанных препаратов необходимо постоянно контролировать уровень ферментов печени. В настоящее время все большее значение придается поражениям печени, вызванным приемом лекарственных трав, но гепатотоксичность многих из них требует дополнительных исследований (см. рис. 1).

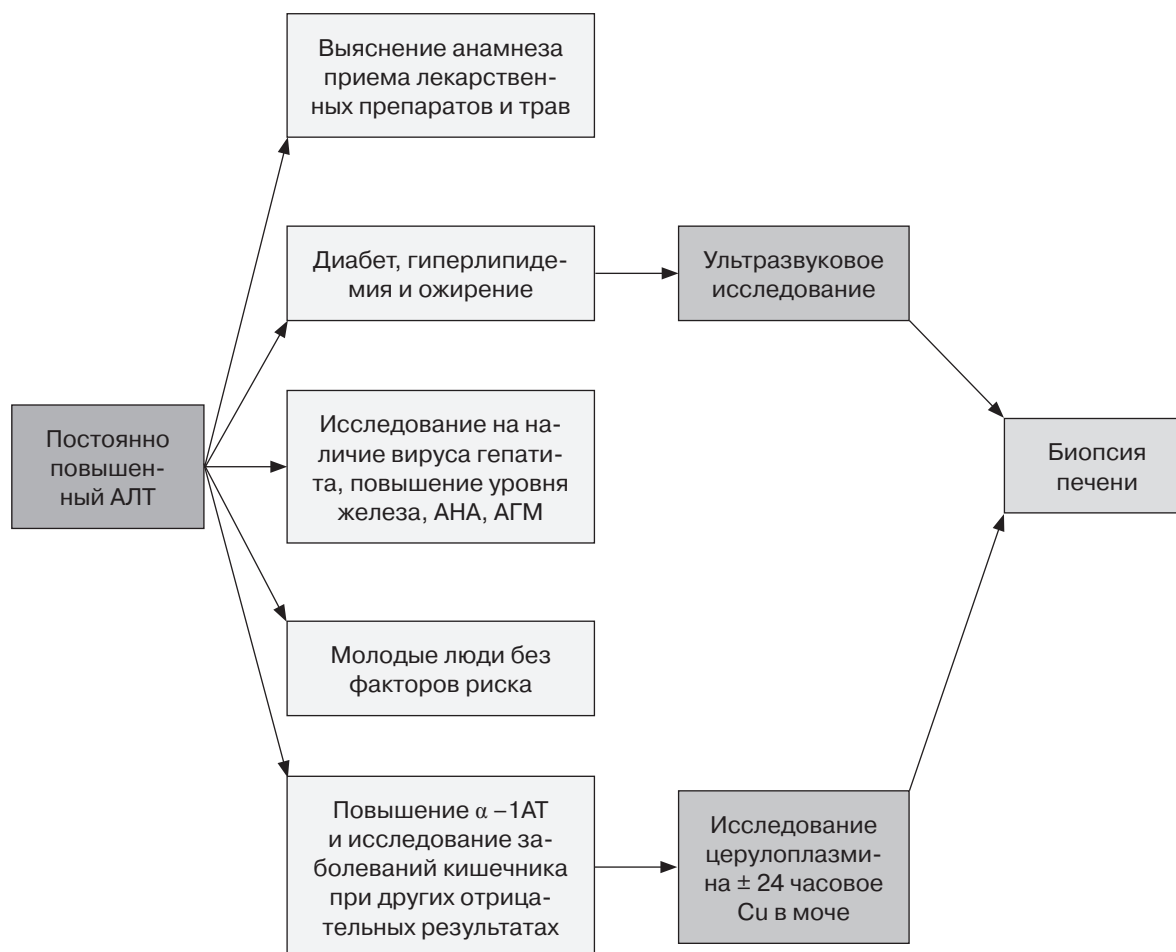


Рис. 1. Алгоритм выявления причин постоянного повышения АЛТ.
 АНА – антинуклеарные антитела, α – 1АТ – α – 1антитрипсин, Си – медь,
 АГМ – антитела к гладким мышцам

В зависимости от вида повреждения, продолжительности и интенсивности повреждающего воздействия выделяют многочисленные **морфологические варианты лекарственных поражений печени**. Для препаратов, используемых в химиотерапии опухолей, характерны следующие из них [10, 12]:

- фиброз (цитостатики);
- стеатогепатит (синтетические эстрогены);
- поражение сосудов печени:

расширение синусоидов в основном локализуется в I зоне (половые стероиды и азатиоприн);

пелиоз – морфологический вариант лекарственного поражения печени, характеризующийся образованием крупных полостей, заполненных кровью (синтетические эстрогены, андрогены, антиэстрогеновые препараты (тамоксифен), антигонадотропные препараты);

веноокклюзионная болезнь наиболее часто ассоциирована с приемом цитостатиков

(циклофосфана, производных мочевины) и характеризуется повреждением, в первую очередь, мелких печеночных вен III зоны ацинуса, которые особенно чувствительны к токсическим агентам;

- острый гепатит (андрогены (флутамид));
- канальцевый холестаз (андрогены, эстрогены);
- склерозирующий холангит (5-фторурацил, цисплатин).

Представляем описание случая острого лекарственного гепатита (ОЛГ), вызванного 6-меркаптопурином.

У больного С. 35 лет, диагностирован острый миелобластный лейкоз. Проведено 3 курса цитостатической терапии – СВАМР, VAMP и СОАР, включающие винкристин, метотрексат, 6-меркаптопурин, циклофосфан, цитозар, преднизолон. Течение заболевания осложнилось острым холестатическим гепатитом, лейкопенией, очаговой пневмонией, в связи с чем курс консолидации (эндоксан,

цитозар, 6-меркаптопурин) был проведен через месяц после перерыва в лечении, длительность его составила 15 дней. При этом сохранялась ремиссия острого лейкоза. Объективно отмечалась иктеричность склер и умеренная гепатомегалия. Биохимические показатели были следующие: уровень билирубина превышал норму в 4,5 раза, и активность аминотрансфераз и щелочной фосфатазы в 6 раз. После курса консолидации активность органоспецифических ферментов печени — глутаматдегидрогеназы (ГДГ) превысила нормальные показатели более чем в 4 раза. Вирусы гепатитов А, В, С, D, E и G, маркеры ТТV CMV, герпеса 1.2 типа (HSV) и антинуклеарные антитела в сыворотке крови не выявлены. Амбулаторно рекомендован прием 6-меркаптопурина, через 25 дней от начала лечения которым у больного появился кожный зуд по ночам и периодическое потемнение мочи. Через 46 дней после курса консолидации был назначен очередной курс лечения основного заболевания в стационаре. Гематологические показатели, в том числе и данные стеральной пункции, свидетельствовали о ремиссии острого лейкоза.

Продолжено лечение 6-меркаптопурином. Больной жаловался на кожный зуд, слабость. При осмотре отмечались желтушная окраска склер и кожных покровов, яркие «печеночные» ладони. Увеличенная печень с гладким, болезненным, плотноватым краем. Для уточнения характера желтухи проведено УЗИ желчного пузыря, при котором выявлены признаки калькулезного холецистита, на эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии (ЭРХПГ) определялись «дефекты» в общем желчном протоке и желчном пузыре. Диагностирована желчно-каменная болезнь, холедохолитиаз. От предложенной операции больной отказался. В дальнейшем продолжала нарастать желтуха, усилился кожный зуд. При этом уровень билирубина нарастал, превысив 26 норм, преимущественно за счет прямого — 15 норм. Активность щелочной фосфатазы превышала нормальные показатели в 3 раза, аминотрансфераз в 2. Учитывая нарастание желтухи, данные лабораторных и инструментальных исследований больному рекомендовано оперативное лечение по поводу желчно-каменной болезни с холедохолитиазом. При лапаротомии выявлено выраженное сращение между желчным пузырем и большим сальником. Желчный пузырь не увеличен, мягкий, конкрементов не содержал.

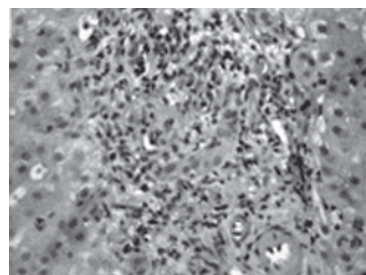


Рис. 2. Медикаментозный холестаз, внутриклеточное накопление пигмента. Окраска гематоксилин-эозином, увеличение 320

Для уточнения диагноза выполнена пункция желчного пузыря и биопсия печени. На холангиограмме теней подозрительных на конкременты не обнаружено, контрастное вещество свободно поступало в двенадцатиперстную кишку. Таким образом, данных в пользу механической желтухи не получено. При гистологическом исследовании ткани печени отмечались дистрофические изменения, внутриклеточное накопление пигмента, медикаментозный холестаз, проявляющийся тяжелым поражением портальных трактов с выраженной инфильтрацией лимфоцитами и эозинофилами (см. рис. 2). Высказано предположение о развитии лекарственного гепатита. Отменен 6-меркаптопурин. Назначен гептрал в дозе 1200 мг, обладающий холеретическим, холекинетическим, антиапоптотическим, антихолестатическим и цитопротективным эффектами. Через 14 дней уменьшилось желтушное окрашивание склер и кожных покровов, исчез кожный зуд. Уровень билирубина снизился до 3 норм, нормализовался показатель тимолвероналовой пробы и снизилась активность ферментов: глутаматдегидрогеназы, гамма-глутамилтранспептидазы, аминотрансфераз.

Заключение

У наблюдаемого больного на фоне лечения острого миелобластного лейкоза развился ОЛГ. При цитостатической терапии, которая обуславливает продолжительную нагрузку на печень, необходимо изучение в динамике функционального состояния печени в течение всего периода лечения, учитывая гепатотоксическое действие 6-меркаптопурина. При установлении диагноза ОЛГ, 6-меркаптопурин должен быть временно отменен и рекомендовано применение адеметеонина-гептрала в дозе 800мг до нормализации печеночных

проб печени. Для коррекции лекарственных поражений рекомендовано использовать адеметионин, который обладает антитоксическими и гепатопротективными свойствами. Лечебный эффект адеметионина заключается во внутриклеточной реакции синтеза глутатиона. А, как известно, глутатион предупреждает повреждения печени. При достаточном количестве глутатиона гепатоцит наименее подвержен токсическому действию метаболитов лекарственных препаратов, а при определенных условиях может происходить даже их детоксикация.

Синтез глутатиона при введении адеметионина в виде медикамента гептрала в суточной дозе 800 мг в течение 7–14 дней внутривенно, с переходом к приему в таблетированной форме по 400–800 мг (1–2-таблетки) 14 дней приводит к восстановлению функции печени и нормализации клинико-лабораторных признаков лекарственных повреждений.

Таким образом, в диагностике лекарственных гепатитов имеются значительные трудности, поэтому диагноз лекарственного гепатита устанавливается достаточно редко. Вследствие этого статистика лекарственных гепатитов изучена недостаточно. Отсутствует единая классификация лекарственных гепатитов. Практически выявление медикаментозных поражений печени осуществляется на стадии развернутой

клинической картины, сопровождающейся желтухой, гепатомегалией. Отсюда возникает настоятельная необходимость разработки алгоритма дифференциальной диагностики лекарственных гепатитов, для своевременной профилактики тяжелых гепатитов и циррозов печени. Точное знание свойств каждого лекарства и условий, благоприятствующих проявлению их нежелательных эффектов, является наиболее верным путем оптимального использования медикаментов.

Резюме

В диагностике лекарственных гепатитов имеются значительные трудности, поэтому диагноз лекарственного гепатита устанавливается достаточно редко. Вследствие этого статистика лекарственных гепатитов изучена недостаточно. Отсутствует единая классификация лекарственных гепатитов. Диагностика медикаментозных поражений печени осуществляется на стадии, проявляющейся желтухой, гепатомегалией.

Отсюда возникает настоятельная необходимость выявления лекарственных препаратов, обладающих гепатотоксическим эффектом, описания клинических вариантов течения лекарственных поражений печени, усовершенствования алгоритма дифференциальной диагностики лекарственных гепатитов.

Источники информации

1. Ballet F. Hepatotoxicity in drug development: detection, significance and solutions. *J Hepatol* 1997;26 Suppl 2:26–36.
2. Berkovitch M, Matsui D, Zipursky A, Blanchette VS, Verjee Z, Giesbrecht E, Saunders EF, Evans WE, Koren G. Hepatotoxicity of 6-mercaptopurine in childhood acute lymphocytic leukemia: pharmacokinetic characteristics. *Med Pediatr Oncol*. 1996 Feb;26(2):85–9
3. Danan G, Benichou C. Causality assessment of adverse reactions to drugs—I. A novel method based on the conclusions of international consensus meetings: application to drug-induced liver injuries. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1323–30.
4. Degott C, Feldmann G, Larrey D, et al. Drug-induced prolonged cholestasis in adults: a histological semiquantitative study demonstrating progressive ductopenia. *Hepatology* 1992;17:244–51.
5. Hofmann MA, Gabriel V, Milling A, Kiecker F, Sterry W, Trefzer U. High-dose platinum combination therapy in pretreated patients with disseminated melanoma. *Chemotherapy*. 2007;53(6):422–8. Epub 2007 Oct 19.
6. Farrell G. Liver disease caused by drugs, anesthetics, and toxins. In: Feldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, editors. *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, and management*. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2002.
7. Kaplowitz N. Drug-induced liver disorders: implications for drug development and regulation. *Drug Saf* 2001;24:483–90.
8. Kaplowitz N, Aw TY, Simon FR, Stolz A. Drug-induced hepatotoxicity. *Ann Intern Med* 1986;104:826–39.

9. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991;303:1026–9.
10. Liu ZX, Kaplowitz N. Immune-mediated drug-induced liver disease. *Clin Liver Dis* 2002;6:755–74.
11. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A seven year experience of severe acetaminophen-induced hepatotoxicity (1987–1993). *Gastroenterology* 1995;109:1907–16.
12. O'Grady J. Paracetamol-induced acute liver failure: prevention and management. *J Hepatol* 1997;26 Suppl 1:41–6.
13. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947–54.
14. Schiødt FV, Rohling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban county hospital. *N Engl J Med* 1997; 337:1112–7.
15. Seeff LB, Cuccherini BA, Zimmerman HJ, et al. Acetaminophen hepatotoxicity in alcoholics: a therapeutic misadventure. *Ann Intern Med* 1986;104:399–404.
16. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. *N Engl J Med* 1988;319:1557–62.
17. Stieger B, Fattinger K, Madon J, et al. Drug – and estrogen-induced cholestasis through inhibition of the hepatocellular bile salt export pump (BSEP) of rat liver. *Gastroenterology* 2000;118:422–30.

АНАЛИЗ НАЗНАЧЕНИЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ С НАРУШЕНИЕМ ПРЕДПИСАНИЙ ИНСТРУКЦИИ (OFF-LABEL) В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ НА ОСНОВЕ БАЗЫ ДАННЫХ АИС «РОСЗДРАВНАДЗОР»

Астахова А. В., Переверзев А. П., Лепяхин В. К.
Центр экспертизы безопасности лекарственных средств
ФГБУ НЦЭСМП Минздравсоцразвития РФ;

Кафедра общей и клинической фармакологии Российского университета дружбы народов

Вступление

Согласно законодательным требованиям разрешение на широкое применение лекарственных средств (ЛС) в медицинской практике дается на основании достоверных данных, полученных при доклинических и клинических исследованиях, подтверждающих их эффективность и безопасность, а также доказательств того, что польза от их использования превышает риски.

Утвержденный в 2010 году Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» определил требования к доклиническим и клиническим испытаниям ЛС, во время которых устанавливаются оптимальный режим дозирования ЛС, показания и противопоказания, особенности применения, фармакокинетики и фармакодинамики, лекарственные взаимодействия. На основании полученных данных готовятся инструкции, рекомендуемые безопасное применение ЛС.

Однако в реальной медицинской практике лекарственные препараты нередко назначаются с нарушениями предписаний инструкции (off-label).

Нарушения предписаний инструкций могут касаться дозировок ЛС, показаний и противопоказаний к их назначению, совместного их применения с другими ЛС, возраста больных. Наиболее частыми являются нарушения, касающиеся показаний к применению лекарственного средства.

Согласно ст. 43 Основ законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан применение лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкций разрешается в отдельных случаях только в отношении тех лекарственных средств, показания к применению которых проходят процедуру официальной регистрации (в рамках регистрации нового лекарственного препарата на территории Российской Федерации или внесения изменений в инструкцию на ранее зарегистрированный лекарственный препарат) и только

после получения добровольного письменного согласия пациента.

При этом согласно законодательству Министерства здравоохранения и социального развития РФ (Минздравсоцразвития РФ) может отклонить регистрацию по новому показанию и в этом случае применять ЛС по этому показанию **не разрешается**.

Применение лекарственного средства по off-label показаниям у детей, согласно статье 43 Основ, допускается только в случае, если его использование по данному показанию находится на регистрации в Минздравсоцразвития РФ, а патология, при которой планируется применение конкретного ЛС по незарегистрированному показанию, представляет непосредственную угрозу жизни ребенка. На проведение этого вмешательства требуется письменное согласие законных представителей ребенка.

Следует отметить также то, что закон запрещает врачам пропагандировать использование ЛС по показаниям, эффективность и безопасность которых не доказана в доклинических и клинических испытаниях (23).

По данным ряда исследований (22,14,24) наиболее часто с нарушениями предписаний инструкций назначаются препараты у следующих групп пациентов:

- Дети,
- Беременные женщины,
- Пациенты, страдающие редкими (орфанными) заболеваниями,
- Онкологические больные,
- Пациенты, страдающие патологией, для которой эффективная медикаментозная терапия еще не разработана.

Это связано с тем, что клинические исследования у данных групп больных не проводились в связи с этическими проблемами.

По мнению специалистов, занимающихся вопросами назначений ЛС с нарушением предписаний инструкции в педиатрии, «нам до сих пор не хватает научных знаний, касающихся вопро-

сов безопасности и эффективности большинства препаратов, применяемых у детей...» (15).

В педиатрической практике, по данным некоторых исследований, 36–67% пациентов, находящихся на стационарном лечении, получают лекарственные препараты неразрешенные к применению (18,3,9) у детей. В отделении интенсивной терапии, а также у детей с комплексной патологией число off-label назначений может увеличиваться до 90% (3,17,4).

Среди беременных женщин, по данным исследования, проведенного в Великобритании (8), 58% ЛС, использованных с нарушениями предписаний инструкции могли нанести вред или были вовсе противопоказаны при беременности.

В онкологии в 50% случаев назначались наиболее широко 5 препаратов с нарушением предписаний инструкции (6). По другим сведениям масштаб данной проблемы еще выше.

Доктор Рэдди (14) в своей работе, используя данные Национального терапевтического индекса заболеваний, показал, что в 73% случаев (из числа случаев с применением ЛС с нарушениями предписаний инструкции) эффективность ЛС не была клинически подтверждена. (12, 14).

Очевидно, что такой «либеральный» подход к off-label назначению лекарственных препаратов чреват развитием неучтенных негативных и серьезных осложнений в результате их применения.

С другой стороны, очевидным является и тот факт, что в реальной клинической практике зачастую возникают клинические ситуации, требующие неординарного подхода. Например, применение в педиатрии ЛС по жизненным показаниям, эффективность и безопасность которых установлена на взрослых.

В связи с этим в настоящее время решению этой проблемы и особенно обеспечению контроля применения ЛС, назначаемых с нарушениями рекомендаций инструкций, стали уделять все больше внимания во многих странах ЕС и ВОЗ.

На конференциях, посвященных этой теме, постоянно обращается внимание на необходимость мониторинга использования ЛС, назначенных «вне показаний», и регистрации нежелательных побочных реакций на такие ЛС. Кроме того, разрабатываются рекомендации по соблюдению ряда требований к написанию статей, в которых представлены клинические случаи с использованием ЛС с нарушениями предписаний инструкций (20).

Применение лекарственных средств с нарушением предписаний инструкций может быть причиной развития многих серьезных, жизнеугрожающих, не учтенных неблагоприятных побочных реакций (НПР).

Примером может служить история с препаратом Бромфенак. Нестероидное противовоспалительное средство Бромфенак был показан для кратковременной (менее десяти дней) терапии острого болевого синдрома. Многие специалисты практического здравоохранения стали назначать препарат длительным курсом. Оказалось, что такое использование Бромфенака ассоциировалось с развитием опасного осложнения — печеночной недостаточности, после чего препарат был отозван с рынка менее, чем через год после его регистрации. (7).

Снижающее аппетит средство — Фенфлурамин, первоначально предназначалось для кратковременного применения. Однако впоследствии его стали назначать длительным курсом совместно с Фентермином. Off-label комбинация данных ЛС, названная Фен-фен, приводила к развитию тяжелейшего поражения клапанного аппарата сердца. В результате в ряде стран Фенфлурамин был изъят с фармрынков (7,16).

До настоящего времени специальных системных исследований с целью изучения частоты назначений ЛС с нарушением предписаний инструкций и их безопасности, по данным доступных нам источников, в России не проводилось.

В связи с этим представляло интерес выяснить масштаб проблемы лекарственных осложнений при Off-label назначениях ЛС на территории нашей страны.

С этой целью было инициировано настоящее исследование, в задачи которого входило проведение анализа базы данных АИС «Росздравнадзор» за три года (2009–2011)

В данной статье приводятся результаты анализа сообщений о НПР при назначении ЛС с нарушениями предписаний инструкции за 1 квартал 2009 года.

Результаты

Всего за указанный временной интервал было проанализировано 861 сообщение, поступившее в базу данных о НПР АИС Росздравнадзора. Лекарственные средства были распределены по фармакологическим группам, а полученные данные систематизированы и представлены в табл. 1.

Таблица 1

Распределение лекарственных средств, назначенных с нарушением предписаний инструкции, по фармакологическим группам

Группа ЛС	Число сообщений
Противоопухолевые средства	33
Средства для химиотерапии инфекционных и паразитарных заболеваний	29
Средства, влияющие на нервную систему	29
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	15
Средства, влияющие на пищеварительную систему	10
НПВС	7
Средства, влияющие на эндокринную систему	5
Средства для лечения заболеваний опорно-двигательного аппарата	5
Средства, влияющие на дыхательную систему	5
Метаболические средства	5
Витамины	4
Средства, влияющие на кроветворение и агрегатное состояние крови	4
Вакцины + Бактерины	3
Средства для лечения заболеваний органов чувств	2
Итого:	155

Как видно из таблицы, было выявлено 155 сообщений о НПР, возникших в результате использования лекарственных средств с нарушением предписаний инструкции, что составляет 18% от общего числа сообщений за указанный период времени.

Наибольшее число случаев применения препаратов с нарушениями рекомендаций инструкций наблюдалось в группе противоопухолевых средств (33 сообщения, 21%), нейро- и психотропных препаратов (29 сообщений, 19%), средств для химиотерапии инфекционных и паразитарных заболеваний (29 сообщений, 19%).

Кроме того, в ряде сообщений говорилось о применении сразу нескольких препаратов, которые назначались с нарушением предписаний инструкций (в их числе были и препараты сопутствующей терапии). В сообщениях довольно часто приводились сведения о развитии целого ряда НПР, поэтому число сообщений о НПР и число выявленных НПР не совпадают.

Общее число НПР с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи «НПР—ЛС», которую определяли по шкале Наранжо, составило 177, из которых 63 (35,6%) отнесены к категории **серьезных**.

Ввиду того, что наибольший процент (21%, 33 сообщения) назначений ЛС с нарушением предписаний инструкции по данным настоя-

щего анализа приходился на противоопухолевые средства, в числе которых имелись и ЛС сопутствующей терапии, сообщения о НПР на данную группу медикаментов были подвергнуты более детальному рассмотрению.

В таблице 2 приведен перечень противоопухолевых препаратов и число случаев их назначения с нарушением предписаний инструкции.

Наиболее часто по данным нашего исследования с нарушением предписаний инструкции назначались препараты Трипторелин (22 случая или 59,5%) и Бевацизумаб (7 случаев или 19%).

В 100% случаев Трипторелин назначался с нарушением дозирования и длительности терапии. Бевацизумаб в 6 из 7 случаев назначался по незарегистрированному показанию, а в 1 — с нарушением режима дозирования.

- В общей сложности нарушения предписаний инструкции касались режима дозирования или кратности введения лекарственных средств (25 случаев или 67%).
- Применение ЛС по незарегистрированному показанию отмечены в 12 случаях (32,4%).

Общее число НПР с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи, развившихся при off-label применении лекарственных средств, применяемых в онкологии, составило 47 (табл. 3).

Таблица 2

Перечень ЛС и число случаев их назначения с нарушением предписаний инструкции

Международное непатентованное название (МНН)	Число случаев назначений препаратов off-label
Трипторелин	22 (59,5%)
Бевацизумаб	7 (19%)
Цисплатин	4 (10,8%)
Капецитабин	2 (5,4%)
Топотекан	1 (2,7%)
Трастузумаб	1 (2,7%)
Итого:	37

Таблица 3

НПР с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи, развившихся при off-label применении противоопухолевых ЛС

Лекарственное средство	НПР	Число НПР
Трипторелин	Приливы	15
	Эмоциональная лабильность	4
	Жар, индуцированный приемом ЛС	4
	Снижение либидо	2
	Сухость вульво-вагинальной области	2
	Выделения из влагалища	2
	Сердцебиение	2
	Потливость повышенная	2
	Увеличение веса	1
	Депрессия	1
	Расстройство сна	1
	Диспареуния	1
Итого:	37	
Трастузумаб	*Артериальная гипертензия (гипертонический криз на фоне которого произошло развитие субдурального кровоизлияния с благоприятным исходом)	1
Топотекан	*Нейтропения	1
Бевацизумаб	Анемия	1
	*Тромбоцитопения	1
	*Язва желудка, *Кровотечение язвенное	2
	Итого:	4
Капецитабин	*Ретинопатия, *Оптический неврит	2
	*Диарея, *Анемия	2
	Итого:	4
	В общей сложности:	47
* — серьезные НПР		

Все НПР, о которых говорилось в сообщениях, отнесены к типу А (обусловленные фармакологическими свойствами и токсичностью самого лекарственного средства или его метаболитов).

На долю серьезных НПР, развившихся на фоне проводимой противоопухолевой терапии, приходилось 9 случаев (19,15%; в таб. 3 помечены звездочкой).

В одном случае отмечен летальный исход, связанный с применением препарата Бевацизумаб у пациентки 51 года, лечившейся по поводу метастатического рака молочной железы. На фоне применения Бевацизумаба с нарушением режима дозирования и кратности введения препарата у женщины развилась язва желудка, впоследствии осложнившаяся кровотечением.

Заключение

Данные по фармакоэпидемиологии off-label назначений, полученные в результате анализа базы данных АИС «Росздравнадзор», во многом сходны с данными некоторых исследований, представленными в зарубежных источниках информации (14).

По данным нашего анализа в 18% случаев назначение противоопухолевых препаратов проводилось с нарушениями предписаний инструкций.

В большинстве случаев (67,6%) нарушения касались режима дозирования, кратности введения препаратов, а также длительности терапии.

На долю применения ЛС по незарегистрированным показаниям приходилось 32,4% слу-

чаев. При этом в данном исследовании были выявлены нарушения, касающиеся противоопухолевых ЛС сопутствующей терапии.

По всей видимости, off-label назначения препаратов могут быть связаны:

- с эмпирическим поиском ЛС, эффективных в лечении ряда заболеваний и подходов к их терапии;
- с недостаточной информированностью в вопросах лекарственной терапии некоторых специалистов;
- с использованием недостоверных источников информации;
- с деятельностью фармацевтических компаний и медицинских представителей, которая зачастую направлена на расширение числа показаний к назначению ЛС и объемов их продаж (21, 22).

На сегодняшний день проблема off-label назначений ЛС и контроля негативных последствий их применения является крайне актуальной и до конца не решенной, требующей дальнейшего детального изучения данного вопроса.

Данная работа продолжается, и результаты ее будут представлены в последующих статьях.

Источники информации

1. АИС «Росздравнадзор»
2. Chalumeau M, Treluyer JM, Salanave B, et al. Off label and unlicensed drug use among French office based paediatricians. Arch Dis Child. 2000;83:502–505.
3. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. European Network for Drug Investigations in Children. Br Med J. 2000;320:79–82.
4. Conroy S, McIntyre J, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in neonates. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 1999;80:F142–F144.; discussion F144–F145.
5. Drasner K. Anesthetic effects on the developing nervous system: if you aren't concerned, you haven't been paying attention. Anesthesiology. 2010 Jul;113(1):10–2.
6. Eastman P. Reimbursement policies discourage off-label drug use. Oncology times 2005;27:8, 10.
7. General Accounting Office (2001) Drug safety: Most drugs withdrawn in recent years had greater health risks for women. GAO-01-286R. Available: <http://www.gao.gov/new.items/d01286r.pdf>. Accessed 23 September 2008.
8. Herring C, McManus A, Weeks A. Off-label prescribing during pregnancy in the UK: an analysis of 18,000 prescriptions in Liverpool Women's Hospital. Int J Pharm Pract. 2010 Aug;18(4):226–9.
9. Jong GW, Vulto AG, de Hoog M, Schimmel KJ, Tibboel D, van Den Anker JNA. Survey of the Use of Off-Label and Unlicensed Drugs in a Dutch Childrens Hospital. Pediatrics. 2001;108:1089–1093.
10. Kocs D, Fendrick AM. Effect of off-label use of oncology drugs on pharmaceutical costs: the Rituximab experience. Am J Manag Care. 2003;9:393–400. [PMID: 12744301]
11. McIntyre J, Conroy S, Avery A, Corns H, Choonara I. Unlicensed and off label prescribing of drugs in general practice. Arch Dis Child. 2000;83:498–501.
12. Muriel R. Gillick, MD. Controlling off-label Medication Use. Ann Intern Med. 2009; 150:244–247.

13. R. Nayar, H. Sahajanand. Does anesthetic induction for Cesarean section with a combination of ketamine with thiopentone or ketamine alone? A prospective randomized study. *Minerva anesthesiol* 2009;75:185–90
14. Radley DC, Finkelstein SN, Safford RS. Off-label prescribing among office-based physicians. *Arch Intern Med*. 2006;166:1021–6 [PMID: 16682577]
15. Rebecca Dresser, Joel Frader. Off-label prescribing: a call for heightened professional and government oversight
16. Stafford RS, Radley DC (2003) National trends in antiobesity medication use. *Arch Intern Med* 163: 1046–1050.
17. Turner S, Gill A, Nunn T, Hewitt B, Choonara I. Use of 'off-label' and unlicensed drugs in paediatric intensive care unit. *Lancet*. 1996;347:549–550.
18. Turner S, Longworth A, Nunn AJ, Choonara I. Unlicensed and off label drug use in paediatric wards: prospective study. *Br Med J*. 1998;316:343–345.
19. Wilton L, Pearce G, Mann R. The use of newly marketed drugs in children and adolescents prescribed in general practice. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1999;8:S37–S45.
20. БЛФ № 1, 2010
21. Frederic R et al., Contradictory actions on Off-label use of prescription Drugs? The FDA and CMS Versus the U.S. Justice Department, *JMCP*, March Vol.15 №. 2
22. Adriane Fugh-Berman, Douglas Melnick, Off-label promotion, On-target sales, *Plos medicine* October 2008, volume 5, issue 10, e210.
23. Ниязов Р.Р. Эксперт I категории управления экспертизы ЛС №.2 центра экспертизы и контроля ГЛС ФГБУ "НЦ ЭСМП" Минздравсоцразвития РФ. Соискатель кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Казанской ГМА Доступно по адресу: http://healthconomics.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=10960:-off-label&catid=1:latest-news&Itemid=107
24. Gijzen R, Jochemsen H, van Dijk L, Caspers P. Frequency of ill-founded off-label prescribing in Dutch general practice, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009 Jan;18(1):84–91.

ЗОЛЕДРОНОВАЯ КИСЛОТА: РАЗВИТИЕ СЕРЬЕЗНЫХ НПР И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО УМЕНЬШЕНИЮ РИСКОВ

Серикова М. А., Астахова А. В., Казаков А. С.
Центр экспертизы безопасности лекарственных средств
ФГБУ НЦЭСМП Минздравсоцразвития России

Остеопороз является одним из самых распространенных в мире заболеваний, занимая четвертое место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета. Остеопорозом страдает более 200 миллионов людей во всем мире, причем у 2,5 миллионов он сопровождается переломами костей. Прогноз роста числа остеопорозных переломов весьма тревожен — по подсчетам Всемирной организации здравоохранения к середине XXI века число травм в среднем увеличится в 6 раз [4].

В настоящее время для лечения остеопороза широко используются препараты из группы бисфосфонатов: золедроновая, алендроновая, ибандроновая, клодроновая, памидроновая, ризедроновая, тилудроновая и этидроновая кислоты. Эти препараты являются мощными ингибиторами костной резорбции, эффективность которых в снижении частоты костных осложнений, патологических переломов и болей у пациентов с первичным и вторичным остеопорозом, доказана в многочисленных исследованиях и хорошо известна. Применение бисфосфонатов снижает относительный риск переломов от 30 до 60% в зависимости от типа и стадии остеопороза и конкретного препарата [3].

Золедроновая кислота относится к высокоэффективным бисфосфонатам, избирательно действующим на кость. Препарат подавляет резорбцию костной ткани, воздействуя на остеокласты. Помимо ингибирующего действия на резорбцию кости, золедроновая кислота обладает противоопухолевыми свойствами, обеспечивающими эффективность препарата при костных метастазах, приводя к снижению роста опухолевых клеток, снижая клиническую выраженность болевого синдрома.

В последние годы стала появляться информация о развитии серьезных неблагоприятных побочных реакций (НПР) на фоне применения препаратов из группы бисфосфонатов, особенно у тех пациентов, которые находятся на длительном лечении (более 3 лет) или принимают их парэнтерально.

Препараты из этой группы могут вызывать целый ряд НПР, в том числе и серьезных, например, некроз верхней и нижней челюстей.

Опыт применения золедроновой кислоты в Великобритании показал, что длительный пероральный прием (более 5 лет) может привести к развитию рака пищевода. В связи с этим, с целью минимизации рисков развития такого серьезного осложнения, в Великобритании были разработаны специальные рекомендации по применению бисфосфонатов в форме таблеток [1; 6]. С применением бисфосфонатов связывают риск развития переломов [3]. Поэтому, во многих странах (США, Канада, Россия) контрольно-разрешительные органы здравоохранения рекомендуют врачам уделять особое внимание жалобам пациентов на появление болезненности в области тазобедренного сустава. Это связано с тем, что подобный симптом может свидетельствовать о развитии патологического перелома бедренной кости, в том числе подвертельного и диафизального.

К числу серьезных осложнений относятся также психические расстройства. Например, в Нидерландах к началу 2011 года было зарегистрировано 14 сообщений о развитии депрессивных расстройств, ассоциированных с использованием бисфосфонатов [11]. Подобные НПР также зарегистрированы в базах данных ВОЗ и США. В спектре серьезных НПР, вызываемых бисфосфонатами, например, золедроновой кислотой при ее внутривенном введении, значатся нефротоксические поражения в виде острой почечной недостаточности, которые наиболее часто возникают у пациентов, имеющих в анамнезе нарушение функции почек или другие факторы риска.

К факторам риска нарушения функции почек относятся пожилой возраст, дегидратация, предшествующая почечная недостаточность, многократное введение золедроновой кислоты, применение нефротоксичных лекарственных средств и слишком быстрое введение препаратов.

Международный опыт применения золедроновой кислоты подтверждает вероятность возникновения поражений почек в результате ее использования. Так, в базе данных ВОЗ (Vigibase) зарегистрировано 972 сообщения о НПР со стороны мочевой системы на фоне применения золедроновой кислоты (табл. 1).

Таблица 1

**НПР на препараты золиндроновой кислоты со стороны мочевой системы
по данным базы ВОЗ (Vigibase)**

	<i>Аккласта (МНН – золендроновая кислота)</i>	<i>Зомета (МНН – золендроновая кислота)</i>
Острая почечная недостаточность	7	168
Почечная недостаточность	5	154
Азотемия		143
Ухудшение функции почек	5	68
Хроническая почечная недостаточность	1	33
Нарушение функции почек	1	21
Поллакиурия	1	19
Гематурия	3	19
Протеинурия	1	18
Тубулярный почечный некроз		18
Гидронефроз		16
Дизурия	3	15
Тубулоинтерстициальный нефрит		15
Олигурия		15
Киста почки		15
Нефролитиаз	1	14
Анурия		14
Задержка мочи	4	13
Недержание мочи	1	8
Нефросклероз		8
Токсическая нефропатия		7
Боли в области почек	8	6
Нефротический синдром		6
Гломерулосклероз		6
Нарушение функции почечных канальцев		6
Никтурия		6
Фиброз почек		5
Обструкция мочеточника		5
Нарушение функции мочевого пузыря	1	4
Почечная атрофия		4
Недержание	1	3
Геморрагический цистит		3
Нефрит		3
Атрофия канальцев почек		3
Обструкция мочеиспускательного канала		3
Хроматурия	3	2
Полиурия	1	2
Расстройство мочеиспускания		2
Императивные позывы на мочеиспускание		2
Интерстициальный цистит		2
Нарушение функции мочевыводящего тракта		2
Гломерулонефрит		2
Мембранозный гломерулонефрит		2
Гипертонус мочевого пузыря		2
Гломерулонефропатия		2
Нефропатия		2
Почечный тубулярный ацидоз		2
Малая почка		2
нарушение функции мочеиспускательного канала		2
Изменение мочи		2

	<i>Аккласта (МНН – золендроновая кислота)</i>	<i>Зомета (МНН – золендроновая кислота)</i>
Мочекаменная болезнь		2
Воспаление чашечно-лоханочной системы почек	1	1
Дискомфорт в области мочевого пузыря		1
Спазм мочевого пузыря		1
Стрессовое недержание мочи		1
Неотложный позыв к мочеиспусканию		1
Расширение мочевого пузыря		1
Некроз мочевого пузыря		1
Пролапс мочевого пузыря		1
Обструкция мочевыводящего тракта		1
Нейрогенный мочевой пузырь		1
Приобретенный синдром Фанкони		1
Интракапиллярный гломерулосклероз		1
Амилоидоз почек		1
Почечное кровотечение		1
Расширение почек		1
Преренальная острая почечная недостаточность		1
Постренальная острая почечная недостаточность		1
Гипертензивная нефропатия		1
Почечная гипертензия		1
Обструктивная уропатия		1
Некроз почечных сосочков		1
Почечный васкулит		1
Расширение мочеточника		1
Глюкозурия		1
Изменение запаха мочи		1
Конкременты мочеточника		1
Почечная колика		1
Итого	49	923

В РФ препараты золендроновой кислоты зарегистрированы под торговыми наименованиями Аккласта, Зомета, Верокласт, Золерикс, Резокластин ФС, Резорба, Резоскан.

В базе данных АИС Росздравнадзор зарегистрировано 2 сообщения о развитии серьезных, клинически значимых НПР со стороны мочевой системы, сведения о которых более подробно представлены ниже:

1. У мужчины 60 лет после введения Акласты развился интерстициальный нефрит, клинически представленный отеками лица, ног и паховой области, олигоурией и повышением АД до 190/100 мм рт.ст. После приема 40 мг фуросемида состояние больного нормализовалось. До введения Акласты пациенту проводилась диагностическая экскреторная урография, на которой было установлено наличие кист в почках. В связи с этими данными можно предполагать, что развитие интерстициального нефрита было связано с препаратом, так как не были учте-

ны анамнестические данные и противопоказания к его назначению.

Степень достоверности причинно-следственной связи «НПР – лекарство» оценивалась в данном случае как «возможная».

2. У больной (точный возраст не указан) после внутривенного введения Акласты в дозе 5 мг с целью лечения постменопаузального остеопороза наблюдалось развитие лихорадки, боли в поясничной области и олигоурии с дальнейшим благоприятным исходом после отмены препарата. Достоверность причинно-следственной связи «НПР-лекарство» классифицировалась как «вероятная».

Кроме представленных выше серьезных, были описаны и другие клинически значимые НПР: боли в эпигастральной области при приеме препаратов внутрь в больших дозах (за счет эзофагита, обострения гастрита или язвенной болезни), запоры, диарея, метеоризм, дисфагия. При внутривенном введении этих

лекарственных средств возможно развитие гриппоподобного синдрома (лихорадка, озноб, боли в костях и мышцах). У части пациентов, получавших бисфосфонаты, отмечали асимптоматическую гипофосфатемию и гипокальциемию, различные дерматологические реакции (сыпь, эритема), а также головную боль, миалгии.

Риск развития серьезных НПР при использовании бисфосфонатов явился основанием для принятия в ряде стран (США, Канада, Великобритания, Новая Зеландия, Нидерланды) административных мер с целью снижения этого риска [2; 5; 6; 7; 8;9; 10]. Эти меры включали: внесение дополнений и предостережений в инструкции по применению препаратов этой группы, разработку соответствующих рекомендаций по обеспечению их безопасного применения.

Несмотря на то, что в действующих инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств на основе золедроновой кислоты, зарегистрированных на территории России, имеется информация о возможном ухудшении функции почек, Центр экспертизы безопасности лекарственных средств разработал рекомендации по обеспечению безопасного применения этих препаратов. Основные положения этих рекомендаций представлены ниже.

Рекомендации для медицинских работников, назначающих препараты золедроновой кислоты:

- Терапию золедроновой кислотой должны проводить квалифицированные врачи, имеющие опыт лечения данным ЛС;
- Тактика лечения конкретного пациента должна быть основана на индивидуальной оценке соотношения польза/риск.
- Перед началом терапии препаратами золедроновой кислоты, а также перед каждой последующей инфузией важно проводить тщательную оценку функции почек у пациента;
- Перед каждой инъекцией следует определять клиренс креатинина. Преходящее повышение концентрации креатинина в сыворотке крови наиболее выражено у пациентов с уже имеющимся нарушением функции почек;
- У пациентов, у которых нарушение функции почек появилось во время терапии золедроновой кислотой, можно возобновить

терапию препаратом только после того, как концентрация креатинина вернется к значениям, которые превышают исходный уровень не более, чем на 10%;

- В случае применения золедроновой кислоты пациентами, входящими в группу риска, необходим регулярный мониторинг концентрации креатинина в сыворотке крови;
- У пациентов с нелеченной гиперкальциемией необходим тщательный мониторинг функции почек, так как у таких больных, как правило, имеется нарушение функции почек;
- Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении золедроновой кислоты с лекарственными препаратами, влияющими на функцию почек;
- Перед введением золедроновой кислоты следует обеспечить адекватную гидратацию организма (в особенности у пожилых пациентов и у пациентов, получающих диуретические препараты);
- Продолжительность однократной инфузии золедроновой кислоты не должна быть менее 15 минут;
- Необходимо обеспечить регулярное наблюдение за пациентами, входящими в группу риска.

Рекомендации для специалистов, назначающих Акласту:

- Однократная доза для лечения костной болезни Педжета и остеопороза не должна превышать 5 мг при внутривенном введении 1 раз в год;
- Одновременно необходимо обеспечить адекватное поступление в организм большого кальция и витамина D;
- Не рекомендовано применение Акласты у пациентов с клиренсом креатинина < 30 мл/мин.

Рекомендации для специалистов, назначающих Зомету, Резокластин ФС, Верокласт, Золикс, Бластеру, Резорбу:

- Для пациентов с нормальной функцией почек однократная доза Зометы, Резокластин ФС, Верокласта, Золикса, Бластеры и Резорбы не должна превышать 4 мг. При наличии легкого или умеренного нарушения функции почек эту дозу следует уменьшить;
- Эти препараты не рекомендуется назначать при клиренсе креатинина <30мл/мин. Исключение составляют случаи гипер-

кальцемии, вызванной опухолевыми заболеваниями, когда польза от применения лекарственного средства превышает возможные риски.

У пациентов с легкими или умеренными нарушениями функции почек (значения клиренса креатинина 30–60 мл/мин) необходимо корректировать дозы, сведения о которых подробно представлены в инструкции по их применению.

- Если у пациентов во время лечения данными бисфосфонатами наблюдается ухудшение функции почек, применение препарата необходимо приостановить до тех пор, пока концентрация креатинина в плазме крови не достигнет значений, превышающих исходный уровень не более чем на 10%.
- Одновременно необходимо обеспечить адекватное поступление в организм больного кальция и витамина D.

Золедроновая кислота является действующим веществом следующих препаратов:

**Акласта
Зомета
Резокластин ФС
Верокласт
Золерикс
Бластера
Резорба
Резоскан**

Однако следует помнить, что данные средства имеют разные показания к применению и назначаются в разных дозировках, поэтому они не являются взаимозаменяемыми и не должны применяться одновременно.

Источники информации

1. Drug Safety Update, volume 3, Issue 9, April 2010, p.6
2. Fleish H. Bisphosphonates in bone disease. Academic press. 2002.
3. Rodan G., Reszka A., Golub E., Rizzoli R. Bone safety of long-term bisphosphonate treatment// Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20(8).
4. Cadarette S., Katz J., Brookhart M. et al. Relative Effectiveness of Osteoporosis Drugs for Preventing Nonvertebral Fracture // Ann. Inter. Med. — 2008; 148: 637–646.
5. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/aclasta_hpc-cps-eng.php
6. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con099854.pdf>
7. http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2010/2010_175-eng.php
8. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/PUArticles/ZoledronicAcidJune2010.htm>
9. http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/2010news_4.pdf
10. http://www.who.int/medicines/publications/Newsletter_6_2010.pdf
11. http://www.lareb.nl/documents/kwb_2010_4_bisfo.pdf
12. <http://www.regmed.ru>
13. Реестр зарегистрированных ЛС.

● АДМИНИСТРАТИВНЫЕ РЕШЕНИЯ

АГОНИСТЫ ГОНАДОТРОПИН-РИЛИЗИНГ ГОРМОНА: *риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний*

США. По данным анализа ряда исследований Агентство по контролю лекарственных средств и продуктов питания США (US FDA) пришло к выводу, что у мужчин, получающих агонисты гонадотропин — рилизинг — гормона (а-ГнРГ) для лечения рака предстательной железы, имеется повышенный риск развития сахарного диабета и заболеваний сердечно-сосудистой системы (внезапная сердечная смерть, инсульт, инфаркт миокарда).

А-ГнРГ подавляют продукцию тестостерона — гормона, способствующего росту рака предстательной железы. Подавление выработки тестостерона тормозит рост опухоли и способствует регрессу заболевания.

Исходя из выводов, полученных в результате анализа ряда исследований, специалистам здравоохранения рекомендуется:

- Помнить о потенциальных рисках развития серьезных и жизнеугрожающих ННР при назначении а-ГнРГ;
- Тщательно взвешивать соотношение риск / польза при применении а-ГнРГ с целью лечения рака простаты;
- Регулярно проводить обследования пациентов с целью своевременного выявления сахарного диабета и сердечно-сосудистых осложнений;
- Держать под контролем у больных артериальную гипертензию, заболевания сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет;
- Рекомендовать пациентам отказаться от курения.

В Российской Федерации зарегистрировано 4 препарата, относящихся к группе а-ГнРГ: Госерелин (Золадекс), Лейпрорелин (Элигард), Трипторелин (Диферелин) и Бусерелин.

Источники информации

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm210576.htm>
<http://regmed.ru>

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: *риск развития экстрапирамидных расстройств и симптомов отмены у новорожденных*

США. Агентство по контролю лекарственных средств и продуктов питания США (US FDA) приняло решение о внесении предостережений в инструкции на все антипсихотические лекарственные средства (ЛС) о риске развития экстрапирамидных расстройств (ЭПР) и симптомов отмены у новорожденных, матери которых принимали данные медикаменты в третьем триместре беременности.

Клинические проявления описанных выше осложнений включают:

- Ажитацию;
- Аномальное снижение или повышение мышечного тонуса;
- Тремор;
- Сонливость;
- Тяжелое нарушение дыхания;
- Трудности во время кормления ребенка.

Специалистам здравоохранения рекомендовано быть крайне внимательными и помнить о риске развития серьезных, жизнеугрожающих неблагоприятных побочных реакций (ННР) у новорожденных при применении антипсихотических ЛС беременными женщинами.

Пациенткам не следует прерывать прием данных препаратов в случае наступления беременности без предварительной консультации врача, так как внезапное прекращение приема антипсихотиков может привести к появлению серьезных осложнений.

Источник информации

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm244175.htm>

АМФОТЕРИЦИН В ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ: *риск развития фатальной передозировки в результате ошибочного введения разных лекарственных форм препарата*

Великобритания. Парентеральные формы Амфотерицина В могут быть изготовлены на водорастворимой (лекарственный препарат

Фунгизон) или жирорастворимой основе. Разные лекарственные формы препарата различаются по требованиям к их дозировке, по методу введения, поэтому они не являются взаимозаменяемыми.

В связи с этим медицинским работникам следует помнить о том, что ошибочное введение водорастворимого Амфотерицина (Фунгизон) вместо жирорастворимого сопряжено с риском развития передозировки, следствием чего может быть остановка сердца или дыхания.

Амфотерицин В — противогрибковый полиеновый антибиотик, рекомендован для лечения прогрессирующих, потенциально угрожающих жизни грибковых инфекций, вызываемых следующими видами грибов: *Aspergillus*, *Blastomyces*, *Candida*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*, *Histoplasma*, возбудители мукоромикозов, включая роды *Absidia*, *Mucor*, *Rhizopus*, а так же *Conidiobolus*, *Basidiobolus* и *Sporothrix* и некоторых других.

Рекомендации для медицинских специалистов с целью профилактики передозировки Фунгизона:

- Врачам, выписывающим рецепт на Фунгизон, фармацевтам, отпускающим его, необходимо обращать особое внимание на предписываемую лекарственную форму и дозу препарата.
- Максимальная суточная доза Фунгизона не должна превышать 1,5 мг/кг;

Производителем Фунгизона рекомендуется указать на упаковке препарата:

- Должна быть указана основа, используемую для приготовления лекарственной формы препарата;
- Максимальную суточную дозу Фунгизона, которая не должна превышать 1,5 мг/кг.

Источник информации

Drug Safety Update, Volume 3, Issue 9, April 2010.
Реестр ЛС.

БЕТА-АДРЕНОМИМЕТИКИ ДЛИТЕЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ: *новые рекомендации по применению*

США. Агентство по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (US FDA) разработало новые рекомендации по применению бета-адреномиметиков длительного действия и приняло решение о внесении соответствующих рекомендаций в инструкции по их медицинскому применению.

Бета-адреномиметики длительного действия (БАМДД) — группа лекарственных препаратов, предназначенных для лечения бронхиальной астмы и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ).

Изменения, внесенные в инструкцию по медицинскому применению, касаются использования этой группы препаратов с целью лечения только бронхиальной астмы.

В ходе пострегистрационных клинических исследований, проведенных с целью определения эффективности и безопасности бета-адреномиметиков длительного действия для лечения заболеваний легких, появилась информация об ухудшении течения бронхиальной астмы у детей и взрослых, вплоть до развития летального исхода от осложнений бронхиальной астмы.

Предостережения и дополнения, внесенные в разделы «Показания к применению» и «Противопоказания», включили следующую информацию:

- Монотерапия БАМДД без использования препаратов базисной терапии (таких как ингаляционные кортикостероиды) бронхиальной астмы противопоказана;
- Бета-адреномиметики длительного действия не рекомендуется назначать пациентам, у которых бронхиальная астма контролируется ингаляционными кортикостероидами в низких и средних дозах;
- Бета-адреномиметики длительного действия следует применять в качестве дополнительной терапии бронхиальной астмы, которая не купируется препаратами базисной терапии (например, кортикостероидами). При достижении необходимого контроля при совместной терапии БАМДД и ингаляционными кортикостероидами необходимо постепенно снижать дозу адреномиметиков вплоть до их полной отмены.
- Детям и подросткам для более удобного контролируемого лечения бронхиальной астмы целесообразно назначать комбинированные

Таблица 1

Бета-адреномиметики длительного действия и их комбинации, зарегистрированные в РФ

Торговое наименование	БАМДД	ГКС
Серобид-Ципла	Салметерол	
Бекситрол	Салметерол	
Сальметер	Салметерол	
Серевент	Салметерол	
Серетид Мультидиск	Салметерол	Флутиказон
Серетид	Салметерол	Флутиказон
Тевакомб	Салметерол	Флутиказон
Тевакомб Мультихалер	Салметерол	Флутиказон
Серофло	Салметерол	Флутиказон
Фортулин Новолайзер	Формотерол	
Теватераль	Формотерол	
Форадил	Формотерол	
Формоспир	Формотерол	
Форлонг Легкое Дыхание	Формотерол	
Форадил Сертихалер	Формотерол	
Атимос	Формотерол	
Форадил	Формотерол	
Оксис Турбухалер	Формотерол	
Симбикорт	Формотерол	Будесонид
Симбикорт Турбухалер	Формотерол	Будесонид
Форакорт	Формотерол	Будесонид
Комбитеваль	Формотерол	Будесонид
Комбитеваль Мультихалер	Формотерол	Будесонид
Форацеп	Формотерол	Будесонид

ингаляционные препараты, имеющие в своем составе БАМДД и кортикостероиды.

Врачам не рекомендуется назначать БАМДД пациентам с острым приступом бронхиальной астмы. Для купирования астматических приступов у таких больных целесообразно применять адреномиметики короткого действия (например, Сальбутамол).

При соблюдении рекомендаций, предложенных выше, польза от терапии бронхиаль-

ной астмы БАМДД оценивается выше, чем возможный риск развития серьезных осложнений данного заболевания.

В таблице 1 дается перечень зарегистрированных в РФ БАМДД и их комбинаций с глюкокортикостероидами (ГКС).

Источники информации

WHO Pharmaceuticals Newsletter #4, 2010
Safety Information, US FDA 3 June 2010

БЕЗРЕЦЕПТУРНЫЕ КОДЕИН-СОДЕРЖАЩИЕ ЛС В ЖИДКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ФОРМАХ: *ограничение применения*

Великобритания. Контрольно-разрешительный орган Великобритании (MHRA) принял решение о запрещении использования у детей младше 18 лет безрецептурных кодеин-содержащих препаратов в жидких лекарственных формах, предназначенных для терапии кашля.

По мнению MHRA данных об эффективности и безопасности применения этих препаратов у пациентов данной возрастной группы к настоящему времени недостаточно. Необходимо проведение специальных исследований, так как различия в метаболизме лекарственных средств у взрослых и детей могут потребовать корректировки режима дозирования или принятия других административных решений.

Источник информации

Drug Safety Update, 2010, Volume 4, Issue 3

ВАЛЦИТ (ВАЛГАНЦИКЛОВИР): *риск передозировки у детей*

США. Валганцикловир — противовирусное средство, используемое в медицинской практике для профилактики цитомегаловирусной инфекции у детей в возрасте от 4 месяцев до 16 лет, перенесших операцию по пересадке почки или сердца.

Агентство по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США (US FDA) приняло решение о внесении изменений в режим дозирования Валцита (Валганцикловира гидрохлорид) в форме таблеток и раствора для приема внутрь. Такое решение принято с целью профилактики потенциальной передозировки препарата у детей с низкой массой тела, малой площадью поверхности тела и уровнем сывороточного креатинина ниже нормы.

Детским врачам при расчете дозы Валганцикловира, назначаемой детям, рекомендовано руководствоваться следующими правилами:

- Крайне внимательно использовать Валганцикловир у детей с небольшой массой тела, малой площадью поверхности тела или низким уровнем креатинина, так как данная категория пациентов наиболее подвержена риску развития передозировки.

- Использовать для расчетов дозы препарата модифицированную формулу Шварца, которую можно найти в интернете по адресу: <http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm225727.htm>;
- Максимальное значение уровня клиренса креатинина для расчетов принимать равным 150 мл/мин/1.73м²;
- Не назначать детям препарат в дозе более 900 мг, даже если при расчете по формуле она превышает указанное значение.

Источник информации

<http://www.fda.gov/Drugs/Drugsafety/ucm225727.htm>

ВОРИКОНАЗОЛ (ВИФЕНД): *риск возникновения новообразований кожи*

Швейцария. Вориконазол — противогрибковый препарат широкого спектра действия, принадлежащий к группе антибиотиков триазольной структуры. Вориконазол рекомендован для лечения следующих заболеваний и патологических состояний:

- Инвазивный аспергиллез;
- Кандидемия у пациентов не страдающих нейтропенией;
- Грибковая инфекция, вызванная устойчивыми к Флуконазолу штаммами микроорганизмов;
- Тяжелые, инвазивные инфекции, вызванные грибками рода *Candida* (включая, поражения, вызванные *C.krusei*);
- Тяжелые грибковые инфекции, вызванные *Scedosporium spp.* и *Fusarium spp.*

В Агентство по контролю медицинской продукции Швейцарии Swissmedic (АКМП) поступили сведения о риске развития плоскоклеточного рака кожи, в том числе с локальными и отдаленными метастазами, связанные с длительным (более 6 месяцев) курсом лечения Вориконазолом.

В общей сложности компанией Pfizer, производителем лекарственного средства, зарегистрировано 52 сообщения о развитии данного серьезного, жизнеугрожающего осложнения терапии, включая 2 случая появления новообразований у детей младше 12 лет. В четырех случаях неблагоприятные побочные реакции (НПР) закончились смертью пациента.

Преимущественно новообразования встречались у пациентов с наличием факторов ри-

ска: проводимая иммуносупрессивная терапия или реакции фототоксичности, отмеченные в анамнезе. Также сообщалось об единичных случаях возникновения злокачественных меланом на фоне длительной терапии Вориконазолом.

АКМП рекомендует специалистам здравоохранения:

- Применять Вориконазол только по показаниям, указанным в инструкции по медицинскому применению.
- Применять Вориконазол как можно более коротким курсом с целью снижения риска развития серьезных, жизнеугрожающих НПР.
- Избегать использования препарата в лекарственной форме для внутривенного введения более 6 месяцев.
- Регулярно возвращаться к рассмотрению вопроса о целесообразности продолжения лечения в случае длительной терапии препаратом для приема внутрь.
- Перед началом приема Вориконазола важно исключить наличие у пациента злокачественных новообразований кожи.

Пациентам рекомендуется во время приема Вориконазола избегать длительного пребывания на солнце, использовать средства для защиты от солнечных лучей и держать закрытыми большие участки тела, регулярно наблюдаться у дерматолога, особенно при наличии у них факторов риска.

Источник информации

<http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01473/index.html?lang=en>

ДАПТОМИЦИН: риск развития эозинофильной пневмонии

США. Даптомицин (Кубицин) является антибактериальным препаратом для системного применения, активным только в отношении грамположительных бактерий, рекомендован для применения у взрослых при осложненных инфекциях кожи и мягких тканей, а также при бактериемии, вызванной *Staphylococcus aureus*, включая установленный или предполагаемый инфекционный эндокардит у взрослых.

В базу данных о НПР Агентства по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) за период с 2004 по 2010 гг. поступило 7 сообщений о развитии

эозинофильной пневмонии, ассоциированной с применением Даптомицина.

Эозинофильная пневмония является редкой, но серьезной патологией, развитие которой связано с инфильтрацией легких эозинофилами. Клиническая картина включает в себя лихорадку, кашель, одышку и затруднение дыхания. Эозинофильная пневмония при отсутствии своевременной адекватной диагностики и лечения может приводить к развитию дыхательной недостаточности с летальным исходом.

В результате анализа полученной информации FDA рекомендовало фармацевтическим компаниям, выпускающим Даптомицин, внести соответствующие предостережения в инструкцию по его медицинскому применению.

Специалистам рекомендуется проводить специальное обследование больных, принимающих Даптомицин, с целью своевременного выявления первых признаков этого серьезного осложнения — лихорадки, кашля, одышки и затруднения дыхания.

Источник информации

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm220499.htm>

ЛЕФЛУНОМИД: риск развития периферической нейропатии

Канада. Лефлуноמיד — лекарственное средство, относящееся к группе иммунодепрессантов, рекомендованное для лечения взрослых больных с активной формой ревматоидного или псориатического артрита.

В Канаде за последние 7 лет увеличилось число случаев развития периферической нейропатии, связанной с применением Лефлуномида.

Периферическая нейропатия это заболевание, характеризующееся демиелинизацией нервных волокон, проявляющееся следующими симптомами:

- Онемение, нечувствительность к боли или температуре
- Повышенная чувствительность к прикосновениям
- Щекотка, покалывание, жжение
- Острая боль, спазмы
- Потеря равновесия/координации
- Нарушение рефлекторного ответа

- Мышечная слабость
- Заметные изменения в походке
- Более частое мочеиспускание в течение суток
- Трудности с передвижением по лестнице
- Частое спотыкание и падения

Периферическая нейропатия (ПН) может развиваться при приеме и других препаратов, таких как: сульфасалазин, хлорохин, пеницил-ламин, дапсон, метронидазол, этамбутол, вин-кристин, изониазид, диданозин, ставудин.

В открытых исследованиях нейротоксичности Лефлуномида частота развития данной патологии варьировалась от 1,4% до 10%. Отмена препарата или снижение его дозы приводили к улучшению состояния у 37–100% больных.

По мнению специалистов, работающих в области фармаконадзора Канады, необходимо дальнейшее тщательное наблюдение за больными, лечеными Лефлуномидом, с целью своевременного выявления признаков периферической нейропатии.

В этой связи контрольно-разрешительный орган МЗ Канады обратился к специалистам здравоохранения с просьбой сообщать обо всех случаях периферической нейропатии на фоне приема Лефлуномида в соответствующие инстанции.

В РФ Лефлуномид зарегистрирован под торговыми наименованиями Арава, Лефлуномид.

Источник информации

Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 20, Issue 2, April 2010

«МИРЕНА» – ВНУТРИМАТОЧНАЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА: *риск перфорации матки*

Канада. Фармацевтическая компания Bayer Inc продолжает получать пострегистрационные сообщения о развитии перфорации матки, ассоциированные с использованием внутриматочной терапевтической системы (ВМС) «Мирена».

«Мирена» — ВМС, применяется в клинической практике с целью контрацепции и лечения идиопатической меноррагии. Устройство вводится непосредственно в полость матки и остается эффективным на протяжении 5 лет. Через необходимое время систему из полости матки удаляют.

Перфорация матки является редким (от 1/1000 до 1/10000 случаев), но потенциально опасным осложнением, возникающим при использовании внутриматочных контрацептивов. Осложнение может иметь место как во время проведения манипуляций по установке ВМС, так и в последующем периоде, может протекать с не ярко выраженной клинической картиной.

Риск развития данной серьезной, жизнеугрожающей НПР возрастает при использовании системы в послеродовом периоде, во время лактации, а также у женщин с атипичным анатомическим расположением матки.

Для снижения риска развития осложнений, связанных с использованием внутриматочной терапевтической системы «Мирена», специалистам рекомендуется:

- «Мирену» должен устанавливать врач, имеющий опыт работы с данной ВМС или хорошо обученный выполнению этой процедуры;
- В случае затруднений при установке ВМС, появлении у пациентки болей или подозрения, что система может быть установлена неправильно, следует незамедлительно провести рентгенологическое или УЗИ-обследование;
- Пациентку следует наблюдать в течение 4–12 недель после установки системы, а затем 1 раз в год или чаще в случае необходимости;
- Перед установкой «Мирены» пациенток следует проинформировать о риске развития и симптомах перфорации, особенно, если женщина находится в послеродовом периоде или во время лактации.

Источник информации

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/mirena_hpc-cps-eng.php
<http://regmed.ru>

ПРЕГАБАЛИН: *суицидальные мысли и попытки суицида*

Канада. В контрольно-разрешительный орган Министерства здравоохранения Канады поступило 16 сообщений о возникновении суицидальных мыслей и попытке самоубийства (1 сообщение) на фоне приема Прегабалина (табл. 1).

Таблица 1

Описание случаев развития суицидального поведения, возникших на фоне терапии Претабалином

№ общ.	Возраст и пол пациента	Доза препарата	Показание к назначению	Время начала НПР	Сопутствующие препараты и дополнительная информация	Ответ на отмену препарата	Ответ на повторное назначение
1	Неизвестен/жен	25 мг/сут	Хроническая боль	< 1 дня	Зопиклон, Гидроморфон	Неизвестно	Неизвестно
2	54/жен	5 месяцев по 25 мг / сут, затем увеличение до 75 мг / сут	Облегчение болевого синдрома	1 день после увеличения дозы	Оксикодон / Ацетаминофен, Клоназепам в анамнезе фибромиалгия и боли в спине	Не отмечался	Повторно не назначался
3	46/муж	150 мг два раза в день	Боль	8 дней	Циталопрам, Амитриптилин, Лоразепам, Клоназепам, Фентанил трансдермальный пластырь, Морфин, Диазепам Посттравматические стрессовые расстройства, проблемы в браке, тревога, депрессия, гипомания	Регресс симптоматики	неизвестно
4	52/жен	75 мг два раза в день	Фибромиалгия	Около 24 дней	Алпразолам, Темазепам, Топирамат, Клоназепам, Флуоксетин, Оксикодон / Ацетаминофен, Зопиклон, Цетиризин, Лоперамид, Ибупрофен, Пентозан В анамнезе депрессия и тревожность	Регресс симптоматики	неизвестно
5	76/жен	25 мг два раза в день	Фибромиалгия	2 дня	Ризедронат, Кальций, Витамин D, Витамин Е, Омега-3, Глюкозамин В анамнезе сильная депрессия, суицидальные мысли или попытки	Регресс симптоматики	неизвестно
6	48/жен	25 мг/сут	В качестве средства для стабилизации настроения	2 дня	Миртазапин В анамнезе сильная депрессия и суицидальные мысли	Регресс симптоматики	неизвестно

№ сбщ.	Возраст и пол пациента	Доза препарата	Показание к назначению	Время начала НПР	Сопутствующие препараты и дополнительная информация	Ответ на отмену препарата	Ответ на повторное назначение
7	24/жен	50 мг/сут	Аффективные расстройства, нарушения сна	2,5 мес	В анамнезе сильная депрессия и суицидальные мысли	Не отмечался	неизвестно
8	54/жен	25 мг/сут	Фибромиалгия	18 дней	Клоназепам, Дименгидринат, Парацетамол / Кодеин / Кофеин, Глюкокортикоиды, Трибулус, Наратриптан, Эзомепразол, Цетиризин, Мелоксикам В анамнезе биполярная депрессия и 2 попытки самоубийства	Регресс симптоматики	неизвестно
9	78/муж	25 мг три раза в день	Хроническая боль	2 дня	В анамнезе нет депрессий или других расстройств	Регресс симптоматики	Возобновились симптомы
10	43/жен	150 мг два раза в день	Фибромиалгия	55 дней	Трамадол В анамнезе нет данных о суицидальных мыслях	Регресс симптоматики	неизвестно
11	48/жен	100 мг два раза в день	Боль	Неизвестно	Итраконазол, Гидрокортизон, Доксизин синдром Элерса-Данло	Неизвестно	неизвестно
12	59/жен	Не сообщается	Нейропатия	Неизвестно	Нет данных	Не отмечался	Повторно не назначался

Препарат обладает обезболивающим, противоэпилептическим и анксиолитическим действием.

Показания к назначению Прегабалина:

- Нейропатические боли, вызванные диабетической нейропатией или постгерпетической невралгией;
- Боли, вызванные фибромиалгией у взрослых;
- Центральные нейропатические боли.

В Соединенных Штатах Америки Прегабалин также используется в качестве дополнительной терапии у взрослых при парциальных приступах эпилепсии.

В инструкции по медицинскому применению Прегабалина попытки самоубийства описаны как редкие неблагоприятные побочные реакции (НПР).

В декабре 2008 года и апреле 2009 года Агентство по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США (US FDA) информировало медицинскую общественность о повышенном риске суицидального поведения и суицидальных мыслей у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты, в том числе Прегабалин, по любым показаниям.

Примечание

Пять случаев НПР не представлены в таблице, так как сообщения не содержали полной информации. В одном из этих 5 случаев сообщалось о попытке самоубийства на фоне приема пациентом опиатов.

В 7 из 16 случаев после отмены или снижения дозы препарата наступал регресс выраженности проявлений суицидального поведения, и в одном случае в ответ на повторное назначение препарата снова появились признаки суицидального поведения.

Сопутствующие риски в некоторых из этих случаев представлены психическими расстройствами, депрессиями, суицидальными мыслями, посттравматическими стрессовыми расстройствами, использованием психотропных препаратов в анамнезе.

Пациенты с хроническими болями имеют повышенный риск развития депрессии, которая может привести к суицидальным мыслям и попыткам суицида, по этой причине Прегабалин пациентам этой категории следует применять с крайней осторожностью.

Источники информации

1. Lyrica (pregabalin) [product monograph]. Kirkland (QC): Pfizer Canada Inc; 2009.
2. Gilbert JW, Wheeler GR, Storey BB, et al. *Suicidal-ity in chronic noncancer pain patients*. Int J Neurosci 2009;119(10):1968–79. [PubMed]
3. Lyrica (pregabalin) capsules [prescribing information]. New York (NY): Pfizer Inc.; 2009.
4. Suicidal behavior and ideation and antiepileptic drugs. Rockville (MD): US Food and Drug Administration; 2008 Dec 16. (accessed 2010 April 6).
5. Lyrica (pregabalin) capsules — detailed view: safety labeling changes approved by FDA Center for Drug Evaluation and Research (CDER). Rockville (MD): US Food and Drug Administration; April 2009. (accessed 2010 April 6).

РОСИГЛИТАЗОН: приостановка продаж на фармацевтических рынках ЕС и ограничение его использования на территории США и Канады

ЕМЕА. Европейского медицинского агентства (ЕМЕА) приняло решение о приостановке лицензии на продажу лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа, содержащих Росиглитазон (Avandia, Avandamet, Avaglim).

Такое решение ЕМЕА связано с появлением сведений о развитии неблагоприятных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы в результате применения этих препаратов.

В ходе пострегистрационных исследований выяснилось, что этот препарат увеличивает риск развития ИБС и противопоказан больным с данным заболеванием. Росиглитазон может вызывать задержку жидкости и увеличивать риск развития сердечной недостаточности, поэтому он был рекомендован в качестве терапии второй линии и противопоказан пациентам с сердечной недостаточностью.

На основании полученной информации, ЕМЕА пришло к заключению о том, что возможный риск от использования Росиглитазона превышает пользу.

Врачам рекомендовано отказаться от назначения Росиглитазона своим пациентам и подобрать им другие препараты.

США, Канада. Контрольно-разрешительные органы США и Канады приняли решение о введении ограничений к применению ЛС, содержащих Росиглитазон. Назначение этих препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа возможно в комбинации с диетой и фи-

зическими нагрузками только у тех больных, у которых оказалась неэффективной другая терапия и, у которых в анамнезе не отмечено предшествующих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

FDA потребовало от производителя, фармацевтической компании Glaxo SmithKline, разработать в отношении данного препарата стратегию управления рисками.

В базе данных ВОЗ о НПР (Vigibase) имеется 4842 сообщения о развитии сердечно-сосудистых осложнений фармакотерапии Росиглитазоном:

Сердечная недостаточность.....	3177
Нарушение работы сердца.....	1508
Сердечно-сосудистые нарушения.....	468
Гипертензия.....	366
Кардиомегалия.....	190
Легочная гипертензия.....	132
Гипотензия.....	94

В РФ препарат Росиглитазон зарегистрирован под торговыми наименованиями Авандия, Роглит, Росиглитазона малеат, Росиглитазон калия.

Источники информации

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2010/09/WC500096996.pdf
WHO Pharmaceuticals Newsletter #5,2010
WHO Pharmaceuticals Newsletter #6,2010

СТАТИНЫ: риск развития интерстициальной болезни легких

Канада. В ходе пострегистрационного мониторинга неблагоприятных побочных реакций за последние 15 лет было выявлено 29 случаев развития интерстициального заболевания легких (ИЗЛ) на фоне приема статинов.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы или статины — широко распространенная группа лекарственных средств, предназначенных для лечения гиперхолестеринемии, профилактики инфаркта миокарда и уменьшения риска смерти у больных с ишемической болезнью сердца.

ИЗЛ — гетерогенная группа острых или хронических заболеваний легких, которая может привести к развитию легочной недостаточности и пневмофиброзу. Характерными симптомами данной патологии являются:

- Затруднение дыхания;
- Непродуктивный кашель;
- Диффузные хрипы.

По некоторым данным, развитие ИЗЛ может быть также ассоциировано с применением таких препаратов как Амиодарон, Азатиоприн, Карбамазепин, Циклофосфамид, Метотрексат и Нитрофурантоин.

Из 29 сообщений о развитии ИЗЛ на фоне применения статинов, зарегистрированных в Канаде, в 16 случаях наблюдалось улучшение клинической картины после отмены препаратов. При повторном назначении статинов у 3 пациентов отмечали повторное развитие заболевания. В некоторых сообщениях указывалось на то, что ИЗЛ наблюдали в рамках симптомокомплексов волчанки, полимиозита, дерматомиозита, синдрома Черджа-Стросса.

Механизм развития интерстициальной болезни легких на фоне применения статинов до конца не изучен. Некоторые исследователи полагают, что это может быть связано с ингибированием фосфолипазы, влиянием статинов на митохондриальный метаболизм или обусловлено развитием аутоиммунных реакций.

В России препараты из данной группы зарегистрированы под следующими торговыми наименованиями:

МНН	Торговое наименование
Аторвастатин	Торвакард, Атомакс, Липона, Аторвастатин кальция, Аторвокс, Аторис, Аторвастатин кальция кристаллический, Анвистат, Аторвастатин-Тева, Липримар, Тулип, Липтонорм
Флувастатин	Лескол, Лескол форте
Ловастатин	Апекстатин, Медостатин, Холетар, Кардиостатин
Правастатин	Правастатин
Розувастатин	Мертенил, Розувастатин кальция, Крестор
Симвастатин	Овенкор, Симвастатин-Ферейн, Акталипид, Синкард, Холвасим, Симвастатин Алкалоид, Симвастол, Симвор, Вазилип, Симгал, Зокор, Симвакард, Симло, Симвастатин-Тева, Зорстат, Симвагексал, Зокор форте, Атеростат

Источник информации

Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 20, Issue 4, October 2010

**ТОПИРАМАТ: риск развития
метаболического ацидоза**

Канада. По заключению контрольно-решительных органов Канады при использовании Топирамата существует высокая вероятность развития *метаболического ацидоза* — серьезного и жизнеугрожающего осложнения лекарственной терапии.

Показания к назначению Топирамата:

- Эпилепсия.
- Профилактика приступов мигрени у взрослых.

Применение Топирамата для лечения острых приступов мигрени не изучено.

Метаболический ацидоз это нарушение кислотно-щелочного равновесия (КЩР) внутренней среды организма. Согласно данным контролируемых клинических исследований эта патология развивалась значительно чаще в группе пациентов, принимавших Топирамат, в сравнении с группой плацебо. По мнению ученых, вследствие приема данного препарата в крови снижается уровень бикарбонатов,

участвующих в поддержании КЩР, в результате чего развивается ацидоз. В большинстве случаев отклонения были незначительными и наблюдались, как правило, вначале лечения. Симптомами развивающегося дисбаланса КЩР являются: тахипноэ, потеря аппетита, вялость, стойкое ощущение нехватки энергии, нарушения сердечной деятельности, а также нарушения сознания и мышления.

Предрасполагающими к развитию метаболического ацидоза состояниями являются:

- Заболевания почек,
- Тяжелые дыхательные расстройства,
- Множественные сильные судороги,
- Диарея,
- Диета с повышенным содержанием жиров и низким — белков и сахара,
- Сопутствующий прием некоторых лекарственных средств.

Источники информации

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/public/_2004/topamax_3_pa-ap-eng.php
Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 20, Issue 2, April 2010

● КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

ВТОРИЧНАЯ, ИНДУЦИРОВАННАЯ ФУРОСЕМИДОМ, ПОДАГРА У ЖЕНЩИН

Муравьев Ю. В.

Учреждение Российской академии медицинских наук Научно-исследовательский институт ревматологии РАМН, Москва

Подагра, как медико-биологическая проблема, по-прежнему привлекает внимание многих исследователей, поскольку это системное заболевание, при котором в различных тканях откладываются кристаллы моноурата натрия и у лиц с гиперурикемией развивается воспаление, обусловленное внешними и/или генетическими факторами [1].

Характерно, что пик заболеваемости у женщин наблюдается в возрасте 60 лет и старше. При этом основной ее особенностью считается стертость или отсутствие ряда клинических проявлений, характерных для классической формы (крайне редко обнаруживаются тофусы, мягче протекает артрит, относительно невысокие показатели гиперурикемии). Причинами гиперурикемии являются ожирение, артериальная гипертония, алкоголь, прием лекарственных препаратов.

Известно, что гиперурикемия — неблагоприятный эффект лечения диуретиками [2]. Экспериментальные исследования показали, что, например, фуросемид, уменьшает экскрецию мочевой кислоты и повышает ее реабсорбцию [3]. Фуросемид — «петлевой» диуретик, вызывающий быстро наступающий, сильный и кратковременный диурез. Во многих инструкциях по медицинскому применению препарата фуросемид, утвержденных в РФ, имеется указание на возможность возникновения у больных на фоне лечения препаратом гипергликемии, гиперхолестеринемии, гиперурикемии, глюкозурии, гиперкальциурии и нет никаких указаний на развитие подагры. В одном из подразделений НИИР РАМН (лаборатория по изучению безопасности антиревматических препаратов) за последние полгода выявлены три случая подагры, индуцированной фуросемидом. Приводим их описания.

Набл. 1. Больная З., 34 лет была госпитализирована в клинику НИИР РАМН с жалобами на боли в левых лучезапястном, голеностоп-

ном, коленном суставах, скованность по утрам в течение 15 минут.

В начале 2008 года для достижения мочегонного эффекта с целью коррекции фигуры, по собственной инициативе начала принимать фуросемид по 2–3 таблетки еженедельно. Зимой 2008 года заметила в области ладонной поверхности дистальных фаланг пальцев рук появление белесоватых точечных высыпаний, из которых периодически выделялась творожистого вида масса. В сентябре 2009 г у больной появилось воспаление проксимального межфалангового сустава 3-го пальца левой руки, прошедшее самостоятельно через 2–3 дня. Через месяц у больной развился синовит проксимального межфалангового сустава 2-го пальца правой руки. В ноябре 2009 г — синовиты (припухлость и боль) мелких суставов правой кисти. Пациентка была направлена на стационарное лечение по месту жительства, где был установлен диагноз Ревматоидный артрит. При лабораторном исследовании выявлено: СОЭ — 62–55 мм/ч, ревматоидный фактор (РФ) отрицательный, мочевая кислота — 850 мкмоль/л. Рекомендован одновременный прием аравы 100 мг/сут в течение 3х дней и метотрексата 10 мг/нед внутримышечно. Однократный прием этих препаратов привел к выраженному головокружению, тошноте, в связи с чем в дальнейшем пациентка их не принимала. Болевой синдром больная постоянно лечила нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП).

Последнее обострение заболевания у больной наблюдали в мае 2010 г: синовиты левых лучезапястного, коленного, голеностопного суставов, повышение температуры до фебрильных цифр.

При поступлении в стационар состояние пациентки относительно удовлетворительное. На ладонной поверхности дистальных фаланг пальцев рук определяются плотные

белые образования — подкожные тофусы. Периферические лимфоузлы не пальпируются. Деформация левого коленного, левого голеностопного, левого лучезапястного суставов, проксимальных межфаланговых суставов 2–5 пальцев рук за счет экссудативно-пролиферативных явлений. Болезненность при пальпации этих суставов. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритм правильный. АД — 100/70 мм рт. ст. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень пальпируется по краю правой реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Дизурии нет. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон. При обследовании в общем анализе крови: гемоглобин — 83 г/л, лейкоциты — $8,4 \times 10^9$ /л, тромбоциты — 469×10^9 /л, СОЭ — 70 мм/ч. В биохимическом анализе крови: глюкоза — 4,08 ммоль/л, холестерин — 4,11 ммоль/л, креатинин — 57 мкмоль/л, мочевиная кислота — 679 ммоль/л, АСТ — 11,7 Ед/л, АЛТ — 17,9 Ед/л, общий белок — 69,7 г/л. Результаты иммунологического исследования: высокочувствительный С-реактивный белок (hsCRP) — 113 мг/л, РФ (латекс) — 1/20; в общем анализе мочи: относительная плотность — 1015, белок — 0, лейкоциты — 1–2 в п/зр, эритроциты — 0, цилиндры — 0, бактерии — 0. Проба Реберга: клубочковая фильтрация КФ — 52 мл/мин, канальцевая реабсорбция КР — 98,1%.

Результаты ЭКГ: ЭКГ без изменений, ритм синусовый, 84/мин., нормальное положение э.о.с.. Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп: единичные кистовидные просветления медиального края основной фаланги левой стопы. УЗИ почек: положение типичное, чашечно-лоханочная система не расширена. Микролиты единичные до 3 мм. Произведена биопсия тофуса, получены белые творожистые массы, при поляризационной микроскопии которых идентифицированы кристаллы моноурата натрия.

За время пребывания в стационаре проведено полное обследование, на основании имеющихся клинико-лабораторных данных установлен диагноз: Лекарственная подагра, индуцированная фуросемидом. Хронический артрит, тофусная форма. Подагрическая нефропатия (нефролитиаз, хроническая болезнь почек 2 стадии).

Набл. 2. Больная Ш., 33 лет, поступила в клинику НИИР РАМН с жалобами на боли в голеностопных, правом коленном, тазобе-

дренных, правом лучезапястном, плечевых суставах, мелких суставах кистей и стоп, повышение температуры до 39°C , скованность в течение дня, слабость, периодически возникающие судороги в икроножных мышцах.

В анамнезе: на 3-м месяце беременности (2004 г.), в связи с истмико-цервикальной недостаточностью, был назначен преднизолон в дозе 20 мг в сутки, что привело к увеличению веса на 40 кг (к концу беременности вес составлял 92 кг). С целью снижения веса, по собственной инициативе начала прием фуросемида (40 мг в сутки ежедневно). После родов одномоментно самостоятельно отменила преднизолон и продолжила прием фуросемида. Спустя 6 месяцев развилось воспаление плюснефалангового сустава I пальца правой стопы (выраженная боль, припухлость, гиперемия), которое купировалось через 3 дня без лечения. Продолжала прием фуросемида в прежней дозировке. С 2007 г. отмечает периодически возникающие приступы (продолжительностью 3–4 дня) болей и припухлости голеностопных, коленных, лучезапястных, локтевых, плечевых суставов, мелких суставов кистей и стоп. В анализах крови: лейкоцитоз до $21,4 \times 10^9$ /л, СОЭ до 64 мм/ч, мочевиная до 21,9 ммоль/л, креатинин до 169 мкмоль/л, гипокалиемия, гипокальциемия, РФ отрицательный, hsCRP до 180 мг/л. Во время приступа болей в суставах принимала преднизолон 5 мг/сут. с хорошим эффектом, продолжала прием фуросемида в прежней дозе. В течение последних 1,5 месяцев отмечает ухудшение самочувствия — практически ежедневно лихорадка до фебрильных цифр, слабость, одышка, периодически возникающие судороги икроножных мышц, учащение приступов острых болей и припухлости суставов. Ревматологом по месту жительства диагностирован ревматоидный артрит, назначен преднизолон 15 мг/сут., проводились внутрисуставные введения глюкокортикоидов (кратковременный эффект), внутривенные введения преднизолона 30–60 мг (несколько раз в месяц). В марте 2010г. впервые выявлена гиперурикемия (до 800 ммоль/л), был назначен аллопуринол 100 мг/сут. (принимала в течение 6 месяцев, без эффекта), продолжала прием фуросемида по 80 мг 2 раза в неделю.

Лекарственный анамнез: антибиотики, НПВП, анальгетики, новокаин, лидокаин, леспенефрил вызывали отек Квинке.

Сопутствующие заболевания: бронхиальная астма (с раннего детского возраста), по-

ливалентная аллергия (на бытовые аллергены и пищевые — рыба, орехи).

При обследовании: общее состояние средней степени тяжести. Лихорадка 37,5°C, АД — 100/60 мм рт.ст., ЧСС — 110 в мин. Кожа обычного цвета. Тофус в области левого локтевого сустава. В легких дыхание везикулярное. Сердце — тоны громкие, ритм правильный. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Суставной статус: деформация правого коленного, проксимального межфалангового сустава II пальца правой кисти, боль при пальпации и движениях в указанных суставах, боль при движениях в тазобедренных, плечевых суставах, ограничение функции правого коленного, левого лучезапястного суставов.

Общий анализ крови: гемоглобин — 116 г/л, эритроциты — $4,2 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $24,2 \times 10^9$ /л, миелоциты — 1%, п/я — 7%, с/я — 79%, эозинофилы — 0%, лимфоциты — 10%, моноциты — 3%, тромбоциты — 476×10^9 /л, СОЭ — 66 мм/ч.

Биохимический анализ крови: глюкоза — 6,0 ммоль/л, холестерин — 5,46 ммоль/л, β -липопротеиды — 77 ед., креатинин — 140 мкмоль/л, мочевины — 15,98 ммоль/л, мочевины — 760 ммоль/л, общий белок — 83 г/л, альбумин — 46,8%, α_1 — 5,6%, α_2 — 15,6%, β — 14,95%, γ — 17,0%, общий билирубин — 14,5 мкмоль/л, прямой билирубин — 4,78 мкмоль/л, АЛТ — 50,9 ед/л, АСТ — 27,4 ед/л, щелочная фосфатаза — 104,6 ед/л, ГГТП — 80,4 ед/л, кальций ионизированный — 0,95 ммоль/л.

Иммунологический анализ крови: hsCRP — 149,6 мг/л, РФ < 9,5 МЕ/мл, АЦЦП — 2,8 Ед/мл.

Проба Реберга: клубочковая фильтрация — 43 мл/мин.

Суточный анализ мочи: белок — 0,1 г, мочевины — 1,4 ммоль.

Рентгенография кистей и дистальных отделов стоп: околосуставной слабовыраженный остеопороз, единичные кистовидные просветления костной ткани, сужены щели I-x пальцев стоп, суставов кистей.

УЗИ внутренних органов: гепатомегалия, расширение чашечно-лоханочной системы.

Лечение в стационаре: отмена фуросемида, метипред — 12 мг/сут., кальций Д3 — 2 табл./сут.

Несмотря на рекомендации не принимать не только фуросемид, но и другие диуретики,

больная по собственной инициативе приняла 1 табл. триампура, что привело к развитию приступа подагры (синовит правого голеностопного, левого лучезапястного сустава) с повышением температуры до фебрильных цифр и мочевины до 960 ммоль/л.

За время пребывания в стационаре проведено полное обследование, на основании имеющихся клинико-лабораторных данных установлен диагноз: Лекарственная подагра, индуцированная фуросемидом. Хронический артрит, тофусная форма. Хроническая болезнь почек, стадия 3.

Набл. 3. Больная Т., 50 лет обратилась в поликлиническое отделение НИИР РАМН с жалобами на периодические боль и припухлость в области голеностопных суставов в течение 4 месяцев. Страдает артериальной гипертонией, в связи с чем, в течение 10 лет принимает фуросемид (40 мг 1 раз в неделю). При осмотре: припухлость и болезненность I плюсне-фалангового сустава левой стопы, припухлость голеностопных суставов. Другие суставы не изменены. На Rg-грамме стоп: овальный внутрикостный дефект с четкими контурами (симптом пробойника в области дистального эпифиза плюсневой кости I пальца левой стопы, что характерно для костного тофуса).

Общий анализ крови: гемоглобин — 133 г/л, эритроциты — $4,7 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты — $6,6 \times 10^9$ /л, п/я — 4%, с/я — 72%, лимфоциты — 17%, моноциты — 3%, СОЭ — 37 мм/ч.

Биохимический анализ крови: холестерин — 6,82 ммоль/л, мочевины — 440 ммоль/л, АЛТ — 32 ед/л, АСТ — 27,4 ед/л.

Заключение: Лекарственная подагра, индуцированная фуросемидом. Хронический артрит.

Обсуждение

Особенностями вторичной подагры являются: частое возникновение тофусов, раннее их образование, сравнительно частое и раннее развитие почечнокаменной болезни, высокий уровень гиперурикемии. Практически все это и наблюдалось у трех женщин, не знавших, что фуросемид мог быть причиной их страданий. Следует отметить, что в инструкциях по применению диуретиков не было указаний о возможности возникновения такой болезни [4], что могло бы способствовать ее предотвращению.

Гиперурикемия, возникшая в период лечения мочегонными препаратами, возможно, обусловлена увеличением обратной реабсорбции и уменьшением секреции уратов в канальце-

вом аппарате почек, а также снижением почечного кровообращения, что приводит к увеличению секреции ангиотензина, угнетающего выделение мочевой кислоты. Установлено, что фуросемид приводит к увеличению содержания молочной кислоты в крови, являющейся мощным ингибитором элиминации уратов [5]. Однако подагрический артрит развивается менее чем у 10% больных с гиперурикемией и отложениями кристаллов моноурата натрия в полости суставов [6]. Кроме того, у ряда больных повторные эпизоды приступов артрита, по-видимому, обусловлены гиперпродукцией интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β) [7].

В последнее время наблюдается рост числа подобных случаев «тяжелой подагры» (difficult gout), рефрактерных не только к традиционно применяемым НПВП, колхицину, но и к ГК (вводимым внутрь сустава и системно).

Кроме того, в большинстве случаев отмечаются противопоказания, неблагоприятные реакции и неэффективность препаратов, снижающих уровень уратов в крови [8, 9].

Недавно проведенные клинические испытания показали, что угнетение интерлейкина-1

(ИЛ-1) приводит к стойкому уменьшению повторных атак подагрического артрита [10,11], подтверждая его значение в патогенезе подагры. Поэтому нельзя исключить что: 1) длительное применение фуросемида влияет на патогенетические механизмы развития подагры, включая обмен свободных жирных кислот, избыточно получаемых с пищей; 2) комбинация фуросемида с образовавшимися в полости сустава кристаллами моноурата натрия способствует повышенному образованию ИЛ-1 β , который в свою очередь индуцирует ИЛ-8 и инфильтрацию нейтрофилами, т. е. запускает аутоиммунный процесс [7].

Поэтому при лечении подагры, индуцированной фуросемидом, прежде всего, необходимо рассмотреть возможность его отмены, а затем проводить лечение согласно соответствующим рекомендациям [1, 12].

Таким образом, длительное применение фуросемида молодыми женщинами индуцировало развитие у них тофусной подагры.

Целесообразно указать в инструкции по применению препарата вероятность развития этого тяжелого осложнения.

Источники информации

1. Ревматология: национальное руководство/под ред Е.Л. Насонова, В.А.Насоновой.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.
2. Greenberg A. Diuretic complications. *Am.J. Med. Sci.*, 2000, 319, 10–24.
3. Iwaki K., Yonetani Y. Decreased renal excretion of uric acid following diuretic administration in rats. *Jpn.J. Pharmacol.*, 1984, 34, 389–96.
4. Пихлак Э.Г. Подагра. Из-во «Медицина», Москва, 1970, 311 с.
5. Кинев К. Подагра: Пер. с болг. — М.: Медицина, 1980, с.128.
6. Joosten L.A., Netea M.G., Mylona E. et al. Engagement of fatty acids with Toll-like receptor 2 drives interleukin-1 β production via the ASC/caspase 1 pathway in monosodium urate monohydrate crystal-induced gouty arthritis. *Arthrit. Rheum.*, 2010, 62, 3237–48.
7. Dinarello Ch.A. How interleukin-1 β induces gouty arthritis. *Arthr.Rheum.*, 2010, 62, 3140–4.
8. Edwards N.L. Treatment failure gout: A moving target. *Arthr.Rheum.*, 2008, 58, 2587–90.
9. Terkeltaub R.A. Clinical practice. Gout. *N.Engl.J.Med.*, 2003, 349, 1647–55.
10. So A., De Smedt T., Revaz S. Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthr. Res. Ther.*, 2007, 9, 28.
11. Terkeltaub R., Sundry J.S., Schumacher H.R., et al. The interleukin 1 inhibitor riloncept in treatment of chronic gouty arthritis: results of a placebocontrolled, monosequence crossover, nonrandomised, single-blind pilot study *Ann. Rheum. Dis.*, 2009, 68, 1613–7.
12. Ревматология: Клинические рекомендации/Под ред. Акад.РАМН Е.Л.Насонова.-2-е изд., испр. и доп. — М.:ГЭОТАР-Медиа, 2010–752.

СЛУЧАЙ ЛЕКАРСТВЕННОГО ГЕПАТИТА, ПРЕДПОЛОЖИТЕЛЬНО ВЫЗВАННОГО ПРИМЕНЕНИЕМ ЭКСТРАКТА ТРАВЫ ЗОЛОТОТЫСЯЧНИКА, КОРНЕЙ ЛЮБЕСТОКА ЛЕКАРСТВЕННОГО, ЛИСТЬЕВ РОЗМАРИНА

Сычев Д. А., Семенов А. В., Полякова И.

Кафедра клинической фармакологии ММА им. И. М. Сеченова,

Институт клинической фармакологии ФГБУ НЦ ЭСМП Минздравсоцразвития РФ

Лекарственными поражениями печени обусловлены 2–5% госпитализаций по поводу желтухи и 10–20% случаев фульминантной печеночной недостаточности [1]. При этом, на долю препаратов растительного происхождения приходится 2% от всех случаев лекарственного поражения печени [2]. Однако с учетом широкого применения препаратов растительного происхождения в т. ч. и в порядке самолечения, данный вид лекарственного поражения печени может иметь клиническое значение [4]. В качестве иллюстрации приведем клинический случай лекарственного гепатита, предположительно, вызванного применением экстракта травы золототысячника, корней любистока лекарственного, листьев розмарина.

Пациентка Г. 66 лет госпитализирована в терапевтическое отделение с жалобами на желтушность кожных покров и слизистых, эктеричность склер. Из анамнеза известно, что с 2007 г. больной поставлен диагноз шизофрении, наблюдается у психиатра, которым подобрана терапия рисперидоном, кломипрамином, при этом психотическая симптоматика не рецидивировала. Пациентка вирусными гепатитами не болела, профессиональные вредности отсутствуют, злоупотребление алкоголем отрицает. За 2 недели до госпитализации отметила появление отеков под глазами, учащенное мочеиспускание, по поводу чего обратилась к участковому терапевту, который поставив диагноз обострения цистита назначил экстракт травы золототысячника (*Centaureum umbellatum*), корней любистока лекарственного (*Levisticum officinale*), листьев розмарина (*Rosmarinus officinale*) (Канефрон Н, БИОНОРИКА АГ, Германия). Через 1 неделю после начала приема Канефрона Н больная отметила эктеричность склер, затем желтушность кожных покровов, интенсивность которой нарастала, при этом других симптомов пациентка не отмечала. За 2 дня до госпитализации больная сделала биохимический анализ крови в поликлинике по месту жительства, по результатам

которого обнаружено увеличение уровня общего билирубина до 369,2 (за счет прямого билирубина — 284,5), АЛТ — 302 ЕД/Л, АСТ — 89 ЕД/Л, ГГТ — 456, ЩФ — 945, остальные показатели были в пределах нормы. В связи с изменениями в биохимическом анализе крови пациентка госпитализируется в стационар для обследования и лечения. При поступлении в терапевтическое отделение стационара температура 36,7°C, кожные покровы, слизистые, склеры желтушные. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхания — 18 в минуту, сердечные тоны нормальной звучности, ритм сердца правильный, шумов нет, ЧСС — 80 в минуту, АД — 120/80 мм рт. ст.

Данные абдоминального обследования: живот мягкий, безболезненный во всех отделах, печень перкуторно увеличена на 2 см. ниже реберной дуги, при пальпации безболезненная, селезенка перкуторно не увеличена, не пальпируется, симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон, очаговой неврологической симптоматики не выявлено.

В клиническом анализе мочи обнаружен билирубин +++, уробилиноиды +++++. В общем анализе крови, коагулограмме все показатели в норме. Не обнаружены HBs-Ag, антигена HCV.

По данным УЗИ брюшной полости:

- печень увеличена (КВР правой доли — 160 мм, в N ≤ 150 мм), нижний край закругленный, контуры ровные, эхогенность паренхимы повышена, структура однородна, воротная вена, нижняя полая вена не расширены, желчный проток не расширен, желчный пузырь сокращен, стенки не утолщены;
- головка, тело и хвост поджелудочной железы не увеличены, эхогенность ее повышена, структура однородная, главный панкреатический проток не расширен;
- селезенка не увеличена, эхогенность средняя, структура однородна, селезеночная вена не расширена.

По данным радиоизотопной скинтиграфии печени отмечены признаки выраженного

диффузного поражения печени без признаков портальной гипертензии. Пункция печени не проводилась из-за отсутствия технической возможности. Причинно-следственная связь между поражением печени и применением препарата Канефрон Н, оцененная с помощью шкалы Нارانжо, определена как вероятная (6 баллов) [3].

На основании проведенного обследования был поставлен диагноз острого лекарственного гепатита, вызванного приемом препарата Канефрон Н. Препарат Канефрон Н. был отменен, назначена инфузионная терапия, урсодезоксихолевая кислота. На фоне лечения состояние улучшилось: значительно уменьшилась желтушность склер, кожных покровов, снизились показатели в биохимическом анализе крови (общий билирубин — 60, прямой билирубин — 38, АСТ — 62, АЛТ — 72, ГГТ — 369, ЩФ — 492).

В общем анализе мочи не обнаруживались билирубин и уробилиноиды. Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии с рекомендацией не принимать препарат Канефрон Н, провести контрольный биохимический анализ крови через 1 месяц после выписки, находиться под наблюдением участкового терапевта, гастроэнтеролога, психиатра по месту жительства. По результатам биохимического анализа крови через 1 месяц после выписки, все показатели были в норме.

В данном случае механизм развития поражения печени, предположительно связанного с применением препарата растительного про-

исхождения, остался не ясным. Есть данные, что в основе развития гепатотоксичности некоторых препаратов растительного происхождения лежит аллергический механизм по типу гиперчувствительности замедленного типа: в большинстве подобных случаев при пункционной биопсии печени была получена картина эозинофильной инфильтрации ткани печени.

В инструкции по медицинскому применению препарата Канефрон Н в разделе «Побочное действие» не указана возможность развития поражения печени при применении данного препарата. Однако поиск в сети PubMed позволил идентифицировать 1 статью, в которой описывался случай гепатотоксичности при применении препарата, содержащего экстракт золототысячника, при этом авторы отмечают, что на момент публикации (май 2002 года) в базе системы фармаконадзора Франции находилось 5 сообщений о случаях гепатотоксичности данного препарата [5, 6]. Информации о гепатотоксичности других растений, входящих в состав препарата Канефрон Н, найдено не было. В связи с этим, экстракт золототысячника можно рассматривать как наиболее вероятный компонент препарата Канефрон Н, вызвавший острый лекарственный гепатит у пациентки.

Описанный нами случай подтверждает необходимость накопления данных по безопасности препаратов растительного происхождения для возможного включения данной информации в инструкцию по их медицинскому применению.

Источники информации

1. Frazier TH, Krueger KJ. Hepatotoxic herbs: will injury mechanisms guide treatment strategies? *Curr Gastroenterol Rep.* 2009 Aug;11(4):317–24.
2. García-Cortés M, Borraz Y, Lucena MI, Peláez G, Salmerón J, Diago M, Martínez-Sierra MC, Navarro JM, Planas R, Soria MJ, Bruguera M, Andrade RJ. Liver injury induced by “natural remedies”: an analysis of cases submitted to the Spanish Liver Toxicity Registry. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008 Nov;100(11):688–95.
3. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;30:239 – 45.
4. Navarro VJ. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Semin Liver Dis.* 2009 Nov; 29(4): 373–82.
5. Vial T, Wurtz AS, Liautard C, Djeddar S. Hepatitis induced by herbal medicines: a report of 5 cases (abstract). Presented at 6th Annual Meeting of the European Society of Pharmacovigilance, Budapest, September 28–29, 1998.
6. Wurtz AS, Vial T, Isoard B, Saillard E. Possible hepatotoxicity from Copaltra, an herbal medicine. *Ann Pharmacother.* 2002 May;36(5):941–2.

ФОЛЛИТРОПИН АЛЬФА: развитие синдрома гиперстимуляции яичников на фоне индукции овуляции

Россия. Женщина 28 лет, проходившая курс стимуляции овуляции, получала Фоллитропин альфа, после чего у нее развился синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) тяжелой степени и острая почечная недостаточность, потребовавшие госпитализации.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает бесплодием и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) с 2008 года. С целью лечения бесплодия она получила 5 курсов стимуляции овуляции. Первые три курса были проведены с использованием Клостилбегида (Кломифена цитрат) в дозах 50 мг, 100 мг и 150 мг, четвертый — Пурегоном (Фоллитропин бета) в общей дозе — 375 МЕ дозе, а пятый — Фоллитропином альфа, по схеме: четыре дня по 75 МЕ в сутки, далее 4 дня в суточной дозе 150 МЕ. Суммарная доза Фоллитропина альфа составила 900 МЕ.

После получения последней дозы у пациентки появились резкие боли в животе, асцит, олиго- и анурия. При УЗИ-исследовании брюшной полости выявлено увеличение яичников до 30 см в диаметре.

Больная была госпитализирована в реанимационное отделение с диагнозом «Синдром гиперстимуляции яичников. Острая почечная недостаточность», где ей были проведены 4 последовательных лапароцентеза, и назначен гемодиализ.

В реанимационном отделении была диагностирована желанная планируемая беременность, которую пациентка хочет сохранить.

Комментарий Центра экспертизы безопасности лекарственных средств:

Синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ) — это состояние, в основе которого лежит превышающий нормальную реакцию ответ яичников на экзогенное введение препаратов-индукторов овуляции.

В данном конкретном случае СГЯ развился в конце лечебного цикла на ранних сроках беременности, когда у пациентки уже появился эндогенный ХГ, стимулирующий выброс медиаторов, которые оказывают мощный эффект на сосудистую систему и ответственны за клинические проявления данного синдрома.

Кроме того, у данной пациентки имелся достаточно высокий риск развития СГЯ на фоне синдрома поликистозных яичников, особенно после многократного повторения циклов стимуляции овуляции различными препаратами (Кломифена цитрат, Фоллитропин бета и Фоллитропин альфа).

Массивное экссудативное накопление жидкости в брюшной полости привело к развитию гиповолемии и, как следствие, к острой почечной недостаточности.

Достоверность причинно-следственной связи развития СГЯ и острой почечной недостаточности со стимуляцией овуляции препаратом Фоллитропин альфа оценивается как «вероятная».

● ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЦЭБЛС) И РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ (РЦ)

АНАЛИЗ СООБЩЕНИЙ О ПОБОЧНЫХ РЕАКЦИЯХ, ПОСТУПИВШИХ В БАЗУ ДАННЫХ АИС «РОСЗДРАВНАДЗОР», СВЯЗАННЫХ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВАКЦИН

Снегирева И. И.

Центр экспертизы безопасности лекарственных средств
ФГБУ НЦЭСМП Минздравсоцразвития РФ

За более чем 200-летний период существования метода иммунопрофилактики было создано множество вакцин, применение которых позволило добиться значительных успехов в борьбе с инфекционными заболеваниями [1]. Однако, наряду с успехами повсеместно отмечается то, что с их использованием может быть связан риск развития различных осложнений.

Проблема безопасности вакцин становится все более актуальной во всем мире. Это связано, прежде всего, с внедрением в клиническую практику инновационных препаратов с высокой биологической активностью, ростом потребления вакцин, в связи с расширением национального календаря профилактических прививок, медицинскими ошибками, невозможностью выявить весь спектр побочных реакций (ПР) в дозарегистрационных исследованиях, а также применением недоброкачественных препаратов.

Любая новая вакцина перед внедрением в практику здравоохранения проходит сложный путь испытаний, в которых выясняется не только ее эффективность, но и возможность появления побочных реакций от ее введения. Побочное действие вакцин определяется в доклинических и клинических исследованиях. Соотношение пользы и вреда от применения вакцин, в конечном счете, решает судьбу ее использования.

В последующем, при применении вакцин в широкой лечебной практике, необходимо дальнейшее изучение их эффективности и безопасности, выявление всех возможных побочных эффектов, особенно редких.

С этой целью в настоящее время широко применяется метод спонтанных сообщений, при котором медицинские работники, согласно

требованиям закона, обязаны информировать соответствующие контрольно-разрешительные органы о наблюдаемых нежелательных эффектах вакцин по установленной форме, предусматривающей заполнение индивидуальной карты-извещения о нежелательных побочных реакциях. Затем эти карты-извещения должны направляться в электронную базу данных.

К сожалению, абсолютно безопасных вакцин не существует. Вакцины могут вызывать нежелательные реакции и осложнения со стороны многих органов и систем организма человека.

При оценке неблагоприятных последствий вакцинации различают:

- Побочное действие вакцин — способность вакцин вызывать функциональные и морфологические изменения в организме, выходящие за пределы физиологических показателей и не связанные с формированием иммунитета.
- Поствакцинальные реакции — клинические и лабораторные признаки временных патологических изменений в организме, связанные с вакцинацией.
- Поствакцинальные осложнения (ПВО) — клинические проявления стойких патологических изменений в организме, связанные с вакцинацией.

Выделяют 4 типа неблагоприятных последствий вакцинации:

- 1) реакции, вызванные вакциной;
- 2) реакции, спровоцированные вакцинацией;
- 3) реакции, связанные с ошибками при вакцинации;
- 4) реакции со стороны организма, возникающие при случайном совпадении по времени с вакцинацией.

Различают местные и общие прививочные реакции.

Местные реакции развиваются в местах введения препарата в виде местной болезненности, гиперемии, отека, инфильтратов. Могут наблюдаться отдельные признаки воспаления и их сочетания. При интраназальной иммунизации к местным реакциям относятся катаральные явления верхних дыхательных путей. При энтеральной вакцинации патологические признаки со стороны желудочно-кишечного тракта могут проявляться как местными, так и общими реакциями.

Местные реакции (в местах введения) классифицируются по диаметру инфильтрата:

- слабая реакция (2, 5 см.);
- реакция средней силы (5 см.);
- сильная реакция (более 5 см или наличие лимфангоита с лимфаденитом).

К **общим поствакцинальным реакциям** относятся повышение температуры, недомогание, головная боль, расстройства сна, боли в суставах, животе, тошнота, рвота, кратковременные обморочные состояния. К общим реакциям относят также изменения со стороны систем и органов, которые можно выявить с помощью лабораторных методов.

Наиболее объективный показатель общей реакции — подъем температуры тела.

По степени подъема температурные реакции делят:

- на слабые (37–37,5°C);
- средние (37,6–38,5°C);
- сильные (свыше 38,5°C).

При введении убитых и химически сорбированных бактериальных вакцин и анатоксинов местные реакции развиваются, как правило, через 24 часа и обычно исчезают через 2–7 дней, повышенная температура и признаки интоксикации могут держаться 24–48 ч.

Местные и общие реакции, зависящие от токсического действия вакцин, наиболее выражены после первого введения вакцин, в то время как аллергенные свойства вакцин проявляются при повторной вакцинации.

Аллергия является достаточно частым проявлением побочного действия вакцин. Ее могут вызвать как сами антигены вакцин, так и различные примеси и добавки.

По срокам появления аллергические реакции делятся на немедленные (в течение часа), замедленные (через 24–48 ч) и смешанные. [2]

Поствакцинальные осложнения (ПВО).

Поствакцинальное осложнение — это тяжелое и (или) стойкое нарушение состояния здоровья вследствие профилактических прививок. [3]

Перечень основных поствакцинальных осложнений, подлежащих регистрации и расследованию, представлен в табл. 1.

Патологические процессы, регистрируемые при вакцинации, могут быть следствием:

- низкого качества вакцин или нарушением правил вакцинации;
- обострения хронических инфекций и проявления латентных заболеваний (обострение ревматизма, туберкулеза, хронического гепатита, нефрита, хронической дизентерии, бронхиальной астмы, обострение нейровирусной и бактериальной инфекций при наличии у привитого носительства);
- присоединения интеркуррентных инфекций, появлению которых может способствовать вакцинация;
- особенности реактивности организма.

К типичным ошибкам, которые приводят к поствакцинальным реакциям, относятся:

- проведение прививки на фоне недиагностированного заболевания;
- несоблюдение интервала между перенесенным заболеванием и прививкой — игнорирование необычных и тяжелых реакций на предыдущие прививки. [2]

Для профилактики вышеуказанных осложнений необходима система управления рисками, включающая в себя выявление, предотвращение и уменьшение рисков, связанных с вакцинами.

Мониторинг побочного действия вакцин.

Мониторинг побочного действия вакцин представляет собой систему постоянного слежения за безопасностью вакцин в условиях их массового применения с целью проведения мероприятий по предупреждению возникновения поствакцинальных осложнений. [2]

В соответствии с действующим законодательством на территории России регистрация сообщений о ПР на иммунобиологические препараты является обязательной. Сообщения о ПР при применении вакцин направляются в электронную базу данных о нежелательных побочных эффектах лекарственных средств АИС «Росздравнадзор».

Таблица 1

**ПЕРЕЧЕНЬ ОСНОВНЫХ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ,
ПОДЛЕЖАЩИХ РЕГИСТРАЦИИ И РАССЛЕДОВАНИЮ
согласно Методическим указаниям 3.3.1.1123-02
«Мониторинг посывакцинальных осложнений и их профилактика»**

<i>Клинические формы</i>	<i>Вакцина</i>	<i>Сроки появления</i>
Анафилактический шок, анафилактоидная реакция, коллапс	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	Первые 12 ч
Тяжелые, генерализованные аллергические реакции (с-м Стивенса-Джонсона, Лайела, рецидивирующие отеки Квинке, сыпи и др.)	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 3 сут.
Синдром сывороточной болезни	Все, кроме БЦЖ и ОПВ	До 15 сут.
Энцефалит, энцефалопатия, энцефаломиелит, миелит, неврит, полирадикулоневрит синдром Гийена-Барре	Инактивированные Живые вакцины	До 10 сут. 5 - 30 сут.
Серозный менингит	Живые вакцины	10 - 30 сут.
Афебрильные судороги	Инактивированные Живые вакцины	До 7 сут. До 15 сут.
Острый миокардит, нефрит, агранулоцитоз, тромбоцитопеническая пурпура, анемия гипопластическая, коллагенозы	Все	До 30 суток
Хронический артрит	Краснушная вакцина	До 30 сут.
Вакциноассоциированный полиомиелит У привитых У контактных	ОПВ	До 30 сут. До 60 сут.
Осложнения после прививки БЦЖ: холодный абсцесс, лимфаденит, келоидный рубец, остеоит и др. Генерализованная БЦЖ-инфекция	БЦЖ	В течение 1,5 лет после прививки
Абсцесс в месте введения	Все вакцины	До 7 сут.
Внезапная смерть, другие случаи летальных исходов, имеющие временную связь с прививкой	Все вакцины	До 30 сут.

За 2010 год в электронную базу данных о нежелательных побочных эффектах лекарственных средств АИС «Росздравнадзор» поступило 554 сообщения о развитии 624 ПР при применении вакцин.

Анализ сообщений о ПР в результате применения вакцин показал: из 554 сообщений — в 124 случаях зарегистрировано развитие серьезных ПР, из которых 35 ПР явились причиной госпитализации или ее продления.

Степень достоверности причинно-следственной связи (ПСС) «НПР-лекарство» в сообщениях о ПР на применение вакцин распределялась следующим образом:

- вероятная — 503;
- возможная — 40;
- сомнительная — 1;
- условная — 7;
- неклассифицируемая — 3.

Таблица 2

Вакцины, вызвавшие ПР

№	Вакцина (МНН)	Число сообщений	% от общего числа сообщений
1	Вакцина для профилактики клещевого энцефалита	452	81,2
2	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	34	6
3	Вакцина для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка	17	3
4	Вакцина против вируса папилломы человека	10	1,8
5	Вакцина для профилактики полиомиелита	8	1,4
6	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В, дифтерии, коклюша и столбняка	7	1,3
7	Вакцина для профилактики бешенства	5	1
8	Вакцина для профилактики ветряной оспы	5	1
9	Вакцина для профилактики пневмококковых инфекций	5	1
10	Вакцина для профилактики кори, краснухи и паротита	4	0,7
11	Вакцина для профилактики инфекций, вызываемых <i>Haemophilus influenzae</i>	3	0,6
12	Вакцина для профилактики вирусного гепатита А	2	0,5
13	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В	2	0,5
	Итого:	554	100

Распределение по группам вакцин, при применении которых, зарегистрированы побочные реакции и осложнения, представлены в табл. 2.

Всего зарегистрировано 13 групп вакцин, при применении которых регистрировались ПР. Из общего числа сообщений о ПР при применении вакцин 81,2% сообщений приходилось на вакцины для профилактики клещевого энцефалита, 6% сообщений на вакцины для профилактики гриппа, 3% сообщений на вакцины для профилактики дифтерии, коклюша и столбняка.

Для анализа были взяты сообщения о побочных реакциях, степень достоверности которых отнесена к категории «вероятная» и «возможная».

Клинические проявления ПР представлены в табл. 3.

Как видно из таблицы, наблюдались 624 побочные реакции в 543 сообщениях о ПР.

Побочные реакции в большинстве случаев проявлялись гипертермией, злокачественной гипертермией, головной болью, головокружением, местными реакциями.

Следует отметить, что такие побочные реакции как «гипертермия» связаны со специфическим действием вакцины, ожидаемы и описаны в инструкции по применению препарата,

однако большое число таких реакций на одинаковые серии вакцины явилось основанием для принятия своевременных административных мер.

Серьезные аллергические реакции и виды вакцин, на которые они проявлялись, представлены в табл. 4.

Итак, в 15 случаях наблюдались такие серьезные аллергические реакции, как анафилактический шок (4 случая), возникшие после применения вакцины для профилактики гриппа, ангионевротические отеки (5 случаев) возникали после применения вакцины для профилактики гриппа (4 случая) и вакцины для профилактики вирусного гепатита В (1 случай). Побочные реакции в виде крапивницы (всего 5 случаев) были зарегистрированы при применении вакцин для профилактики гриппа (4 случая), вакцины для профилактики ветряной оспы (1 случай). Побочная реакция в виде коллапса (1 случай) наблюдалась так же при применении вакцины для профилактики гриппа. Все вышеперечисленные серьезные реакции имели благоприятный исход. Можно предположить, что большое число серьезных аллергических реакций на вакцину для профилактики гриппа, по сравнению с другими вакцинами, связано с более высокой «сообщаемостью» о ПР на данный вид вакцин.

Таблица 3

**ПР, зарегистрированные в электронной базе данных АИС «Росздравнадзор»,
возникшие при применении вакцин**

<i>Побочные реакции</i>	<i>Абс. число ПР с высокой ПСС (вероятная, возможная)</i>
Гипертермия	264
Головная боль	130
Гипертермия злокачественная	108
Головокружение	49
Боль в месте инъекции	24
Рвота	11
Боль в суставах	10
Отек ангионевротический	5
Крапивница	5
Шок анафилактический	4
Пронзительный крик (плач)	3
Боль в глазу	3
Трудность при ходьбе	2
Неvus меланоцитный, НПР, не описанная в инструкции по применению ЛС	2
Дерматит аллергический	2
Коллапс, потеря сознания	1
Сыпь кореподобная, увеличение лимфатических узлов	1
Итого:	624

Таблица 4

**Серьезные аллергические ПР, зарегистрированные в электронной базе данных АИС
«Росздравнадзор», возникшие при применении вакцин**

<i>Побочные реакции</i>	<i>Вакцина (МНН)</i>	<i>Абс. число ПР</i>
Шок анафилактический	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	4
Отек ангионевротический	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	4
Крапивница	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	4
Отек ангионевротический	Вакцина для профилактики вирусного гепатита В	1
Крапивница	Вакцина для профилактики ветряной оспы	1
Коллапс, потеря сознания	Вакцина для профилактики гриппа [инактивированная]	1
Итого:		15

В одном сообщении при введении живой коревой вакцины, наблюдались симптомы, связанные со специфическими свойствами вакцинного штамма и возникновением вакцинального инфекционного процесса (кореподобная сыпь, увеличение лимфатических узлов).

В двух сообщениях дается описание побочных реакций, сведения о которых не представлены в инструкции по применению препарата: невус меланоцитный при вакцинации против вируса папилломы человека.

Заключение ЦЭБЛС.

Анализ сообщений о ПР на применение вакцин, поступивших в базу данных АИС «Росздравнадзор» показал, что в основном на вакцины возникали известные общие и местные поствакцинальные реакции, сведения о которых имеются в инструкциях по применению.

Только в двух сообщениях зарегистрированы необычные побочные эффекты (на применение вакцины против вируса папилломы

АДМИНИСТРАТИВНЫЕ РЕШЕНИЯ, ПРИНЯТЫЕ В РЯДЕ СТРАН, СВЯЗАННЫЕ С БЕЗОПАСНОСТЬЮ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

за период 01.01.2011-28.02.2011

Лекарственные средства МНН	Лекарственные средства ТН	Предостережения и дополнения, внесенные в инструкции по применению ЛС	Ссылка на источник информации
1. Азитромицин	Азивок Азицид Азитрал Азитрокс Азитромицин Азитроцин АзитРус Азицид Зетамакс ретард Зи-фактор Зитролид Зитролид форте Зитроцин Сумамед форте Сумамецин форте Сумаclid Сумамед Сумамецин Сумамокс Тремак-Сановель Хемомицин	<p>Препарат противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе холестатическую желтуху/нарушение функции печени, ассоциированные с использованием Азитромицина.</p> <p>В послерегистрационном периоде появились сообщения о возможном развитии гепатита, некроза печени, печеночной недостаточности, в некоторых случаях приведших к летальному исходу.</p> <p>Врачам рекомендуется отменять Азитромицин при появлении симптомов нарушения функции печени.</p> <p>Возможно развитие побочных реакций, таких как анорексия, диспепсия, псевдомембранозный колит, панкреатит, пилорический стеноз, изменение окраски языка.</p>	<p>US FDA (США)</p> <p>http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm225814.htm</p>
2. Амидодарон	Амидодарон-Акри Амидодарон Амиокардин Веро-амидодарон Кардиодарон Кордарон	<p>В послерегистрационном периоде появилась информация о риске развития Dress- синдрома, который проявляется появлением сыпи, лихорадкой, эозинофилией и системными симптомами: аденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, интерстициальное заболевание легких.</p>	<p>US FDA (США)</p> <p>http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm239971.htm</p>
3. Антипсихотические лекарственные средства	-	<p>Внесение предостережений в инструкции всего класса антипсихотических ЛС о риске развития экстрапирамидных расстройств и симптомов отмены у новорожденных, матери которых принимали данные медикаменты в третьем триместре беременности.</p>	<p>US FDA (США)</p> <p>http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm245709.htm</p>
4. Бевацизумаб	Авастин	<p>Возможно развитие серьезных реакций гиперчувствительности и НПР, связанных с инфузией препарата.</p>	<p>Канада, ВОЗ</p> <p>WHO Pharmaceuticals newsletter №5, 2010</p> <p>www.hc-sc.gc.ca</p>

	Лекарственные средства МНН	Лекарственные средства ТН	Предостережения и дополнения, внесенные в инструкции по применению ЛС	Ссылка на источник информации
5.	Бевацизумаб	Авастин	Препарат Авастин для терапии метастатического рака молочной железы следует использовать только с препаратом Паклитаксел, относящимся к группе Таксанов. Авастин не следует применять с Доцетакселом, который также относится к группе Таксанов.	Европейское медицинское агентство http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2010/12/WC500099939.pdf
6.	Бисфосфонаты	-	У пациентов, получающих терапию бисфосфонатами, возможно развитие атипичных переломов диафиза бедренной кости (атипичный подвертельный и диафизальный).	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm242298.htm
7.	Варениклин	Варениклин	В послерегистрационном периоде появилась информация о риске развития ишемического и гемморагического инсульта.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm240390.htm
8.	Вориконазол	Вифенд	Риск возникновения новообразований кожи.	Швейцария http://www.swissmedic.ch/marktueberwachung/00091/00092/01473/index.html?lang=en
9.	Дроперидол, раствор для в/в введения	Дроперидол	Возможно развитие тяжелых форм аритмии. Применяется с целью профилактики и лечения рвоты в послеоперационном периоде только, если другое лечение оказалось неэффективным. Отмена показаний к применению: в качестве седативного средства и для нейролептаналгезии в анестезиологической практике. Необходимо проводить ЭКГ-мониторирование при использовании дроперидола.	Канада, ВОЗ WHO Pharmaceuticals newsletter №5, 2010 www.hc-sc.gc.ca
10.	Занамивир	Реленза	В послерегистрационном периоде зарегистрированы случаи вазовагально-подобных приступов. Занамивир предназначен для ингаляционного введения при помощи ингалятора, входящего в комплект. Данный препарат не предназначен для механического вдоха и через небулайзер.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm239917.htm
11.	Ингаляторные кортикостероиды, Глюкокортикоستيероиды для интраназального использования	Беклометазон Бетаметазон, Будесонид, Дексаметазон Мометазон, Преднизолон Триамцинолон Флутиказон	Риск развития психических или поведенческих отклонений, а также других системных НПР, включая задержку роста у детей.	Европейское медицинское агентство http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/11/WC500099367.pdf

	Лекарственные средства МНН	Лекарственные средства ТН	Предостережения и дополнения, внесенные в инструкции по применению ЛС	Ссылка на источник информации
12.	Инсулины	-	Повышение риска развития сердечной недостаточности при совместном применении с Пиоглитазоном.	Европейское медицинское агентство http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2011/01/WC500101504.pdf
13.	Карведилол	Акридиллол Багодиллол Дилатренд Карведигамма Карведилол Карведилол- Оболенское Карведилол- Сандоз Карведилол- Штада Карвенал Корветренд Карвидил Кориол Таллитон	Перед обширными оперативными вмешательствами не рекомендовано отменять длительно принимаемые бета-адреноблокаторы, даже, несмотря на то, что снижение способности сердца отвечать на адренергические стимулы под влиянием этих препаратов может увеличить риски, связанные с анестезией и хирургическими вмешательствами. В таких случаях необходимо обращать особое внимание на состояние пациента при проведении анестезии препарата-ми, угнетающими функцию миокарда (циклопропан и трихлорэтилен). У пациентов во время операции по удалению катаракты может развиваться интраоперационный синдром атонической радужки (flop iris syndrome).	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm242314.htm
14.	Клозапин	Азалептин Клозапин Клозастен Лепонекс	Возможно развитие слабости моторной функции кишечника (проявляется тошнотой, рвотой, запорами), которая может привести к непроходимости и некрозу кишечника.	Канада http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/bulletin/carn-bcei_v21n1-eng.php#a1
15.	Клозапин	Азалептин, Клозастен, Клозапин, Лепонекс	Запоры, ассоциированные с приемом Клозапина и других типичных и атипичных нейролептиков, являются следствием их периферической антихолинергической активности и могут привести к развитию серьезных, жизнеугрожающих осложнений в виде кишечной непроходимости, ишемии и перфорации стенки кишечника.	Австралия Australian Prescriber, vol. 34, #1, February 2011
16.	Литий	Лития бензоат Лития карбонат Лития оксидбутират Литонит Микалит Седалит	Длительная терапия литий-содержащими лекарственными препаратами может привести к нарушению функции почек.	Новая Зеландия, ВОЗ WHO Pharmaceuticals newsletter №5, 2010 www.medsafe.govt.nz

	Лекарственные средства МНН	Лекарственные средства ТН	Предостережения и дополнения, внесенные в инструкции по применению ЛС	Ссылка на источник информации
17.	Метформин	Багомет Глиформин Глюкофаж Ланжерин Метадиен Метоспанин Метфогама Метформин Метформин-Рихтер Новоформин Сиофор Софамет Форметин Формин Плива	У детей, находящихся на грудном вскармливании, возможно развитие гипогликемии. Поэтому кормящим матерям рекомендуется отказаться либо от кормления, либо от приема Метформина.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm239892.htm
18.	Мовектро	Кладрибин	ЕМЕА повторно отказало компании Merck Serono в регистрации на территории Европейского Союза нового показания (лечение ремитирующего рассеянного склероза) к применению препарата, посчитав, что даже при условии введения ограничений, риски от использования данного препарата по-прежнему превышают потенциальную пользу.	Европейское медицинское агентство http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_initial_authorisation/human/001197/WC500101072.pdf
19.	Нилотиниб	Тасигна	Возможно развитие внезапной смерти (может быть связано с нарушением реполяризации желудочков). Одновременное применение Нилотиниба и ингибиторов протонной помпы может приводить к снижению концентрации нилотиниба в плазме крови. Увеличение дозы нилотиниба и временного промежутка между приемом этих препаратов не приводит к уменьшению лекарственного взаимодействия.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm218929.htm
20.	Норфлоксацин	Локсон-400, Нолицин, Норилет, Нормакс	Риск развития гипогликемии.	Новая Зеландия http://www.lareb.nl/documents/kwb_2010_4_norfl.pdf
21.	Омализумаб	Ксолар	Потенциальный риск развития артериальных тромбозов.	Великобритания http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con108718.pdf

	Лекарственные средства МНН	Лекарственные средства ТН	Предостережения и дополнения, внесенные в инструкции по применению ЛС	Ссылка на источник информации
22.	Парацетамол		Контрольно-разрешительный орган США (US FDA) объяснил производителям лекарственных средств, содержащих Парацетамол, ограничить содержание данного ЛС в одной единице лекарственной формы (таблетка/ампула/ свеча/ капсула) до 325 мг.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm
23.	Пропранолол	Анаприлин Обзидан Пропранолола гидрохлорид	Возможно развитие реакций гиперчувствительности в виде анафилаксии, синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза, эксфолиативного дерматита, многоформной эритемы, миопатии, миотонии. При однократном употреблении алкоголя уровень Пропранолола в крови возрастает, а при хроническом алкоголизме характерно снижение концентрации Пропранолола.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm239952.htm
24.	Рибавирин	Веро-Рибавирин Ребетол Рибавин Рибавирин-ФПО Рибавирин Медуна Рибамидил Рибапег Триворин	У пациентов, страдающих хроническим вирусным гепатитом С, осложненным циррозом печени, терапия альфа-интерферонами может привести к увеличению риска развития печеночной недостаточности и смерти. У пациентов с ВИЧ-хроническим гепатитом С и выраженным циррозом, получающим высокоактивную антиретровирусную терапию, при комбинированной терапии альфа-интерферонами и Рибавирином повышен риск развития фатальной печеночной недостаточности. Рекомендуется тщательно контролировать клинический статус больного и функцию печени во время терапии. В случае ее декомпенсации (7 и более по шкале Чайлд-Пьюга) терапию следует отменить. При лечении Рибавирином возможно развитие отторжения трансплантата.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm218877.htm
25.	Ритуксимаб	Мабтера	У пациентов, принимающих Ритуксимаб, возможна реактивация вирусного гепатита В с фульминантным течением и летальными исходами. Как правило, гепатит развивается у онкогематологических больных через 4 месяца после начала терапии и спустя 1 месяц после введения последней дозы.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm241941.htm
26.	Ромиплостим	Энплейт	У пациентов с нарушением функции печени, принимающим Ромиплостим для лечения тромбоцитопенической пурпуры, возможно развитие тромбоза портальной вены. Пациентам с циррозом печени рекомендовано назначать Ромиплостим только в том случае, если польза превышает риск.	Велико-британия http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON105736

	Лекарственные средства МНН	Лекарственные средства ТН	Предостережения и дополнения, внесенные в инструкции по применению ЛС	Ссылка на источник информации
27.	Саквинавир	Инвироза	<p>Саквинавир может удлинять интервалы QT и PR. Данный эффект является дозозависимым.</p> <p>Рекомендовано:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Не использовать Саквинавир у больных с врожденным или приобретенным увеличением интервала QT, при наличии других предрасполагающих факторов для развития аритмии, в том числе сопутствующая терапия другими препаратами, которые увеличивают интервал QT и/или PR; - ЭКГ исследование необходимо до начала лечения и через 3-4 дня после начала терапии для оценки влияния препарата в динамике; - Использовать половину стандартной дозы Саквинавира в течение первой недели терапии у пациентов, не принимавших ранее каких-либо антиретровирусных препаратов. 	<p>ЕС, Канада, США</p> <p>http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con102845.pdf</p> <p>http://www.who.int/medicines/publications/Newsletter_6_2010.pdf</p>
28.	Сибутрамин	Голдлайн Линдакса Меридиа Слимия	ЕС, США, Канада, Австралия и Новая Зеландия отозвали препарат с фармацевтического рынка из-за риска развития сердечно-сосудистых осложнений.	ЕС, США, Канада, Австралия и Новая Зеландия Prescriber Update 2010\$ 31(4), December
29.	Ставудин	Актастав Веро-Ставудин Зерит Ставудин Стаг	Возможно развитие липоатрофии, липодистрофии.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm125306.htm
30.	Сукральфат	Вентер Сукральфат	Зафиксированы случаи гипергликемии у пациентов с сахарным диабетом.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm239763.htm
31.	Тоцилизумаб	Актебра	Возможно развитие тяжелых анафилактических реакций, приводящих к летальному исходу при использовании противоревматического препарата Тоцилизумаб.	Великобритания http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesformedicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalsonthesafetyofmedicines/CON105736

	Лекарственные средства МНН	Лекарственные средства ТН	Предостережения и дополнения, внесенные в инструкции по применению ЛС	Ссылка на источник информации
32.	Фуросемид	Лазикс Фуросемид	Фуросемид может привести к транзиторному повышению уровня креатинина. Повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови под влиянием Фуросемида может вызвать приступы подагры.	Medsafe (Новая Зеландия) http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/d/diurin40tab.pdf
33.	Эзетимиб/ Симва-статин	Инеджи	Прием данного комбинированного препарата может привести к развитию эректильной дисфункции и интерстициальной болезни легких.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm208609.htm
34.	Энтекавир	Бараклюд	Возможно развитие лактоацидоза, гепатомегалии, стеатоза, повышение печеночных трансаминаз.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm122819.htm
35.	Эритромицин, гранулы для приготовления суспензии для приема внутрь	Эомицин Эритромицин-Акос Эритромицин — Ферейн	Эритромицин противопоказан пациентам, принимающим Цизаприд и Пимозид. Возможно взаимодействие с колхицином. Эритромицин — умеренный ингибитор CYP3A4. Наблюдается значимое повышение концентрации колхицина в плазме крови при одновременном назначении с ингибиторами CYP3A4, такими как эритромицин. При одновременном применении этих двух препаратов следует учитывать необходимость коррекции дозировок колхицина и мониторинга состояния пациента с целью выявления признаков токсичности препарата. При применении Эритромицина возможно развитие интерстициального нефрита.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm243753.htm
36.	Этравирин	Интеленс	В послерегистрационном периоде зафиксированы случаи развития рабдомиолиза, проявляющиеся в виде миалгии, слабости.	US FDA (США) http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm239762.htm

ИТОГИ РАБОТЫ РЦ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ Г. МОСКВЫ ЗА ПЕРИОД 2009–2010 Г.Г.

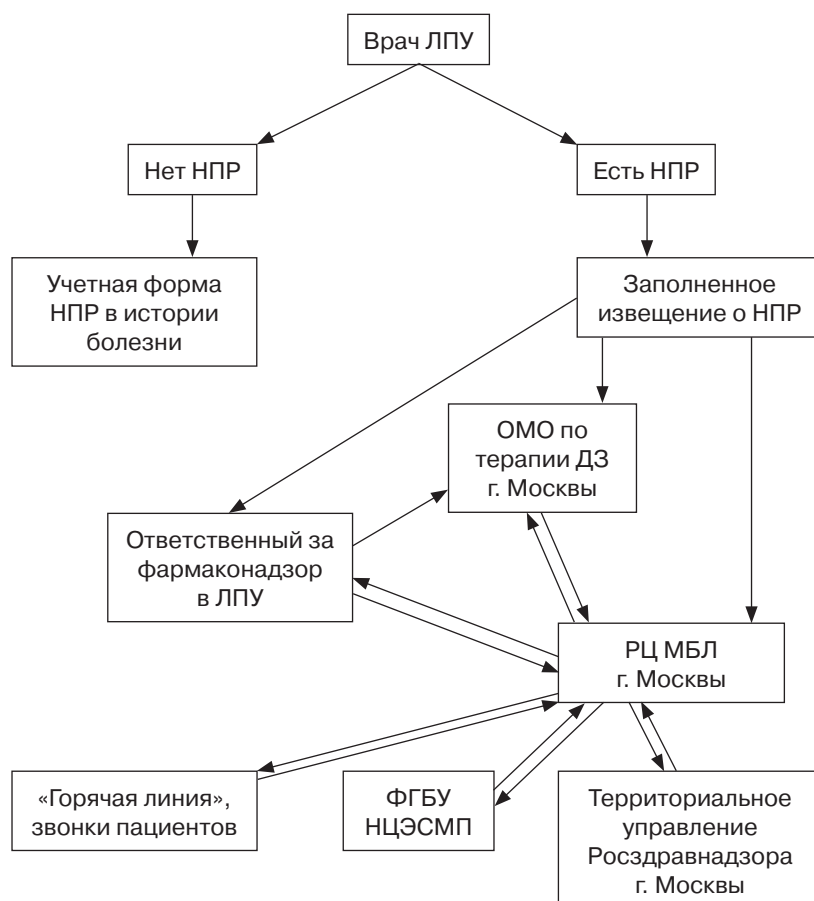
Волкова М. Ю.

В соответствии с Федеральным законом Российской Федерации от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» все «лекарственные препараты, находящиеся в обращении на территории Российской Федерации, подлежат мониторингу безопасности в целях выявления возможных негативных последствий их применения, предупреждения пациентов и их защиты от применения таких препаратов».

В связи с этим на территории РФ продолжает совершенствоваться система фармако-

надзора, в которой важные задачи возложены на Региональные центры мониторинга безопасности лекарств.

Московский Региональный центр мониторинга безопасности лекарств (РЦ МБЛ) организован на базе ГБУЗ «Центр сертификации и контроля качества лекарств Департамента здравоохранения г. Москвы» в августе 2009 года. На рис. 1 показана структура организации работы по фармаконадзору на территории г. Москвы, в которую входит и РЦ МБЛ.



Как видно из рисунка, врачи лечебно-профилактических учреждений (ЛПУ) при выявлении неблагоприятных побочных реакций (НПР) или неэффективности лекарственных средств (ЛС) должны заполнить утвержденную форму извещения о НПР в электронном виде или на бумажном носителе. Далее эта форма-извещение о НПР самостоятельно или через ответственных сотрудников по лечеб-

но-профилактическому учреждению направляется в организационно-методический отдел по терапии ДЗ г. Москвы или непосредственно в Региональный центр мониторинга безопасности лекарств (РЦ МБЛ). Сотрудники организационно-методического отдела по терапии проводят работу по сбору, обобщению и анализу информации о НПР, выявленных в лечебно-профилактических и лечебных учреждени-

ях, и предоставляют информацию в РЦ МБЛ. Региональный центр направляет информацию о выявленных НПР и случаях неэффективности ЛС в базу данных Росздравнадзора в виде заполненной карты-извещения, представленной в электронном формате. При получении сообщений о летальных исходах и серьезных НПР на ЛС информация о них направляется в территориальное управление Росздравнадзора г. Москве и Московской области и в Центр экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ НЦЭСМП Минздравсоцразвития РФ.

Региональный центр ежемесячно и в конце года предоставляет в Центр экспертизы безопасности лекарственных средств ФГБУ НЦЭСМП Минздравсоцразвития РФ отчет о полученных сообщениях о НПР или случаях терапевтической неэффективности ЛС.

Сбор и анализ информации по НПР

За время функционирования Регионального Центра мониторинга безопасности лекарств (РЦ МБЛ) с августа 2009 г. по ноябрь 2010 г. в РЦ МБЛ поступило и проанализировано 1484 сообщения о НПР на лекарственные средства. 1345 сообщений о НПР получено от врачей и 139 сообщений — непосредственно от пациентов. 792 сообщения (53,37%) было получено от врачей стационаров, 553 сообщения (37,26%) — от врачей амбулаторного звена. Сообщения, поступившие от клинических фармакологов, составляют 16,43% от общего числа сообщений от врачей. При составлении базы ответственных за работу в области фармаконадзора в ЛПУ было установлено, что только в 24% стационаров этой работой занимаются клинические фармакологи. Однако не всегда ЛПУ со штатным клиническим фармакологом активно занимается мониторингом безопасности лекарств.

Анализируя структуру сообщений о НПР можно отметить, что стабильно большая часть сообщений приходится на антимикробные лекарственные средства. Так, в отдельные месяцы число сообщений на препараты этой группы достигало 38%. Наибольшее число сообщений в базе данных РЦ МБЛ зафиксировано на антибиотики — Амоксиклав (37 сообщений), Цефазолин (33), Цефтриаксон (23), Цефотаксим (19) и на противомикробное средство Ципрофлоксацин (34). В основном НПР на указанные препараты являются серьезными (крапивница, ангионевротический отек, анафилактический шок).

Значительная часть сообщений в базе данных РЦ МБЛ приходится на ЛС из фармацевтической группы АПФ блокаторов (14%). Лидером по числу сообщений является препарат Эналаприл (90 сообщений). Для препаратов этой группы характерны серьезные реакции в виде крапивницы, ангионевротического отека, но чаще всего их прием сопровождается «сухой» кашель.

С препаратами из группы НПВС связано 8% сообщений. Больше всего сообщений (20) пришло на Диклофенак. НПР на препараты этой группы чаще всего серьезные и проявляются в виде крапивниц, дерматитов, ангионевротических отеков.

За время работы РЦ МБЛ было отмечено, что часть ЛПУ не проводят планомерной работы по выявлению НПР ЛС, а ограничиваются проведением одноразовых акций и сообщают одновременно сразу о нескольких НПР на один препарат. Так, в июле 2010 г. в РЦ МБЛ поступило 10 сообщений о НПР из одного ЛПУ на препарат Майсепт (иммунодепрессивное средство). В сентябре-октябре 2010 г. из нескольких ЛПУ поступило 62 сообщения о побочных реакциях препарата Ронбетал (МИБП — цитокин), в остальные месяцы извещений на эти препараты не поступало.

При анализе сообщений о НПР особое внимание уделяется серьезным реакциям, таким которые являются клинически значимыми событиями, создают угрозу жизни; приводят к госпитализации или ее продлению, к смерти пациента. Серьезных реакций, повлекших за собой инвалидизацию или развитие врожденных аномалий, за время работы РЦ МБЛ зафиксировано не было.

Из 1484 сообщений о НПР, поступивших в Центр, 846 (57%) отнесены к разряду серьезных.

В 5 случаях наблюдался смертельный исход. Так, в результате лечения пиелонефрита у 86 летней женщины препаратом Абактал возникла НПР, проявившаяся в виде язвы желудка, осложненной кровотечением, тромбоцитопенией в виде гематом. Эта реакция была предвиденной. Критерий серьезности этой НПР оценивается как «угроза жизни, смерть». Степень достоверности — «вероятная».

При введении Реополиглюкина пациенту с посттромботической болезнью развился анафилактический шок, после чего наступил летальный исход в результате острой коронарной недостаточности. Больной страдал еще це-

лым рядом заболеваний, лечился от сахарного диабета, ожирения, гипертонической болезни, метаболического синдрома. Критерий серьезности произошедшей НПР — угроза жизни, госпитализация, ее продление, смерть.

Степень достоверности взаимосвязи «НПР-лекарство» в данном случае отнесена к категории «вероятная».

У больной с хроническим остеомиелитом, картиной энцефалопатии обострился болевой синдром, в связи с чем она самостоятельно начала принимать анальгетическое средство Анальгин-хинин в суточных дозах до 20 таблеток. Через 5 дней возникла НПР, проявившаяся в иктеричности склер глаз, желтушности кожных покровов. Возникла необходимость госпитализации. На фоне гепатита у больной развился сепсис. Сочетание патологий и передозировки нестероидных противовоспалительных и жаропонижающих средств привело к смерти больной. Возникшая НПР предвидена и оценена как «вероятная».

При проведении местной анестезии при тонзилэктомии у ребенка 8 лет развился анафилактический шок, который, несмотря на проводимые реанимационные мероприятия, привел к смерти пациента. В анамнезе больного реакций на лекарственные препараты не отмечено, отмечены реакции на пыльцу растений и укусы насекомых. Степень достоверности возникшей НПР оценена как «вероятная».

Прямой антикоагулянт Клексан вызвал НПР, проявившуюся в виде внутрибрюшинного кровотечения, у больной в послеоперационном периоде. Продолжительность терапии до развития НПР составила двое суток. Критерий се-

рьезности НПР — смерть, степень достоверности НПР — «возможная», реакция предвидена.

Более 60% серьезных НПР закончились выздоровлением пациентов без последствий. Остальные стали причиной госпитализации или ее продления.

Нежелательные побочные реакции проявлялись со стороны различных органов и систем человеческого организма. Распределение НПР по органам и системам представлено в табл. 1.

Как видно из таблицы 1, реакции гиперчувствительности составляют более половины от общего числа НПР, из них 9,9% относятся к серьезным реакциям в виде ангионевротического отека и анафилактического шока.

Достаточно часто возникают реакции на лекарственные средства со стороны сердечно-сосудистой системы (19%), органов дыхания (3,86%), желудочно-кишечного тракта (2,97%).

Среди общего числа сообщений о НПР, поступивших в РЦ МБЛ, более чем в 9% случаев отмечали терапевтическую неэффективность лекарств.

Основными источниками информации о неэффективности лекарств были пациенты, позвонившие по телефону «Горячая линия», который работает в нашем Центре. При регистрации таких сообщений возникают определенные сложности, так как звонят в основном пожилые люди, которые часто затрудняются назвать производителя, номер серии и другие характеристики подозреваемого ЛС, описать препараты сопутствующего лечения, без чего сложно составить полноценное извещение о непредвиденной побочной реакции/неэффективности ЛС.

Т а б л и ц а 1

Распределение НПР по органам и системам

Виды НПР	Число сообщений	
Реакции гиперчувствительности	834	56,19%
Реакция со стороны сердечно-сосудистой системы	283	19,05%
Реакция со стороны ЖКТ	44	2,97%
Реакция со стороны органов кроветворения	14	0,95%
Кровотечение	14	0,95%
Реакция со стороны органов дыхания	58	3,86%
Реакция со стороны органов чувств	28	1,90%
Реакция со стороны выделительной системы	14	0,95%
Боль различной локализации	28	1,90%
Слабость	28	1,90%
Неэффективность лекарств	139	9,36%

В РЦ МБЛ поступали сообщения как о НПР уже известных и описанных в разделе «Побочные эффекты» клинико-фармакологических статей на ЛС, так и о непредвиденных

реакциях, информация о которых отсутствовала в инструкциях по их применению.

Таких сообщений за время работы Центра было зафиксировано 37 (табл. 2).

Т а б л и ц а 2

Выявленные непредвиденные побочные реакции (НПР), информация о которых отсутствовала в инструкциях по применению ЛС

<i>Подозреваемое лекарственное средство</i>	<i>НПР</i>	<i>Критерий серьезности НПР</i>	<i>Причинно-следственная связь «НПР — лекарство»</i>
Спазган	Головокружение, чувство нехватки воздуха, слабость	Госпитализация или ее продление	Вероятная
Бисопролол	Отек ангионевротический	Госпитализация или ее продление	Возможная
Магния сульфат	Отек ангионевротический	Клинически значимое событие	Вероятная
	Сыпь зудящая	Клинически значимое событие	Вероятная
Альбумин	Озноб, снижение артериального давления	Госпитализация или ее продление	Вероятная
	Высокое артериальное давление	Госпитализация или ее продление	Вероятная
	Тахикардия, боли за грудиной, тремор конечностей	Госпитализация или ее продление	Вероятная
	Тремор конечностей, дыхательная недостаточность, психомоторная гиперактивность	Госпитализация или ее продление	Вероятная
Цефтриаксон	Гипотония, тахикардия, боль в сердце	Клинически значимое событие	Возможная
Реаферон-ЕС	Лекарственный гепатит	Клинически значимое событие	Возможная
Дицинон	Повышение артериального давления	Несерьезная	Возможная
Натрия хлорид	Гипертермия, повышение артериального давления, тошнота, рвота	Клинически значимое событие	Возможная
Верапамил	Сердцебиение, повышение артериального давления	Клинически значимое событие	Возможная
Натрия тиосульфат	Головокружение, слабость, сердцебиение	Несерьезная	Возможная
	Рвота, диарея	Несерьезная	Возможная
Индапамид	Отек ангионевротический	Клинически значимое событие	Возможная
Варфарин	Отек лица	Клинически значимое событие	Возможная
Панангин	Токсикодермия	Клинически значимое событие	Вероятная
	Крапивница, отек верхних конечностей, лица, шеи	Клинически значимое событие	Возможная
Пирацетам	Желудочковая аритмия	Несерьезная	Возможная
Супрастин	Отек ангионевротический, крапивница	Госпитализация или ее продление	Сомнительная

<i>Подозреваемое лекарственное средство</i>	<i>НПР</i>	<i>Критерий серьезности НПР</i>	<i>Причинно-следственная связь «НПР — лекарство»</i>
Кортексин	Высокое артериальное давление, головокружение	Несерьезная	Возможная
Бициллин 5	Головокружение, тошнота	Клинически значимое событие	Возможная
Эритромицин	Головокружение, одышка, сердцебиение	Не серьезная	Возможная
Актовегин	Кратковременная потеря сознания	Клинически значимое событие	Возможная
Аллокин-альфа	Гипертермия, отек лица	Клинически значимое событие	Возможная
Парацетамол	Онемение	Госпитализация или ее продление	Вероятная
Карбамазепин	Гастрит	Клинически значимое событие	Возможная
Ацетилсалициловая кислота	Слезотечение, аллергический конъюнктивит	Несерьезная	Сомнительная
	Недостаточность почечная острая	Госпитализация или ее продление	Возможная
Артезин	Высокое артериальное давление	Несерьезная	Возможная
Бициллин-3	Слабость, головокружение	Несерьезная	Возможная
Зоксон	Высокое артериальное давление	Несерьезная	Условная
Рифампицин	Тромбофлебит в области правой голени	Продление госпитализации	Возможная
Моночинкве	Высокое артериальное давление	Клинически значимое событие	Вероятная
Пентоксифиллин	Высокое артериальное давление	Клинически значимое событие	Вероятная
Нолипрел форте	Наджелудочковая тахикардия	Несерьезная	Возможная
Фурагин	Мышечные судороги	Клинически значимое событие	Возможная
Корвалол	Отек ангионевротический	Госпитализация или ее продление	Вероятная

Как видно из таблицы, степень достоверности причинно-следственной связи «НПР- лекарство» в 12 случаях из 37 были отнесены к категории «вероятная» и в 22 — «возможная».

Организационно-методическая работа

Сотрудники РЦ МБЛ совместно с организационно-методическим отделом по терапии ДЗ г. Москвы проводят обучающие занятия по технологии сбора, анализа и обобщения информации о НПР на лекарственные средства для представителей лечебно-профилактических учреждений г. Москвы.

По инициативе РЦ МБЛ были внесены дополнения в карту-извещение о НПР ЛС

в соответствии с изменениями, которые неоднократно вносились в электронную версию карты-извещения Росздравнадзора.

Новая форма извещения о НПР утверждена распоряжением ДЗ г. Москвы №215-р от 09.03.2010 г..

Сотрудниками РЦ МБЛ создана и корректируется база данных ответственных по фармаконадзору в медучреждениях г. Москвы. Через ответственных по фармаконадзору осуществляется информационная работа в области качества и безопасности лекарственных средств с работниками здравоохранения (рассылка информационных писем ФГБУ НЦЭСМП, РЦ МБЛ о фальсифицированных и забракованных ЛС). По телефону «Горячая линия»

сотрудники Регионального центра проводят работу по информированию населения г. Москвы о качестве лекарственных средств, реализуемых через аптечную сеть города.

Сотрудники Центра ведут работу по составлению рейтинга ЛПУ, работающих наиболее активно и постоянно в области фармаконадзора, который представлен в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

ЛПУ, наиболее активно выявлявшие НПР за отчетный период

<i>Название ЛПУ</i>	<i>Число сообщений</i>	<i>Название ЛПУ</i>	<i>Число сообщений</i>
Амбулаторное звено:			
ПВЛ № 7	17	ГП № 107	71
ГП № 66	17	ГП № 218	22
КВД № 28	18	ГП № 206	15
Стационарное звено:			
СМП	300	КВД № 28	20
ГКБ №17	27	ГКБ № 7	42
ПТД № 13	38	ГКБ №59	28
ГКБ № 20	29	ГКБ № 33	24
ГВВ № 3	79	ГКБ №52	99
ГКБ № 64	25		

● БАД И КОМПОНЕНТЫ БАД

СРЕДСТВА АЛЬТЕРНАТИВНОЙ МЕДИЦИНЫ: *риск развития серьезных НПР в результате взаимодействия с лекарственными средствами (ЛС)*

Австралия. Средства альтернативной медицины (САМ) — это биологически активные добавки (БАД), содержащие в своем составе травы, витамины, минералы, вещества, используемые в ароматерапии, гомеопатические средства, лекарственные препараты.

Особенно популярны среди населения биологически активные добавки. По данным некоторых исследований около 60% населения Австралии регулярно принимают САМ, при этом 50% пациентов используют их совместно с ЛС. Согласно сведениям другого исследования, из 3070 опрошенных пациентов, около 74,2% употребляют по крайней мере одно ЛС и одну БАД, а 32,5% из них принимают 3 препарата и 3 БАД.

Столь широкое совместное применение многих ЛС со средствами альтернативной медицины, как показала практика, часто сопровождается развитием у больных неблагоприятных побочных реакций (НПР) вследствие их взаимодействия.

Факторы риска в развитии взаимодействия БАД с ЛС включают в себя:

- Индивидуальные особенности организма пациента: возраст, пол, наличие сопутствующих заболеваний и т. д.
- Особенности лекарственной терапии: высокая лекарственная нагрузка, изменения в назначениях, использование препаратов с узкой широтой терапевтического действия, ограниченные пути элиминации ЛС и т. д.

Ввиду своей сложной химической структуры средства растительного происхождения могут вступать во взаимодействие с ЛС за счет влияния на систему цитохрома Р450 или транспортный Р — гликопротеин. Многие БАД, как и ЛС, являются индукторами или ингибиторами данных систем. Классическим примером является фармакокинетическое взаимодействие зверобоя продырявленного (St John's wort) с целым рядом препаратов. Вследствие индукции зверобоем цитохромов СYP1A2, СYP3A4, СYP2C9 и Р — гликопротеина, происходит снижение концентрации некоторых лекарственных средств в крови.

В таблице 1 приведен ряд научно подтвержденных взаимодействий БАД с лекарственными средствами. Данная таблица иллюстрирует наиболее серьезные и клинически значимые события, возникшие при использовании средств растительного происхождения совместно с некоторыми ЛС.

Таблица 1

Научно подтвержденные взаимодействия БАД с некоторыми лекарственными средствами

БАД	ЛС	Возможный исход взаимодействия	Тяжесть осложнений, вызванных взаимодействием, и уровень доказательности*	Предполагаемый механизм взаимодействия/ Комментарии
Вечернее масло из примулы	Антиагреганты, Варфарин	Усиление эффекта ЛС	Тяжелые, уровень В	Содержит в своем составе гамма-линоленовую кислоту, которая предположительно является антикоагулянтом
Чеснок	Оральные контрацептивы	Снижение эффекта ЛС	Умеренные, уровень D	Индукция СYP 3A4
	Саквинавир/нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Снижение эффекта и концентрации ЛС в крови	Тяжелые, уровень В	Индукция СYP 3A4
	Антиагреганты, Варфарин	Повышение риска развития кровотечения	Умеренные, уровень D	Теоретически является антикоагулянтом

БАД	ЛС	Возможный исход взаимодействия	Тяжесть осложнений, вызванных взаимодействием, и уровень доказательности*	Предполагаемый механизм взаимодействия/ Комментарии
Гинкго	Противосудорожные средства	Повышение риска развития судорог	Умеренные, уровень D	Высокие концентрации гингготоксина могут обладать нейротоксичностью
	Варфарин, антиагреганты	Повышение риска развития кровотечения	Тяжелые, уровень D	Антиагрегантное действие после нескольких недель применения
	Субстраты CYP2C9 (Глипизид, Варфарин, Целекоксиб)	Повышение концентрации ЛС — субстратов в крови	Умеренные, уровень D	Ингибитор CYP2C9
	Субстраты CYP2C19, CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4	Повышение концентрации ЛС — субстратов в крови	Умеренные, уровень B	Потенциальный ингибитор данных ферментов
	Гипогликемические средства	Повышение или снижение эффекта ЛС	Умеренные, уровень B	Обладает переменным эффектом на уровень глюкозы в крови
Глюкозамин	Варфарин	Повышение риска развития кровотечения	Тяжелые, уровень D	Имеется несколько случаев повышения международного нормализованного отношения (МНО) на фоне совместного применения этих веществ.
Боярышник	Блокаторы медленных кальциевых каналов, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы	Усиление эффекта ЛС	Тяжелые, уровень D	Усиление вазодилатирующего эффекта
	Дигоксин, бета-блокаторы	Усиление эффекта ЛС	Тяжелые, уровень D	Воздействует на частоту сердечных сокращений или уровень артериального давления. Боярышник обладает кардиотонизирующим эффектом
Кава	Лекарственные средства — депрессанты ЦНС	Усиление эффекта ЛС	Тяжелые, уровень D	Усиление сонливости
	ЛС — субстраты CYP1A2, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, CYP3A4,	Повышение концентрации ЛС — субстратов в крови	Умеренные, уровень B	Кава является потенциальным ингибитором данных ферментов
	ЛС — субстраты P — гликопротеина	Повышение концентрации ЛС — субстратов в крови	Умеренные, уровень D	
Зверобой продырявленный	Алпразолам	Снижение эффекта и концентрации ЛС в крови	Тяжелые, уровень B	Повышенный риск развития серотонинового синдрома
	Амитриптилин	Усиление эффекта ЛС	Тяжелые, уровень B	
	Антидепрессанты, трамадол	Усиление эффекта ЛС	Тяжелые, уровень D	
	Петидин	Усиление эффекта ЛС	Тяжелые, уровень D	
	Триптаны	Усиление эффекта ЛС	Умеренные, уровень D	

БАД	ЛС	Возможный исход взаимодействия	Тяжесть осложнений, вызванных взаимодействием, и уровень доказательности*	Предполагаемый механизм взаимодействия/ Комментарии
	Клопидогрел	Повышение риска развития кровотечения	Умеренные, уровень В	Усиление превращения в активный метаболит
	ЛС — субстраты CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4 (Иматиниб, Индинавир, Такролимус, Карбамазепин, Фенитоин)	Снижение эффекта и концентрации ЛС в крови	CYP3A4 — Тяжелые, уровень В CYP1A2, CYP2C9 — Умеренные, уровень В	Индуктор ферментов цитохрома P450
	Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы	Снижение эффекта и концентрации ЛС в крови	Тяжелые, уровень В	Индуктор ферментов CYP3A4
	Оральные контрацептивы	Снижение концентрации ЛС в крови	Тяжелые, уровень В	Риск развития межменструального кровотечения/неэффективности контрацепции
	ЛС — субстраты Р — гликопротеина (Дигоксин, Фексофенадин, Иринотекан)	Снижение эффекта и концентрации ЛС в крови	Тяжелые, уровень В	Индуктор кишечного Р — гликопротеина
	Симвастатин	Снижение концентрации ЛС в крови	Умеренные, уровень В	Снижение концентрации Статинов до 28%
	Варфарин	Снижение эффекта ЛС	Тяжелые, уровень В	Индуктор CYP1A2, CYP2C9, CYP3A4
Валериана	Алпразолам	Повышение концентрации ЛС	Тяжелые, уровень В	Ингибитор CYP3A4. В одном из проведенных исследований уровень Алпразолама в крови повышался до 19%
	ЛС — депрессанты ЦНС	Усиление эффекта ЛС	Тяжелые, уровень D	Лекарственный эффект, обусловленный фармакодинамикой препарата
	ЛС — субстраты CYP3A4	Усиление эффекта ЛС — субстрата	Умеренные, уровень D	--

Примечание:

CYP = Цитохром P450

* Сведения о взаимодействии получены из Базы данных лекарственных средств растительного происхождения (Natural Medicines Comprehensive Database). Оценка тяжести осложнений, вызванных взаимодействием, производилась на основании полученных сведений о возникновении осложнений.

Тяжелые осложнения, вызванные взаимодействием. Развитие серьезных и жизнеугрожающих неблагоприятных побочных реакций у пациентов на фоне совместного применения ЛС и БАД. В случае использования большим данной комбинации следует тщательно наблюдать за состоянием его здоровья ввиду высокого риска развития серьезных НПР.

Умеренные осложнения, вызванные взаимодействием. Следует применять с осторожностью или избегать назначения данной комбинации ввиду риска развития НПР. В случае назначения рекомендуется мониторинг состояния здоровья пациента.

Легкие осложнения, вызванные взаимодействием. Следует иметь ввиду вероятность развития взаимодействия ЛС и БАД, предостеречь пациента о возможных симптомах НПР и объяснить как поступать в случае их появления.

Уровень доказательности:

A — результаты мета-анализа или высококачественного рандомизированного исследования

B — данные нерандомизированного клинического исследования, обзора литературы, клинического когортного наблюдения или исследования типа «случай — контроль», анализа анамнестических сведений или эпидемиологического исследования.

C — общепринятая точка зрения или экспертное мнение

D — единичный случай; данные исследований, проведенных на животных *in vitro* или теории, основанные на фармакологических свойствах исследуемых веществ.

Заключение

Пациенты нередко применяют БАД совместно с традиционными ЛС. В связи с этим, специалистам здравоохранения следует всегда принимать во внимание потенциальную вероятность развития фармакокинетического или фармакодинамического лекарственного взаимодействия между БАД и лекарственными препаратами.

Источник информации

Geraldine M Moses et al., Drug interactions with complementary medicines, Australian prescriber volume 33, number 5, December 2010



БАД ДЛЯ СНИЖЕНИЯ ВЕСА: возможные риски

Настоящее время характеризуется ростом числа людей во всем мире, страдающих избыточным весом и ожирением. Ожирение это хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением в организме жировой ткани. Причиной развития ожирения могут быть эндокринные, гипоталамические нарушения, резкое ограничение физической активности без коррекции привычного питания. Но чаще всего, как показывает опыт Клиники института питания РАМН, встречается алиментарно-конституциональная форма ожирения, обусловленная систематическим перееданием.

Ожирение и избыточный вес это не только эстетическая проблема. Накопление жировой массы в организме является фактором риска в развитии многих серьезных заболеваний: сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета типа 2, заболеваний печени и желчного пузыря, опорно-двигательного аппарата. Эти заболевания встречаются при ожирении в 6–9 раз чаще, чем у лиц того же пола и возраста, не имеющих лишнего веса. Продолжительность жизни больных с ожирением на 10–12 лет короче, чем у лиц с нормальной массой тела.

Очевидно, что лечение ожирения должно носить комплексный характер. Изменение образа жизни и привычек питания, увеличение физической активности играют большую роль в лечении ожирения, особенно на первых этапах его развития. Однако многие больные с избыточной массой тела вынуждены прибегать к лекарственной терапии, которая должна проводиться под контролем врача.

Очень широко в последнее время стали применяться биологически активные добавки

(БАД) с целью не только лечения ожирения, но и коррекции фигуры в погоне за новомодными стандартами, часто ошибочно полагая, что БАД эффективны и абсолютно безопасны.

Мировой опыт применения БАД показал, что с их использованием может быть связан повышенный риск развития многочисленных, в том числе и серьезных осложнений, так как в их составе зачастую присутствуют разнообразные не декларируемые биологически активные компоненты, такие как:

- токсичные растения (вид *Aristolochia*),
- сильнодействующие компоненты растений, не рекомендуемые для использования в контроле за лишним весом (*Ephedra sinica*),
- растительные слабительные с потенциальным гепатотоксическим и нефротоксическим эффектами (антрахиноны),
- сильнодействующие лекарственные препараты.

Токсичные растения (*Aristolochia*) в составе БАД

В состав некоторых БАД для борьбы с лишним весом могут входить ядовитые растения, например, некоторые виды Кирказона (лат. *Aristolochia*), которые использовались с этой целью в народной медицине во многих частях мира. В настоящее время их использование запрещено во многих странах из-за высокой токсичности аристолохиевой кислоты, которая является мощным нефротоксином и канцерогеном. На территории РФ с 2008 года запрещен ввоз, изготовление и продажа биологически активных добавок, в состав которых входит Кирказон [2]. Аналогичные решения приняты во многих странах мира.

Из-за ошибочной замены схожими видами или путаницы в номенклатуре некоторые БАД для борьбы с лишним весом вместо нетоксичной травы Стефания четырехтычинковая (*Stephania tetrandra*) часто содержали *Aristolochia*. Неконтролируемое и длительное использование *Aristolochia*, как оказалось, может привести к нефропатии, быстро прогрессирующему интерстициальному нефриту и малигнизации уретры в связи с воздействием аристолохиевой кислоты. Факторы риска в развитии данных заболеваний включают длительность использования БАД (накопленная доза), различия в энзимах цитохрома P450, участвующих в биоактивации и детоксикации аристолохиевой кислоты, а также одновременное применение других фитотоксинов.

БАД для снижения веса тела, содержащие Кирказон (*Aristolochia fangchi* или *Aristolochia manshuriensis*), до сих пор продаются через Интернет или на рынках в качестве средства для лечения ожирения и других заболеваний, несмотря на общемировую оповещенность о риске возникновения неблагоприятных эффектов этих растений. БАД, которые должны были содержать *S.tetrandra*, часто содержат аристолохиевую кислоту, что подтверждалось специальным тестированием. Кроме того, маркировка таких БАД несет ложную информацию, так как содержат травы, отличные от указанных на этикетке.

Сильнодействующие растительные компоненты в составе БАД

БАД для борьбы с лишним весом могут содержать сильнодействующие растительные компоненты, не предназначенные для использования в контроле над весом тела. Например, добавки, содержащие алкалоиды эфедры и гуараны (производные кофеина), были широко разрекламированы как средства для снижения веса и энергостимуляторы. Эфедрин обладает альфа-и бета-адренергической активностью, их неправильное использование и злоупотребление может сопровождаться передозировкой, приводящей к тяжелой артериальной гипертензии, тахикардии, инфаркту миокарда, инсульту, судорогам, психическим расстройствам и смерти. Воздействие эфедрина на сердечно-сосудистую систему и ЦНС усиливается при приеме других стимуляторов, таких как кофеин.

Лекарственные препараты в составе БАД

БАД для борьбы с лишним весом могут содержать антраноидные слабительные препараты. Антраноиды (антрахиноны, антроны и диантроны) обладают слабительным эффектом за счет стимуляции перистальтики. В некоторых БАД для похудения, содержащих антрахиноны, могут содержаться следующие растения: сенна (*Cassia senna* или *Cassia angustifolia*), кассия (*Cassia obtusifolia*), кора жостера (*Rhamnus purshiana*), ревеня, китайский горец и алоэ. В некоторых исследованиях был выявлен повышенный риск развития колоректального рака при использовании антрахинон-содержащих слабительных. Однако указания на наличие этих трав в составе БАД на этикетках такой продукции нередко отсутствуют. Также на этикетках многих БАД отсутствует предупреждение о возможных неблагоприятных побочных реакциях и противопоказаниях.

В связи с этим, а также в связи с гепатотоксичностью и нефротоксичностью, не рекомендовано постоянное или длительное применение БАД, содержащих антраноидные слабительные препараты.

Такие биологические активные добавки должны использоваться по назначению и под контролем врача.

Неблагоприятные побочные реакции могут возникнуть в результате содержания в составе БАД для похудения лекарственных препаратов, обладающих прямой токсичностью или вызывающих токсические эффекты при взаимодействии с другими лекарственными и растительными препаратами.

Очень часто в составе БАД для лечения ожирения содержатся препараты для подавления аппетита, такие как Сибутрамин. В настоящее время от применения Сибутрамина отказались во многих странах мира из-за возможного риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

В составе БАД обнаруживали слабительные препараты, например, бисакодил и лекарственные средства, маскирующие неблагоприятные побочные реакции дополнительных ингредиентов.

В БАД для снижения веса определялись вещества, которые уже длительное время запрещены из-за их токсичности. Например, Фенолфталеин, Фенфлюрамин. Фенолфталеин — безрецептурное слабительное, которое было удалено с рынка из-за риска развития онкологических заболеваний. Фенфлюрамин был отозван с рынка в 1997 году из-за риска развития пороков сердца и легочной гипертензии.

Описаны случаи развития тяжелой интоксикации фенфлюрамином через 2 часа после первого приема БАД.

N-нитрозо-фенфлюрамин является производным фенфлюрамина, обладает выраженными гепатотоксическими свойствами. С 2001 г. по 2002 г. в Японии было зарегистрировано более 800 случаев токсического повреждения печени у людей, использовавших БАД для борьбы с лишним весом, содержащих N-нитрозо-фенфлюрамин. N-нитрозо-фенфлюрамин добавляется в БАД для усиления эффекта потери веса или для маскировки присутствия фенфлюрамина.

Имеются сведения о том, что после приема БАД для борьбы с лишним весом, содержащей антрахиноны и высоко гепатотоксичный N-нитрозо-фенфлюрамин, может развиваться

острая печеночная недостаточность, требующая трансплантации печени.

Есть несколько сообщений о развитии тиреотоксикоза вследствие использования БАД для лечения ожирения, содержащих тиреоидные гормоны или экстракты щитовидной железы животных. Так, во Франции наблюдали несколько таких серьезных случаев после употребления БАД, в которых присутствовал экстракт щитовидной железы свиней. Пациентам потребовалась госпитализация в отделение интенсивной терапии. Присутствие в таких БАД кофеина и сибутрамина может усугублять симптомы тиреотоксикоза.

Заключение

БАД для борьбы с лишним весом не рекомендуется использовать в комплексной программе по снижению веса, так как они могут содержать большое число активных веществ, сведения о которых отсутствуют на упаковке и не указаны в сопровождающей документации. Такие БАД могут обладать потенциально вредным воздействием на организм человека.

Следует учитывать, что БАД не подвергаются контролю качества и безопасности, аналогичного тому, который является обязательным для лекарственных средств. Поэтому необходимо с большой осторожностью принимать БАД для снижения веса, поскольку они могут обладать как прямой токсичностью, так и вызывать неблагоприятные эффекты в результате взаимодействия с одновременно применяемыми лекарственными препаратами. Применение БАД должно осуществляться под контролем врача.

Источники информации

— Drug Safety: 1 June 2009 — Volume 32 — Issue 6 — pp. 453–456

— Санитарно-эпидемиологические правила и нормативы СанПиН 2.3.2.2351-08, утвержденные постановлением Главного государственного санитарного врача Российской Федерации от 5 марта 2008 г. № 17.



ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ НАПИТКИ: риск развития сердечно-сосудистых нарушений и эпилептических припадков

Канада. В контрольно-разрешительный орган Министерства здравоохранения Канады поступило новое сообщение о возникновении эпилептических приступов, связанных с употреблением энергетических напитков.

Восемнадцатилетний мужчина для снятия усталости после бессонной ночи выпил в течение получаса 2 банки энергетического напитка «Red Bull Energy Drink» объемом 355 мл на голодный желудок. Спустя час у него развился приступ тонико-клонических судорог (Grand Mal). До этого случая пациент чувствовал себя хорошо, не принимал никаких лекарственных препаратов и накануне не употреблял кофеин-содержащие напитки. Предшествующих эпизодов развития эпилептических приступов или наличия травм головы в анамнезе у молодого человека также не было. В отделении неотложной помощи состояние мужчины нормализовалось. В биохимическом анализе крови отмечалось незначительное отклонение показателей электролитного баланса. Тест на наркотические вещества был отрицательным. Электрокардиография и компьютерная томография головы не выявили никакой патологии. Пациенту был назначен Ацетаминофен (Парацетамол), после чего он выписан из больницы в тот же день. В течение последующего годичного наблюдения повторных судорожных приступов не отмечалось.

В общей сложности на территории Канады зарегистрировано четыре случая развития эпилептических приступов, связанных с употреблением энергетических напитков. Все они были описаны как впервые возникшие эпилептические припадки у взрослых людей на фоне интенсивного потребления энергетических напитков. В двух из этих случаев энергетические напитки принимались на пустой желудок.

Другими возможными серьезными неблагоприятными побочными реакциями (НПР), связанными с употреблением данных продуктов, являются нарушения ритма сердца и осложнения со стороны нервной системы. Так, ранее в Канаде был зарегистрирован случай развития тахикардии и боли в грудной клетке, подъема артериального давления до 200 мм рт.ст. у 55-летнего мужчины с патологией сердечно-сосудистой системы в анамнезе после приема напитка «5 — Hour Energy drink». Больной постоянно лечился Розуватастином, Гидрохлоротиазидом, Ацетилсалициловой кислотой, Квинаприлом и Дилтиаземом по поводу своего заболевания. Через 30–60 мин после выпитого энергетического напитка пациент почувствовал сильное сердцебиение и боль в груди, после чего обратился в стационар за медицинской помощью,

где было проведено лечение Лоразепамом. Мужчина был выписан из больницы в тот же день.

Энергетический напиток «5 — Hour Energy drink» не имеет официального разрешения на продажу на территории Канады.

Энергетические напитки очень популярны, широкодоступны в розничной торговле и используются для кратковременного повышения умственной активности и физической работоспособности. Как правило, в них содержатся кофеин, таурин, витамины и глюкуронолактон.

В связи с этими данными не рекомендуется давать энергетические напитки детям, беременным и кормящим женщинам, пациентам, страдающим заболеваниями нервной или сердечно-сосудистой систем, людям, чувстви-

тельным к кофеину. Энергетические напитки не следует употреблять в качестве средства для утоления жажды, в количестве более 1 банки в день или смешивать с алкоголем, так как все это может привести к развитию НПП.

Источники информации

http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/alt_formats/pdf/iyh-vsv/food-aliment/boissons-energ-drinks-eng.pdf

— Red Bull 355 mL Energy Drink [product information NPN 80013474]. Ottawa (ON): *Natural health product database*, Health Canada; 2009. (accessed 2010 Aug. 9).

— Iyadurai SJ, Chung SS. *New-onset seizures in adults: possible association with consumption of popular energy drinks*. *Epilepsy and Behav* 2007;10(3):504–8. [PubMed]

— *How much caffeine is in your daily habit?* Mayo Foundation for Medical Education and Research; 2007. Available: www.mayoclinic.com/health/caffeine/AN01211 (accessed 2008 Dec. 23).

Технический редактор *Е. В. Матусовская*

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-21648 от 22.08.2005

Подписано в печать 24.03.2011. Печать офсетная. Усл. печ. л. 4

Бумага офс. № 1. Тираж 3000 экз.

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

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

