

**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. Лепехин
(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

№ 3

2011

СОДЕРЖАНИЕ

■ ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

- 34-е ежегодное совещание представителей национальных центров фармаконадзора стран — участников программы ВОЗ по международному мониторингу лекарств** 3
- Парацетамол: профилактика развития гепатотоксических эффектов.** Астахова А. В., Казаков А. С., Лепехин В. К., Дармостукова М. А. Центр экспертизы безопасности лекарственных средств (ЦЭБЛС) ФБГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития РФ 5
- Теоретический риск передачи вирусов с препаратами ферментов поджелудочной железы свиней (панкреатин)** 14

■ АДМИНИСТРАТИВНЫЕ РЕШЕНИЯ

- Алискирен: риск развития тяжелого нарушения функции почек** 19
- Антипсихотические препараты: аномальные мышечные подергивания и симптом отмены у новорожденных** 19
- Вальпроаты: риск развития врожденных аномалий** 19
- Варениклин: риск развития сердечно-сосудистых осложнений** 20
- Гидрохлоротиазид: новые данные о безопасности препарата** 21
- Ингибиторы протонной помпы: риск развития гипомagneмии** 21
- Лефлуномид: новые предостережения в инструкции** 22
- Монтелукаст: риск развития тромбоцитопении и поражений печени** 23
- Пиоглитазон: риск развития интерстициальной пневмонии** 23
- Пиоглитазон: приостановлено применение во Франции** 23
- Росиглитазон: приостановка действия лицензии на продажу на территории ЕС** 24
- Финастерид и Дутастерид: повышенный риск развития рака простаты** 24
- Статины: новые рекомендации по применению, дозам, противопоказаниям и взаимодействиям** 24

■ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

| | |
|--|----|
| Амиодарон: осложнения со стороны органа зрения | 27 |
| Апротинин (Трасилол): возможные серьезные побочные реакции | 27 |
| Ацетилсалициловая кислота, Ибупрофен и Парацетамол при беременности: риск развития крипторхизма | 29 |
| Дронедарон: повышенный риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода | 30 |
| Дронедарон: ограничение применения | 30 |
| Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие Дроспиренон: повышение риска развития венозной тромбозной эмболии | 30 |
| Леналидомид (ревлимид): риск развития вторичных опухолей при меланоме | 31 |
| ЛС различных групп: гипонатриемия | 32 |
| Метоклопрамид: риск развития поздней дискинезии | 33 |
| Метиленовый синий: риск развития серотонинового синдрома при совместном применении с ингибиторами обратного захвата серотонина | 33 |
| Парацетамол: токсичность у детей | 34 |
| Пиоглитазон: риск развития рака мочевого пузыря | 34 |
| Пиридоксин: гипотензия, брадикардия и апноэ после внутривенного введения новорожденному | 35 |
| Статины: разрывы сухожилий | 35 |
| Финастерид: рак молочной железы у мужчин | 35 |
| Хинина сульфат: риск развития серьезных НПР | 36 |

■ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЦЭБЛС) ФГБУ «НЦ ЭСМП» И РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ

| | |
|--|----|
| Ретроспективный анализ сообщений о НПР на психофармакологические средства с целью выявления случаев их назначения с нарушениями предписаний инструкций (off-label). Астахова А. В., Журавлева Е. О., Лепяхин В. К. Центр экспертизы безопасности лекарственных средств (ЦЭБЛС) ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития РФ | 38 |
| Местные деконгестанты: риск развития серьезных неблагоприятных побочных реакций у детей вследствие их применения с нарушением предписаний инструкции. Астахова А. В., Переверзев А. П. Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, Москва | 46 |
| Комбинированные ЛС, содержащие Метамизол, Питофенол, Фенпиверин: риск развития серьезных НПР | 48 |
| Валокордин-доксиламин: серьезные НПР | 49 |
| Административные решения, связанные с безопасностью ЛС, принятые в ряде стран | 51 |
| Ацетилсалициловая кислота: синдром Рйея с летальным исходом | 60 |

● БАД И КОМПОНЕНТЫ БАД

| | |
|--|----|
| Традиционные китайские лекарственные средства, содержащие «Трехкрыльник — Виноградная лоза Бога грома» (Tripterygium wilfordii): риск развития серьезных побочных эффектов | 61 |
|--|----|

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

● ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

34-е ЕЖЕГОДНОЕ СОВЕЩАНИЕ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ НАЦИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ ФАРМАКОНАДЗОРА СТРАН – УЧАСТНИКОВ ПРОГРАММЫ ВОЗ ПО МЕЖДУНАРОДНОМУ МОНИТОРИНГУ ЛЕКАРСТВ

В городе Дубровник, Хорватия, с 30 октября по 2 ноября 2011 года состоялось 34-е ежегодное совещание представителей национальных центров фармаконадзора стран – участников Программы ВОЗ по международному мониторингу лекарств.

В мероприятии приняли участие представители более 40 стран, а также сотрудники штаб – квартиры ВОЗ и сотрудничающего центра ВОЗ (Uppsala monitoring centre, UMC).

Обсуждались следующие актуальные вопросы фармаконадзора:

- методы анализа сигнальной информации;
- коммуникации в области фармаконадзора и возможности привлечения СМИ к работе фармаконадзора с целью повышения информированности пациентов и специалистов здравоохранения о возможных осложнениях фармакотерапии;
- оценка мер профилактики неблагоприятных побочных реакций (НПР), обусловленных медицинскими ошибками;
- возможности применения метода «мониторинг событий в группах пациентов» (cohort event monitoring – SEM) в работе национальных систем фармаконадзора;
- демонстрация работы программы «SEM – flow», предназначенной для внесения, анализа и графического отображения данных о НПР;
- вопросы безопасности средств традиционной медицины, лекарственных трав и эфирных масел;
- новые подходы в управлении рисками (ЕМЕА).

Особый интерес вызвала презентация VigiLyze – нового пилотного проекта UMC по совершенствованию поиска и статистической обработки сообщений о НПР, поступивших в базу данных VigiBase.

В ходе совещания была достигнута договоренность о том, что Центр экспертизы безопасности лекарственных средств (ЦЭБЛС) ФБГУ «Научный центр экспертизы средств



медицинского применения» Минздравсоцразвития РФ вместе с рядом центров фармаконадзора других стран примет участие в апробации данной инновационной программы.

Вниманию специалистов был также представлен ряд сообщений о развитии серьезных, редких или необычных осложнений фармакотерапии, таких как:

- НПР, связанные с местным применением препаратов для лечения глаукомы;
- НПР, возникшие вследствие лекарственного взаимодействия по данным ретроспективного наблюдательного исследования сообщений о НПР, поступивших

в базу данных центра фармаконадзора Хорватии;

- острый генерализованный экзентематозный пустулез, связанный с применением нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и др.

Во время церемонии закрытия совещания директор УМС Мари Линдквист и директор центра фармаконадзора Хорватии (HALMED) Синиса Томик подчеркнули необходимость дальнейшего тесного и продуктивного сотрудничества всех участников программы ВОЗ, так как от их профессионализма и активности во многом зависит здоровье и безопасность пациентов.



ПАРАЦЕТАМОЛ: профилактика развития гепатотоксических эффектов

Астахова А. В., Казаков А. С., Лепяхин В. К., Дармостукова М. А.

Центр экспертизы безопасности лекарственных средств (ЦЭБЛС) ФБГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития РФ

Парацетамол (ацетаминофен) — один из наиболее популярных препаратов из группы нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), рекомендованный для симптоматической терапии ОРВИ, гриппа и других состояний, сопровождающихся повышением температуры тела. Это достаточно эффективный, недорогой, безрецептурный анальгетик с хорошей переносимостью в случае его рационального использования. Эти качества позволили рассматривать парацетамол как средство «первой линии» при умеренно выраженной боли различного происхождения.

Парацетамол впервые появился в клинической практике в 1955 году в США, производился компанией «McNeil Laboratories» под торговой маркой «Тайленол», рекомендовался в качестве болеутоляющего и жаропонижающего препарата для детей (Tylenol Children's Elixir).

В Великобритании парацетамол поступил в продажу в 1956 году под названием «Панадол». «Панадол» отпускался из аптек только по рецепту (в настоящее время он является безрецептурным препаратом), его рекламировали как безопасное для слизистой желудка средство, в то время как популярный в те годы «Аспирин» ассоциировался с риском развития раздражающего действия на слизистую ЖКТ.

Настоящее признание и широчайшая популярность Парацетамола наступили после того, как в Великобритании была разработана технология промышленного производства высокоочищенного препарата.

В 1995 г. эксперты ВОЗ провели сравнительную оценку препаратов разных групп с сочетанным анальгетическим и антипиретическим действием. По критерию соотношения «эффективность/безопасность» первое место занял Парацетамол [1, 2]. Среди анальгетиков-антипиретиков Парацетамол продолжает оставаться лидером по продажам даже спустя 100 лет от момента своего первого клинического применения.

На данный момент, Парацетамол входит в состав более 200 лекарственных препаратов с различными фирменными названиями, в т. ч. многочисленных детских жидких лекар-

ственных форм, применяемых как анальгетические и жаропонижающие средства.

До недавнего времени парацетамол считался безопасным лекарственным препаратом, отличающимся малым числом развития НПР.

Клиническая практика подтвердила эффективность препарата, однако она позволила получить и более достоверные данные о его негативных проявлениях в случае нерационального использования и применения в высоких дозах.

Так, одним из важных достоинств парацетамола при его использовании для послеоперационного обезболивания считался низкий риск развития кровотечений из области хирургической раны, а также ЖКТ-кровотечений.

В пользу этой точки зрения свидетельствовали результаты анализа, проведенного в США в 1998 году, данных эпидемиологических исследований, в которых определялась частота гибели пациентов от лекарственных осложнений, связанных с приемом анальгетиков. В рассмотрение брались случаи летальных исходов, возникших вследствие ЖКТ (кровотечения и перфорации), анафилаксии, тяжелых поражений кожи и слизистых, а также гематологических проблем (агранулоцитоз).

В результате были получены следующие данные: на 1 млн. жителей США летальные исходы этих осложнений отмечены у 185 потребителей ацетилсалициловой кислоты, у 592 больных, принимавших диклофенак, у 25 больных, принимавших метамизол, и лишь у 20 больных, принимавших парацетамол [3,4].

Однако в другом масштабном эпидемиологическом исследовании, проведенном в Великобритании, на фоне использования парацетамола в высоких дозах было отмечено существенное повышение риска развития опасных ЖКТ-осложнений. Авторы изучали частоту развития этой патологии у 958 397 больных. За период с 1993 по 1998 г. ЖКТ-кровотечения или перфорация язвы развились у 2105 больных. Контрольная группа включала пациентов того же возраста и пола, что и пациенты в группе наблюдения. Результаты исследования показали, что

парацетамол в дозе до 2 г/сут. не вызывал нарастания частоты ЖКТ-осложнений. Однако, при его использовании в более высоких дозах, риск развития ЖКТ-осложнений повышался весьма существенно [3, 5].

В последние годы участились случаи развития гепатотоксических проявлений в результате передозировки препарата при назначении парацетамола в высоких терапевтических дозах и одновременном приеме индукторов микросомальной ферментной системы печени Р-450 (антигистаминные препараты, глюкокортикоиды, фенобарбитал, этакриновая кислота), а также у алкоголиков.

Изучение этой ситуации, связанной с парацетамолом, велось в США несколько лет. Вопрос был взят на контроль Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США FDA.

Согласно данным 22 специализированных медицинских центров США употребление парацетамола (ацетаминофен) — ведущая причина возникновения острой печеночной недостаточности за период с 1998 по 2003 гг. Это исследование также показало, что высокий процент случаев поражения печени вследствие применения ацетаминофена был преимущественно связан с непреднамеренной передозировкой в результате его ошибочного приема в больших дозах. Другие случаи острого повреждения печени были связаны с преднамеренной передозировкой препарата [6].

Мониторинг безопасности ЛС, проведенный с использованием различных методов наблюдения в течение 1990–1998 гг., позволил выявить 56000 случаев передозировки ацетаминофена, потребовавших оказания неотложной медицинской помощи, 26000 госпитализаций и 458 смертей [6].

Отравления парацетамолом не предотвратила даже многолетняя образовательная кампания, проводимая властями. Американцы продолжают пить парацетамол чаще, чем другие болеутоляющие средства, так как считают, что он меньше вредит пищеварительной системе.

В связи с этими данными не вызывает сомнения тот факт, что намеренное, с целью суицида, или случайное применение сверхвысоких доз парацетамола неизбежно приводит к тяжелому поражению печени. Описаны случаи развития фульминантной печеночной недостаточности. Серьезные гепатотоксические реакции могут возникать в случае использова-

нии парацетамола в дозе более 10 г/сут. — т. е. превышающей максимально допустимую суточную в 2,5 раза. Токсическая доза парацетамола для детей младше 6 лет при однократном приеме составляет 200 мг/кг. Для взрослого человека потенциально летальной является доза парацетамола, превышающая 20 г/сут. В этом случае спасти жизнь пациента может лишь немедленное применение специального антидота — N-ацетилцистеина или трансплантация печени. Риск развития отравления парацетамолом повышают сопутствующий прием гепатотоксических препаратов, наличие исходной патологии печени, голодание, а также прием алкоголя.

Тяжелая патология почек, сопровождающая острую печеночную недостаточность, возникает примерно у 12% лиц с отравлением парацетамолом. Это может быть и самостоятельная проблема, причиной которой является массивный тубулярный некроз. Однако ряд экспертов считают, что нефропатия при интоксикации парацетамолом носит вторичный характер и в большей степени определяется гепаторенальным синдромом, связанным с развитием печеночной недостаточности [7].

Учитывая высокую степень риска развития гепатотоксических реакций, связанных с приемом парацетамола, контрольно-разрешительные органы различных стран приняли решение о внесении дополнительных предостережений в инструкции по его безопасному применению. Так, в США Управление по контролю пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA) рекомендовало снизить дозу ацетаминофена до 325 мг в рецептурных комбинированных лекарственных средствах, содержащих парацетамол и опиоиды, что делает эти препараты более безопасными для пациентов. Однако, общее число таблеток или капсул в упаковках, частота приема и интервалы времени между приемами препарата не изменятся. Например, для препарата, который ранее содержал 500 мг парацетамола и использовался по 1–2 таблетки каждые 4–6 часов, после снижения дозы парацетамола до 325 мг режим приема и число таблеток остаются неизменными. В настоящее время обсуждается вопрос о мерах профилактики в отношении препаратов парацетамола, отпускаемых в аптеках без рецепта.

Соответствующие предостережения были внесены в инструкции по применению названных выше комбинированных препаратов.

Кроме того, в инструкциях по безопасному применению всех лекарственных препаратов, содержащих парацетамол, имеется информация о риске развития не только тяжелого поражения печени, но и других клинически значимых осложнений, таких, как аллергические реакции в виде отека лица, гортани, затрудненного дыхания, зуда, сыпи, бронхоспазма, особенно у лиц с непереносимостью аспирина.

Контрольно-разрешительный орган здравоохранения Новой Зеландии (Medsafe) с целью профилактики рисков, связанных с непреднамеренной хронической интоксикацией парацетамолом у детей, разработал для специалистов здравоохранения следующие рекомендации, внесенные в инструкции по его применению:

- использовать Парацетамол строго по показаниям, в адекватной возрасту и весу ребенка дозировке и кратности введения;
- ограничить объем флакона с препаратом Парацетамол в жидкой лекарственной форме;
- оснастить все флаконы с препаратом специальной защитной крышечкой — насадкой, делающей содержимое флакона недоступным для ребенка;
- объяснить родителям необходимость проверять правильность набранной дозы и убедиться, что они умеют правильно пользоваться дозирующими устройствами [2].

Контрольно-разрешительный орган Великобритании (MHRA) с целью снижения числа осложнений лекарственной терапии, обусловленных ошибками дозирования жидких лекарственных форм Парацетамола, рекомендовал строго ограничить дозировку и кратность введения препарата в зависимости от возрастной группы пациента (табл. 1).

Т а б л и ц а 1

Оптимальные дозы парацетамола для детей различных возрастных групп

Для парацетамола в виде суспензии для детей (120мг-5мл)

| Возраст: 2–3 месяца | Дозировка |
|--|---|
| 1. Пост-вакцинальная лихорадка | 2,5 мл (60 мг) |
| 2. Другие причины болей и повышения температуры, если ребенок доношенный (рожден на 37неделе) и весит более 4 кг | При необходимости, через 4–6 часов, дать 2,5 мл (60мг) повторно |
| <ul style="list-style-type: none"> • Не давать младенцам младше 2-месячного возраста. • Не давать более 2-х доз. • Промежуток времени между приемами должен составлять не менее 4 часов. • При необходимости дальнейшего приема следует проконсультироваться с врачом. | |

| Возраст ребенка | Разовая дозировка | Количество приемов (в сутки) |
|--|-------------------|------------------------------|
| 3–6 месяцев | 2,5 мл (60 мг) | 4 раза в день |
| 6–24 месяца | 5 мл (120 мг) | 4 раза в день |
| 2–4 года | 7,5 мл (180 мг) | 4 раза в день |
| 4–6 лет | 10 мл (240 мг) | 4 раза в день |
| <ul style="list-style-type: none"> • Не давать чаще, чем 4 раза в сутки. • Промежуток времени между приемами должен составлять не менее 4 часов. • Не давать препарат ребенку более 3 дней. При необходимости дальнейшего приема следует проконсультироваться с врачом. | | |

Для парацетамола в виде суспензии для приема внутрь (240мг/5мл или 250мг/5мл)

| Возраст ребенка | Разовая дозировка | Количество приемов (в сутки) |
|---|-------------------|------------------------------|
| 6–8 лет | 5 мл (240мг) | 4 раза |
| 8–10 лет | 7,5 мл (360 мг) | 4 раза |
| 10–12 лет | 10 мл (480мг) | 4 раза |
| <ul style="list-style-type: none"> • Не давать чаще, чем 4 раза в сутки. • Промежуток времени между приемами должен составлять не менее 4 часов. • Не давать препарат ребенку более 3 дней. При необходимости дальнейшего приема следует проконсультироваться с врачом. • Не давать в данной дозировке детям в возрасте до 6 лет. | | |

- **Дозировка для детей в возрасте 12–16 лет:** 10–15 мл (480–720 мг) не более 4 раз в день.
- **Дозировка для детей старше 16 лет и взрослых:** 10–20 мл (480–960 мг) не более 4 раз в день.

В Ирландии с целью профилактики развития поражений печени и других НПР, после случая отравления парацетамолом, были предложены новые правила его продажи: отпуск препарата в аптеках производится по рецепту в случае его назначения в упаковках, содержащих 50 таблеток, безрецептурная продажа разрешена только упаковок, содержащих не более 24 таблеток парацетамола. Другие учреждения могут продавать препараты в лекарственных формах, содержащих не более 12 таблеток по 500 мг парацетамола или в эквивалентных дозах в составе комбинированных препаратов, применяемых при простудных заболеваниях. Все парацетамол-содержащие препараты, продаваемые в Ирландии, должны содержать следующую маркировку: «Содержит парацетамол», а также предупреждения — «Не принимайте одновременно другие парацетамол-содержащие препараты». Кроме того, на упаковке пишется: «В случае передозировки немедленно обратитесь за медицинской помощью, даже если Вы будете себя чувствовать нормально, ввиду высокого риска необратимого поражения печени. Прочтите внимательно инструкцию по применению» [4].

В России парацетамол до конца 1998 года был разрешен в качестве безрецептурного

препарата в суточной дозе 2г, в то время как во многих странах Европы и США парацетамол применялся в качестве безрецептурного препарата в суточной дозе для взрослых 4 г [6]. Впоследствии контрольно-разрешительные органы здравоохранения приняли решение об увеличении суточной дозы парацетамола в препаратах безрецептурного ряда в сторону ее увеличения до 4 г. В результате были внесены соответствующие изменения в инструкции по применению парацетамола.

На территории РФ зарегистрировано 189 лекарственных средств, содержащих парацетамол, некоторые из которых представлены в табл. 2. Из них парацетамол в комбинации с опиоидами представлен в 18 препаратах, из которых рецептурными являются только 3 препарата (Каффетин Колд, Форсодол, Залдиар).

В комбинациях парацетамола с опиоидами содержание парацетамола превышает рекомендуемые 325 мг в 7 препаратах (Каффетин Колд, Тофф плюс, Юниспаз, Но-шпалгин, Солпадеин, Коделмикст, Кодеин + Парацетамол). В этих комбинациях содержание парацетамола составляет 500 мг. В остальных комбинациях опиоидов и парацетамола, доза последнего составляет 300–325 мг.

Таблица 2

Парацетамол и некоторые парацетамол-содержащие препараты, зарегистрированные в РФ

| Действующее вещество | ТН |
|-----------------------------|---------------------|
| Парацетамол | Парацетамол |
| | Проходол |
| | Проходол детский |
| | Парацетамол детский |
| | Детский Панадол |
| | Ксумапар |
| | Апап |
| | Стримол |
| | Далерон |
| | Эффералган |
| | Панадол |
| | Калпол |
| | Перфалган |
| | Цефекон Д |
| | Парацетамол МС |
| | Парацетамол-УБФ |
| Парацетамол-Альтфарм | |

| | Действующее вещество | ТН |
|---|---|---|
| | Парацетамол + [Аскорбиновая кислота] | Парацетамол ЭКСТРА детский Парацетамол Экстра Парацетамол ЭКСТРАТАБ Апап С Плюс Далерон С юниор Далерон С Гриппостад Парацетамол-С-Хемофарм Эффералган с витамином С ФлюЗиОЗ |
| * | Парацетамол + Трамадол | Форсодол Залдиар |
| | Парацетамол + Фенилэфрин | Викс Актив СимптоМакс Лемсип Макс Лемсип Лимон |
| | Парацетамол + Фенилэфрин + [Аскорбиновая кислота] | Максиколд Аджиколд Хотмикс Колдрекс Юниор Хот Дринк Лемсип Черная Смородина Простудокс Фенипрекс-С Грипэнд ХотАктив Грипэнд ХотАктив Макс Колдрекс ХотРем Флюколдекс-С Колдрекс МаксГрипп |
| | Парацетамол + Фенилэфрин + Фенирамин | ТераФлю Терафлю Экстра ТераФлю от гриппа и простуды Экстра |
| | Парацетамол + Фенилэфрин + Фенирамин + [Аскорбиновая кислота] | ГриппоФлю от простуды и гриппа Максиколд Рино Гриппофлю экстра от простуды и гриппа Стопгрипан Стопгрипан форте ТераФлю от гриппа и простуды |
| | Парацетамол + Фенилэфрин + Хлорфенамин | АнтиФлу Колдакт Флю Плюс ТераФлю Экстратаб |
| | Парацетамол + Фенирамин + [Аскорбиновая кислота] | Фасторик Фебрицет Фервекс для детей Фервекс Флуколдин |
| | Парацетамол + Хлорфенамин | Флюколдекс |

| | Действующее вещество | ТН |
|---|---|--|
| | Парацетамол + Хлорфенамин + [Аскорбиновая кислота] | Антифлу Кидс Антигриппин |
| * | Ацетилсалициловая кислота + Кодеин + Кофеин + Парацетамол | Паркоцет |
| | Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол | Цитрамон П Аскофен-П Цитрапар в капсулах Кофицил-плюс Ацепар Цитрамон-Акри Цитрамон Ультра Цитрапар Цитрамон-МФФ Аквацитрамон |
| | Ацетилсалициловая кислота + Кофеин + Парацетамол + [Аскорбиновая кислота] | Цитрапак |
| | Белладонны листьев экстракт + Кофеин + Парацетамол + Теофиллин + Фенобарбитал + Цитизин + Эфедрин | Теофедрин-Н |
| | Белладонны листьев экстракт + Кофеин + Парацетамол + Теофиллин + Фенобарбитал + Эфедрин | Нео-Теофедрин |
| * | Декстрометорфан + Парацетамол + Псевдоэфедрин + [Аскорбиновая кислота] | Каффетин Колд |
| * | Декстрометорфан + Парацетамол + Фенилэфрин + Хлорфенамин | Тофф плюс |
| | Дицикловерин + Парацетамол | Долоспа табс Триган-Д |
| * | Дротаверин + Кодеин + Парацетамол | Юниспаз Но-шпалгин |
| | Дротаверин + Парацетамол | Юниспаз Н |
| | Ибупрофен + Парацетамол | Брустан |
| * | Кодеин + Кофеин + Метамизол натрия + Парацетамол + Фенобарбитал | Пенталгин-ICN Пенталгин-Нова Сантопералгин Седаьгин-Нео Седал-М |
| * | Кодеин + Кофеин + Парацетамол | Проходол форте Солпадеин |
| * | Кодеин + Кофеин + Парацетамол + Пропифеназон | Каффетин |
| * | Кодеин + Кофеин + Парацетамол + Пропифеназон + Фенобарбитал | Пенталгин Плюс |
| * | Кодеин + Парацетамол | Кодеин+Парацетамол Коделмикст |
| | Кофеин + Парацетамол | Парален экстра Мигрениум Панадол экстра Мигренол |

| Действующее вещество | ТН |
|---|------------------------------|
| Кофеин + Парацетамол + Пропифеназон | Саридон Флюкомп Экстратаб |
| Кофеин + Парацетамол + Терпингидрат + Фенилэфрин + [Аскорбиновая кислота] | Флюколдекс форте |
| Кофеин + Парацетамол + Фенилэфрин + Фенирамин | Ринзасип Риниколд ХотМикс |
| Кофеин + Парацетамол + Фенилэфрин + Фенирамин + [Аскорбиновая кислота] | Ринзасип с витамином С |
| Кофеин + Парацетамол + Фенилэфрин + Хлорфенамин | Флюстоп Риниколд Ринза |
| Кофеин + Парацетамол + Хлорфенамин | Флюколдекс-Н |
| Кофеин + Парацетамол + Хлорфенамин + [Аскорбиновая кислота] | Гриппостад С |
| Мепирамин + Памабром + Парацетамол | Фемизол |

*-комбинации с опиоидами

В базе данных НПР АИС «Росздравнадзор» с 2008 по 2011гг. зафиксировано 202 случая развития осложнений фармакотерапии парацетамолом, в том числе и в результате его комбинированного применения с другими лекарственными средствами (из них 138 серьезных). В 5 случаях НПР закончились летальным исходом, из которых в 2-х НПР развились у детей 2 и 3 лет. Во всех случаях одной из причин смерти послужила печеночная недостаточность. Из других НПР на препараты, содержащие парацетамол, наиболее часто сообщалось о возникновении ангионевротического отека (53 случая), крапивницы (59 случаев), кожной сыпи (32 случая), токсикодермии (7 случаев), дерматита (5 случаев), анафилактического шока (4 случая). Сообщалось так же о развитии бронхоспазма, васкулита, желтухи, гипербилирубинемии, повышения «печеночных» ферментов, энцефалопатии, тромбоцитопении.

Ниже приводится описание одного клинического случая, который заслуживает внимания в связи наличием в нем ряда нарушений в результате самолечения.

У ребенка 3-х лет на фоне приема парацетамола и ацетилсалициловой кислоты развились токсический гепатит и отек мозга с летальным исходом.

Больной получал одновременно перорально, с целью снижения температуры неясной этиологии, парацетамол по 250мг в течении 3-х дней и ацетилсалициловую кислоту по

250 мг каждые 2–3 часа в течении 4-х дней. Препараты назначались без рекомендации врача в домашних условиях. На третьи сутки состояние пациента ухудшилось, и он был госпитализирован в реанимационное отделение с явлениями токсикоза и отеком мозга. Через сутки, несмотря на реанимационную терапию, наступил летальный исход. При патологоанатомическом вскрытии были выявлены признаки острых токсико-дистрофических изменений гепатоцитов в печени и отека мозга.

Анализируя это случай, следует обратить внимание на следующие моменты, которые могли привести к такому финалу. Так, ацетилсалициловая кислота была назначена ребенку с нарушениями предписаний инструкции, согласно которой препарат противопоказан детям с вирусными инфекциями до 15 лет в качестве жаропонижающего средства из-за риска развития синдрома Рейя (печеночная энцефалопатия).

Парацетамол у данного ребенка применялся в дозах, которые превышали рекомендуемые.

Кроме того, не был учтен тот факт, что совместный прием ацетилсалициловой кислоты с парацетамолом не рекомендован, поскольку происходит усиление токсического действия парацетамола.

В результате нерациональное использование препаратов в данной клинической ситуации с нарушениями предписаний ин-

струкции, касающихся дозировок, показаний к применению, предостережений относительно совместного приема препаратов привело к развитию поражения печени, токсико-за, отека мозга и в дальнейшем к летальному исходу.

Примечание. В базе данных *VigiBase* ВОЗ зарегистрировано 3114 случаев гепатотоксических проявлений, возникших на фоне терапии парацетамолом, исключая синдром Рейя (табл. 3.).

Т а б л и ц а 3

**НПР со стороны печени,
зарегистрированные в *VigiBase***

| Гепатотоксические проявления | Число случаев |
|-------------------------------------|----------------------|
| Печеночная недостаточность | 997 |
| Гепатит | 805 |
| Острая печеночная недостаточность | 393 |
| Некроз печени | 364 |
| Желтуха | 339 |
| Гепатотоксичность | 216 |
| Синдром Рейя | 32 |

Заключение. Профилактика развития тяжелых осложнений, вызываемых парацетамолом, должна основываться на строгом соблюдении предписаний инструкции, согласно которой, максимальная суточная доза ацетаминофена не должна превышать 4 г/сутки.

Следует помнить, что одномоментный прием парацетамола в суточной дозе более 10 г у взрослых или более 140 мг/кг у детей ведет к отравлению, сопровождающемуся тяжелым поражением печени. Причина — ис-

тощение запасов глутатиона и накопление промежуточных продуктов метаболизма парацетамола, обладающих гепатотоксическим действием. Подобная картина может наблюдаться и при приеме препарата в рекомендуемых дозах в случае его совместного применения с индукторами ферментов цитохрома P-450, у алкоголиков и лиц, систематически употребляющих алкоголь (для мужчин — ежедневный приём свыше 700 мл пива или 200 мл вина, для женщин — дозы в 2 раза меньше), особенно, при приёме парацетамола вскоре после употребления алкоголя.

В связи с этим пациентов необходимо предупреждать о рисках, связанных с употреблением алкоголя во время приема ацетаминофен-содержащих препаратов.

Кроме того, следует учитывать, что с целью профилактики передозировки и развития тяжелых поражений печени, включая случаи острой печеночной недостаточности, недопустимо принимать одновременно несколько препаратов, содержащих парацетамол.

Т. о. тяжелые гепатотоксические реакции, связанные с приемом парацетамола — серьезная медицинская и социальная проблема для многих стран мира, где этот препарат широко применяется, в том числе и в качестве безрецептурного обезболивающего средства. Необходимо помнить, что такие осложнения чаще всего возникают в случае значительной передозировки препарата. Ограничение максимальной дозы парацетамола до 325 мг в одной таблетке или капсуле, значительно уменьшает риск передозировки у пациентов, особенно если они ошибочно принимают одновременно несколько парацетамол-содержащих препаратов.

Список литературы

1. <http://www.critical.ru/actual/IT/paracetamol.htm>.
2. Prescott L. F. Paracetamol: past, present and future. *Am. J. Ther.* 2000; 7: 143–147.
3. http://www.rmj.ru/articles_7340.htm.
4. Andrade S., Martinez C., Walker A. Comparative safety evaluation of non-narcotic analgesics. *J Clin Epidemiol.* 1998, 51(12): 1357–1365.
5. Garcia Rodriguez L., Hernandez-Diaz S. Relative risk of upper gastrointestinal complications among users of acetaminophen and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiology.* 2001, 12(5):570–576.
6. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm239821.htm>.
7. M.N.G.Dukes – Meyler's Side Effects of Drugs – 9 edition, 1990, 134–138.
8. <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>.
9. http://www.medoo.ru/articles/articles_21.html.
10. <http://humbio.ru/humbio/har3/00348198.htm>.
11. <http://www.medlinks.ru/article.php?sid=287>.
12. http://apteka.medicinform.net/spravka/m/m42/m42_1.htm.
13. *Medical Letter* 1996; 38: 55.
14. Lieber C.S. Medical disorders of alcoholism. *N Engl J Med* 1995; 333: 1058–65.
15. Perneger T.V., Whelton P.K., Klag M.J. Risk of kidney failure associated with the use of acetaminophen, aspirin, and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1675–1712.
16. Drug & devices in brief: Paracetamol control. *Lancet* 1997; 350: 724.
17. WHO Pharmaceuticals Newsletter 1997; 11&12: 5.
18. Фисенко В.П. Парацетамол: проблемы эффективности и безопасности. *Ведомости Фармакологического комитета* 1998; 4: 3–4.
19. Davies N. M., Good R. L., Roupe K. A., Yanez J. A. Cyclooxygenase-3: axiom, dogma, anomaly, enigma or splice error? – not as easy as 1, 2, 3. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* 2004; 7 (2): 217–226.
20. Chandrasekharan N. V., Hu Dai, Lamar Turepu Roos K., Evanson N. K., Tomsik J., Elton T. S. and Simmons D. L.: COX-3, a cyclooxygenase – 1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression // *Proc Natl Acad Sci, USA*: 2002, т. 99. – № 21. – С. 13926–13931.
21. База данных НПП АИС «Росздравнадзор».
22. База данных VigiBase.
23. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con123159.pdf>.



ТЕОРЕТИЧЕСКИЙ РИСК ПЕРЕДАЧИ ВИРУСОВ С ПРЕПАРАТАМИ ФЕРМЕНТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СВИНЕЙ (ПАНКРЕАТИН)

В настоящее время широкое распространение получили ферментные препараты, которые производятся из поджелудочной железы свиней (ППЖ). Этапы их производства очень схожи у всех производителей.

ППЖ используются для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы, возникшей в результате различных хронических и тяжелых заболеваний.

В 2002 Французское Агентство по безопасности продукции здравоохранения (AFSSAPS) проанализировало все данные, касающиеся вирусной безопасности лекарственных препаратов, содержащих экстракты порошка поджелудочной железы свиней. В результате было сделано заключение о том, что нельзя полностью исключить наличие в составе этих препаратов многих вирусов, естественно встречающихся у свиней, несмотря на инактивацию вирусов в процессе их производства.

Так, некоторые вирусы, например, безоболочечные вирусы — вирусы с высокой устойчивостью — не могут быть полностью инактивированы современными действующими способами производства. Поэтому все ППЖ свиней ассоциированы с неотъемлемым риском контаминации этими вирусами. Было сделано заключение, что нельзя полностью исключить наличие в их составе парвовируса свиней, выявление которого может указывать на присутствие других вирусов, повсеместно выявляемых у свиней.

В настоящее время у свиней выявлено 38 видов вирусов 20 семейств. Подавляющее большинство этих животных, предназначенных на убой, вакцинировано против ограниченного числа вирусов, таких как цирковирус свиней (преимущественно в США), и, как правило, не вакцинировано против большинства других вирусов, например, парвовируса (PPV), который, по всей видимости, является патогенным только для свиноматок.

PPV свиней имеет высокую устойчивость к обработке, и он широко распространен в популяции свиней во всем мире. Доказательства того, что PPV могут инфицировать людей пока основываются только на резуль-

татах исследований, проведенных на культурах клеток людей и нет свидетельств его инфекционности для работников свиноферм или для больных гемофилией А, леченных препаратами фактора VIII, полученными из материалов свиней.

Примерами вирусов свиней, которые отнесены к вирусам, вызывающим зоонозы или имеют зоонозный потенциал, могут быть следующие вирусы:

Вирус гепатита E (HEV)

Примерно 50–80 % поголовья скота инфицировано **HEV**, поэтому ветеринары, обслуживающие свиней, находятся в группе повышенного риска зоонозных инфекций. Последние исследования также показали, что возможна зоонозная пищевая передача вируса гепатита E от домашних свиней, диких оленей человеку, что отмечалось при местной вспышке инфекции в Японии среди людей, употреблявших в пищу сырое или недостаточно обработанное мясо или потроха свиней, диких кабанов и оленя.

Вирус энцефаломиокардита (EMCV)

У 15 % обследованных австралийских охотников были выявлены антитела к **EMCV**, что существенно выше, чем в контрольной группе, не контактировавших с животными. Однако в нескольких документально зафиксированных случаях **EMCV** инфекции у людей, связь с инфицированными свиньями не была научно доказана. В Австралии зарегистрированы единичные случаи инфекции у людей, вызванные вирусом энцефалита, в районах с высокой частотой заболеваемости **EMCV** свиней.

Ротавирус свиней (Rota VA)

Ротавирусы — наиболее значимая причина тяжелых гастроэнтеритов у маленьких детей и животных. Имеются предположения о том, что ротавирусы животных могут вызывать инфекции у людей.

В пользу данного предположения свидетельствуют схожесть нейтрализующего антигена у ротавирусов животных и человека, а также наличие в природе штаммов

ротавируса, которые могут инфицировать людей.

На основании всех имеющихся к настоящему времени данных, AFSSAPS приняло решение о внесении в инструкцию по применению всех ЛС, производимых из поджелудочной железы свиней, информации о риске их контаминации вирусами свиней. Впоследствии аналогичные дополнения в инструкции были введены в Австралии (2004) и в США (2004). Регуляторные органы также потребовали проведения дополнительных действий по улучшению инактивации и изучению вирусов во время производственного процесса и/или снижению риска передачи через готовый лекарственный препарат.

Так как до настоящего времени не зарегистрировано случаев заболевания людей, принимавших препараты, производимые из препаратов поджелудочной железы свиней, проблему вирусной контаминации можно рассматривать скорее как теоретическую, чем вероятную.

Этот теоретический риск применим ко всем препаратам поджелудочной железы свиней. В связи с этим всем фармацевтическим компаниям — производителям панкреатина — рекомендовано внести соответствующую информацию в инструкции по их применению,

Более того, в соответствии со вторым изданием (сентябрь 2009) Европейского руководства по краткой характеристике препаратов, обязательные предупреждения о трансмиссивных возбудителях должны быть включены в раздел инструкции «Особые предостережения и меры предосторожности в использовании, для соответствующих препаратов».

Ниже приводятся варианты предостережений, внесенных в инструкции по применению PEP, сделанных в различных странах:

Франция

Риск инфекций, связанных с передачей инфекционных возбудителей, не может быть исключен полностью при использовании лекарственных средств, содержащих экстракты порошка поджелудочной железы животного происхождения.

В этих экстрактах может присутствовать парвовирус свиней. Однако не установлено,

что этот вирус может передаваться человеку и быть для него патогенным.

Выявление парвовируса свиней в экстрактах порошка поджелудочной железы может указывать на возможное присутствие других вирусов животного происхождения, но случаев передачи инфекции с этими препаратами не зарегистрировано, хотя они используются длительное время.

Потенциальный риск передачи вируса, по всей видимости, меньше, чем лечебный эффект этого лекарственного препарата при его применении по регламентированным показаниям, при документально подтвержденной экзокринной недостаточности поджелудочной железы, особенно, при муковисцидозе.

Австралия

Наличие парвовируса свиней нельзя полностью исключить в лекарственных препаратах, содержащих экстракты поджелудочной железы свиней. Однако нет доказательств передачи этого вируса человеку, или случаев заболевания людей, связанных с этим вирусом. Наличие других вирусов свиней также нельзя исключить полностью. Однако не зарегистрировано случаев передачи инфекционных заболеваний, связанных с использованием порошка поджелудочной железы свиней.

США

Несмотря на то, что риск передачи человеку возбудителей инфекционных заболеваний с препаратом, произведенным из ткани поджелудочной железы свиней, снижается в результате инактивации некоторых вирусов во время производства, теоретический риск передачи вирусных инфекций, включая, заболевания, вызванные новыми или неизвестными вирусами, существует. Таким образом, наличие вирусов свиней, которые могут инфицировать человека, полностью исключить нельзя. Однако к настоящему времени не зарегистрировано случаев передачи инфекции, связанных с использованием экстрактов поджелудочной железы свиней.

В настоящее время, однако, не все инструкции на препараты Панкреатина (продаваемые в различных странах), имеют предупреждение о теоретическом риске вирусного заражения.

**В РФ на 6 октября 2011 года зарегистрировано 30 лекарственных препаратов,
содержащих панкреатин:**

1. Панкреатин-ЛекТ, Россия, Тюменский ХФЗ ОАО;
2. Панзим форте, Россия, Брынцалов-А ЗАО;
3. Панкреатин, Россия, Биосинтез ОАО;
4. ПанзиКам, Россия, Камелия НПП ОАО;
5. Панкреатин, Россия, Ирбитский ХФЗ ОАО;
6. Гастенорм форте 10000, Индия, Ратиофарм Индия Пвт.Лимитед;
7. Гастенорм форте, Индия, Ратиофарм Индия Пвт.Лимитед;
8. Энзистал, Индия, Торрент Фармасьютикалс Лтд;
9. Мезим форте 10000, Россия, Берлин-Фарма;
10. Панкреазин, Украина, Технолог ЗАО;
11. Пензитал, Индия, Шрея Лайф Сайенсиз Пвт.Лтд;
12. Нормоэнзим форте, Россия, Фармстандарт-Лексредства ОАО;
13. Нормоэнзим, Россия, Фармстандарт-Лексредства ОАО;
14. Панкреатин форте, Россия, ОАО «Биосинтез»;
15. Эрмиталь, Германия, Нордмарк Арцнаймиттель Гмбх Ко.КГ;
16. Биофесталь, Россия, ЗАО Биофарма;
17. Креон 40000, Германия, Эбботт Продактс Гмбх;
18. Креон 25000, Россия, Эбботт Продактс ООО;
19. Панкреатин, Россия, Сти-Мед-Сорб ОАО;
20. Креон 10000, Германия, Эбботт Продактс Гмбх;
21. Панзинорм 10000, Словения, КРКА, д.д., Ново место;
22. Креон 25000, Германия, Эбботт Продактс Гмбх;
23. Панкреатин, Россия, ЗАО Фармпроект;
24. Панкреофлат, Германия, Солвей Фармасьютикалз ГМБХ;
25. Энзистал П, Индия, Торрент Фармасьютикалс ЛТД;
26. Панзинорм форте 20000, Словения, КРКА, д.д., Ново место;
27. Панкреатин, Россия, ОАО Валента Фармацевтика;
28. Мезим форте, Россия, ЗАО Берлин-Фарма;
29. Панкреатин, Россия, ФармСтандарт-Лексредства ОАО;
30. Ферестал, Россия, ЗАО Брынцалов-А.

Список литературы

1. Докладная записка о передачи вирусов PEP свиней Эббот Продактс.
2. ВОЗ Примерные перечни основных лекарственных средств, доступны по ссылке:
<http://www.who.int/medicines/publications/essentialmedicines/en>.
3. AFSSAPS. Пресс-релиз: Переоценка вирусной безопасности лекарственных препаратов, содержащих экстракты порошка поджелудочной железы животного происхождения. 14 июня 2002, французская версия опубликована 11 июля 2002, доступно по ссылке:
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Reevaluation-de-la-securitevirale-des-medicaments-contenant-des-extraits-de-poudres-de-pancreas-d-origine-animale>.
4. AFSSAPS. Письмо к лицам, назначающим лекарственные средства: Запатентованные фармацевтические препараты, содержащие порошок поджелудочной железы свиней. 14 июня 2002, доступно по ссылке:
<http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Lettres-aux-professionnels-desante/Specialites-pharmaceutiques-contenant-de-la-poudre-de-pancreas-d-origine-porcine>.
5. Правительство Австралии, Департамент здравоохранения и старения, Администрация лекарственных средств, Комитет по национальному списку лекарственных препаратов и ядов. Отчет по результатам 42 заседания (октябрь 2004), доступно по ссылке:
<http://www.tga.gov.au/ndpsc/record/rr200410.htm>.
6. Руководство для промышленности: Лекарственные препараты для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы — представление NDA. Апрель 2006, доступно по ссылке:
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071651.pdf>.
7. Nordmark-Pharma.de, Документация для загрузки, папка Панкреатин (Teil 1), стр. 4–14, доступна по ссылке:
<http://www.nordmark-pharma.de/english/download.html>.
8. Производственный процесс панкреатина компании Эбботт Продактс.
9. Scientific Protein Laboratories, схема производства панкреатина, доступно по ссылке:
http://www.spl-pharma.com/pancreatin_chart.htm.
10. Панкреаза NDA Служебная рекомендация. FDA (22 апреля 2010), доступно по ссылке:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
11. Зеннеп NDA Служебная рекомендация. FDA (27 августа 2009), доступно по ссылке:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
12. Креон NDA Служебная рекомендация. FDA (30 апреля 2009), доступно по ссылке:
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
13. WO/2009/036842 «Метод снижения количества вирусов и микроорганизмов в биологических экстрактах, содержащие твердые вещества и экстракты, полученные согласно этому методу». Доступно по ссылке:
<http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?WO=2009036842>.
14. WO/2007/014896 Процессы производства стерилизованного порошка панкреатина, доступно по ссылке:
<http://www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?wo=2007014896>.
15. WO/2010/022946 Метод снижения вирусной и микробной нагрузки в биологических экстрактах, содержащих твердые вещества, доступно по ссылке:
www.wipo.int/pctdb/en/wo.jsp?WO=2010022946.
16. Руководство по краткой характеристике препаратов (SmPC). Европейская Комиссия. Сентябрь 2009; доступно по ссылке:
http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/pharmaceuticals/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf.
17. Комиссия по запатентованным лекарственным препаратам. Примечание к руководству по предостережению об инфекционных возбудителях в краткой характеристике препаратов (SPCs) и листке-вкладыше с информацией для больного для лекарственных препаратов, выделенных из плазмы (CPMP/BPWG/BWP/561/03). Доступно по ссылке:
<http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/bpwg/056103en.pdf>.

18. Molitor TW, Joo HS, Collett MS. KBSH парвовирус: Сравнение с парвовирусом свиней. *J Virol.* 1985;55(20):257–263.
19. Webby R, Hoffmann E, Webster R. Молекулярные ограничения межвидовой передачи вирусных патогенов. *Nat Med* 2004; 10(12 Suppl):S77–81.
20. Scientific Protein Laboratories (SPL), Комментарии к FDA Разработка справочника по препаратам для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы, июнь 2004, доступно по ссылке:
<http://www.fda.gov/ohrms/DOCKETS/dailys/04/June04/062804/03n-0205-c00001-vol2.pdf>.
21. Eurand SpA, Комментарии к FDA Разработка справочника по препаратам для лечения экзокринной недостаточности поджелудочной железы, июнь 2004, доступно по ссылке:
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dailys/04/June04/063004/03d-0206-c00007-vol1.pdf>.
22. Julich WD, von Rheinbaben F, Steinmann J, Kramer A. К вирулицидной эффективности химических и физических дезинфицирующих средств или методов дезинфекции. *Hyg Med.* 1993;18:303–326.
23. Moorer WR. Противовирусная активность спирта для дезинфекции поверхностей; *Int J Dent Hyg.* 2003;1(3):138–14.
24. Wattanavijarn W, Tesprateep T, Burke DS. Отсутствие передачи парвовирусов свиней человеку. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1985;79(4):561.
25. Cherney B, Guan E, Rosenberg A. Основная информация о контроле безопасности посторонних микроорганизмов в Креоне, препарате ферментов поджелудочной железы, полученном из тканей свиней. Доступно по ссылке:
<http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/2008-4402b1-01-FDA.pdf> (получено: 10 мая 2010).
26. Hattermann K, Maerz A, Slanina H, Schmitt C, Mankertz A. Оценка потенциального риска цирковированных свиней для ксенотрансплантации: исследование, основанное на ПЦР с консенсусным праймером для цирковирова человека. *Xenotransplantation* 2004;11:547–550.
27. 12th Периодический обновляемый отчет о безопасности. Солвей Фармасьютикалз (Отчет №PANC12), 15 июля 2009.
28. Soucie JM, Erdman DD, Evatt BL, Anderson LJ, Torok TJ, El-Jamil M, et al. Изучение парвовируса свиней среди больных гемофилией, получающих Нуате:С концентрат VIII фактора свиней. *Transfusion.* 2000;40(6):708–711.
29. Meng XJ, Wiseman B, Elvinger F, Guenette DK, Toth TE, Engle RE, et al. Распространенность антител к вирусу гепатита E у ветеринаров, работающих с свиньями и у нормальных доноров крови в США и других странах. *Journal of Clinical Microbiology* 2002;40:117–122.
30. Drobeniuc J, Favorov Mo, Shapiro CN, Bell BP, Mast EE, Dadu A, et al. Распространенность антител к вирусу гепатита E у лиц, работающих с свиньями. *J Infect Dis.* 2001;184:1594–1597.
31. Hsieh SY, Meng XJ, Wu YH, Liu ST, Tam AW, Lin DY et al. Идентичность нового вируса гепатита E свиней на Тайване, формирующего монофилетическую группу с тайваньским изолятом вируса гепатита E человека. *J Clin Microbiol.* 1999;37:3828–3834.
32. Shao Z, Li J, Zheng Y, Zhang J, Ma Y, Ma W, et al. Эпидемиологическое изучение вируса гепатита E в образцах желчи домашнего скота в северо-западном Китае. *J Clin Micro.* 2009; 47(3):813–816.
33. Deutz A, Fuchs K, Nowotny N, et al. [Серо-эпидемиологическое изучение зоонозных инфекций у охотников — сравнительный анализ с ветеринарами, фермерами и работниками боен]. *Wien Klin Wochenschr.* 2003;115 Suppl 3:61–67.
34. Brewer LA, Lwamba HC, Murtaugh MP, Palmenberg AC, Brown C, Njenga MK. Вирус энцефаломиокардита свиней, персистирующий в миокарде свиней и инфицирующий клетки миокарда человека. *J Virol.* 2001;75(23):11621–11629.
35. Центр безопасности пищевых продуктов и здравоохранения (2007). Везикулярная болезнь свиней. Доступно по ссылке:
http://www.cfsph.iastate.edu/Factsheets/pdfs/swine_vesicular_disease.pdf.
36. Nakagomi O, Nakagomi T. Межвидовая передача ротавирусов, изученная по перспективе геногрупп. *Microbiol Immunol.* 1993;37(5):337–348.



● АДМИНИСТРАТИВНЫЕ РЕШЕНИЯ

АЛИСКИРЕН: *риск развития тяжелого нарушения функции почек*

Япония. В послерегистрационном периоде появилась информация о риске развития тяжелого нарушения функции почек на фоне лечения Алискиреном, которое в ряде случаев приводило к ухудшению течения хронической почечной недостаточности.

Эти данные легли в основу административных решений, принятых в некоторых странах.

Например, контрольно — разрешительный орган Японии (PMDA) принял решение о внесении новых предостережений в инструкцию по медицинскому применению данного препарата.

Алискирен является антигипертензивным ЛС и зарегистрирован в РФ под торговым наименованием *Расилез*.

Источник

<http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-280.pdf>

АНТИПСИХОТИЧЕСКИЕ

ПРЕПАРАТЫ: *аномальные мышечные подергивания и симптом отмены у новорожденных*

Канада. Министерство здравоохранения Канады информирует медицинских работников и пациентов о внесении новых предостережений в инструкции по применению всех антипсихотических препаратов (типичных и атипичных). Предостережения связаны с риском развития аномальных мышечных движений и симптомов отмены препаратов у новорожденных, матери которых принимали данные медикаменты в третьем триместре беременности.

Клинические проявления перечисленных выше осложнений включают:

- ажитацию;
- снижение или повышение мышечного тонуса;
- тремор;
- сонливость;
- тяжелое нарушение дыхания;
- трудности во время кормления ребенка.

У некоторых новорожденных перечисленные симптомы могут регрессировать через несколько часов или дней и не требуют проведения специфического лечения, тогда как у других может возникнуть необходимость в медицинском вмешательстве.

Пациенткам рекомендовано не прерывать лечение данными препаратами в случае наступления беременности без предварительной консультации с врачом, так как внезапное прекращение их приема может привести к появлению серьезных осложнений. Женщинам, планирующим беременность, следует проконсультироваться с врачом с целью определения тактики лечения.

Источник

WHO pharmaceuticals letter 2011,4,4.

ВАЛЬПРОАТЫ: *риск развития врожденных аномалий*

Канада. Министерство здравоохранения Канады напоминает медицинской общественности и пациентам, особенно женщинам детородного возраста, о рисках для детей, матери которых в период беременности применяют Вальпроаты.

Производные вальпроевой кислоты (вальпроаты) — лекарственные средства (ЛС) рецептурного ряда, применяются в медицинской практике для лечения эпилепсии, хронических неврологических нарушений и других заболеваний, которые сопровождаются судорогами. В Канаде препараты вальпроевой кислоты продаются под торговыми наименованиями Депакин (вальпроевая кислота) и Эпивал (дивальпроекс натрия) и их генерические аналоги.

Известно, что прием данных препаратов пациентками во время беременности может быть связан с риском развития врожденных дефектов у ребенка, таких как:

- пороки развития (включая spina bifida);
- умственная отсталость;
- аутизм.

Относительно недавно в нескольких исследованиях, у детей, матери которых в период беременности принимали Вальпроат натрия, были выявлены также нарушения

познавательных-интеллектуальных способностей (показатель IQ и другие тесты на интеллектуальную деятельность, абстрактное мышление, решение проблемных задач) при сравнении с детьми, матери которых в период беременности применяли другие противосеипилептические средства.

Сведения об этих осложнениях внесены в инструкции по применению Вальпроатов, в которых обращается внимание на сильную связь между показателем IQ и дозой препарата (чем выше доза, тем значительнее действие на IQ)

Примечание. В базе данных НПП ВОЗ VigiBase к августу 2011 года в общей сложности зарегистрировано 1350 сообщений о развитии врожденных, наследственных или генетических отклонений, развившихся на фоне приема Вальпроатов.

Наиболее часто по данным VigiBase отмечались следующие типы врожденных аномалий, представленных в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Врожденные аномалии, развившиеся на фоне терапии Вальпроатами

| | |
|-------------------------------------|-----|
| Spina bifida | 153 |
| Врожденные аномалии (не уточненные) | 156 |
| Врожденные аномалии строения стопы | 33 |
| Врожденные аномалии строения руки | 63 |
| Врожденный порок сердца | 65 |

Специалистам здравоохранения рекомендуется тщательно взвешивать соотношение «риск — польза» перед принятием решения о назначении Вальпроатов беременной женщине.

Беременным или планирующим беременность женщинам, находящимся на терапии производными Вальпроевой кислоты, необходимо обратиться к врачу по вопросам рациональности проводимой фармакотерапии и возможности перехода на альтернативные схемы лечения.

Пациентам не следует самостоятельно прекращать прием Вальпроатов без предварительной консультации с лечащим врачом, так как это может нанести серьезный вред их здоровью.

Источник

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_90-eng.php



ВАРЕНИКЛИН: *риск развития сердечно-сосудистых осложнений*

США. Агентство по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) информирует общественность о том, что с применением препарата Варениклин (Чампикс), рекомендованного для лечения никотиновой зависимости у взрослых, связан повышенный риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, имеющих в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания.

Агентство проанализировало результаты клинического исследования, в котором приняло участие 700 курящих пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые лечились Варениклином или получали плацебо. Было установлено, что Варениклин действительно помогал отказаться от курения, и снижал выраженность абстинентного синдрома. Но на фоне проводимого лечения выяснилось, что редкие, но достоверные сердечно-сосудистые осложнения (в том числе инфаркта миокарда) встречались чаще у пациентов, принимающих Варениклин, чем у пациентов, принимающих плацебо.

На основании этих данных FDA рекомендовало внести дополнительные предостережения в инструкцию по применению препарата, обратив особое внимание на пациентов двух групп: пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и хронической обструктивной болезнью легких.

С целью снижения риска развития осложнений лекарственной терапии, в обновленной инструкции теперь содержится информация об альтернативных способах отказа от курения.

FDA рекомендует также специалистам помнить, о том, что курение само по себе является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и отказ от курения является одной из важных составляющих терапии этих заболеваний. В связи с этим, врачам рекомендовано оценить соотношение польза/риск перед назначением Варениклина пациентам с сердечно-сосудистой патологией. Также необходимо убедить пациента, получающего Варениклин, обращаться за медицинской помощью сразу же после ухудшения своего состояния.

В связи с появлением дополнительной информации о безопасности Варениклина FDA

потребовало от его производителей провести анализ (мета-анализ) всех рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, касающихся изучения эффективности и безопасности препарата.

В базе данных ВОЗ (Vigibase) имеется 10351 сообщение о НПР, связанных с применением Варениклина, 2853 из которых приходятся на сердечно-сосудистые. Наиболее частыми были НПР, представленные в таблице:

| НПР | Число сообщений |
|------------------------------------|-----------------|
| Головная боль | 3687 |
| Головокружения | 2609 |
| Гипертензия | 958 |
| Тремор | 860 |
| Трепетание | 695 |
| Кома | 615 |
| Непроизвольные мышечные сокращения | 564 |
| Парестезия | 537 |
| Приступы «Grand mal» | 529 |
| Тахикардия | 495 |

Источники

1. FDA Drug Safety Communications, US FDA 22 July 2011 (www.fda.gov).
2. WHO Pharmaceuticals Newsletter # 4, 2011.

ГИДРОХЛОРОТИАЗИД: *новые данные о безопасности препарата*

США. Контрольно-разрешительный орган США (US FDA), на основании анализа полученных сведений о безопасности препарата, принял решение о внесении новых предостережений в инструкцию по медицинскому применению Гидрохлоротиазида.

В послерегистрационном периоде появилась информация о том, что Гидрохлоротиазид может вызывать острую транзиторную миопию и острую закрытоугольную глаукому. Симптомы развития этих НПР включают снижение зрения, боли в глазах и могут развиваться через несколько часов или недель после начала применения препарата. Закрытоугольная глаукома может привести к полной утрате зрения. При развитии осложнений рекомендуется прекратить прием Ги-

дрохлоротиазида. Повышение внутриглазного давления может потребовать проведения хирургического вмешательства.

Гидрохлоротиазид является диуретическим лекарственным средством и зарегистрирован в РФ под следующими торговыми наименованиями:

- *Дихлортиазид;*
- *Гидрохлортиазид;*
- *Гипотиазид;*
- *Гидрохлортиазид-САР.*

Источник

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm250460.htm>.

ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОЙ

ПОМПЫ: *риск развития гипомagneмии*

США. В послерегистрационном периоде появилась информация о том, что длительный прием ингибиторов протонной помпы (в течение трех месяцев, а в большинстве случаев в течение года) может быть ассоциирован с риском развития тяжелой гипомagneмии, клинически проявляющейся тетанией, аритмиями и судорогами.

В связи с этими данными контрольно — разрешительный орган США (FDA), на основании анализа полученных сведений о безопасности ингибиторов протонной помпы, принял решение о внесении новых предостережений в инструкции по медицинскому применению всех препаратов этого класса лекарственных средств.

При необходимости назначения ингибиторов протонной помпы длительно и/или при их совместном применении с некоторыми ЛС, способными влиять на уровень магния в крови (дигоксин или диуретики), FDA рекомендует специалистам здравоохранения систематически проводить контроль уровня магния у пациентов, принимающих эти препараты. В случае развития осложнений лекарственной терапии рекомендовано отменить ингибиторы протонной помпы и проводить коррекцию возникших нарушений.

Ингибиторы протонной помпы рекомендованы для лечения гастрита, язвенной болезни, гастроэзофагального рефлюкса и зарегистрированы в РФ под следующими торговыми наименованиями:

| МНН | ТН | МНН | ТН |
|-------------|--|-------------|--|
| Рабепразол | Рабепразол Париет | Лансопразол | Лансофед Лансопразол Ланзабел Лоэнзар-Сановель Ланзоптол Ланцид Ланзап Лансопразол — Пеллеты Ланзоптол Эпикур |
| Пантопразол | Зипантола Панум Пептазол Контролок Пантаз Нольпаза Санпраз | Омепразол | Омепразол-Н.С. Гастрозол Омепрус Омес Инста Хелицид Омепразол Ультоп Омекапс Улкозол Омес Омепразол — Сандоз Цисагаст Промез Омизак Плеом-20 Лосек МАПС Омитокс Омипикс Омепразол-Рихтер Омесек Омепразол-Акри |

Источник

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm258810.htm>.

ЛЕФЛЮНОМИД: *новые предостережения в инструкции*

Новая Зеландия. Агентство по контролю безопасности лекарств и медицинской техники (Medsafe) напоминает и усиливает акцент на необходимость незамедлительного использования холестирамина или проведения промывания желудка с активированным углем у больных, у которых возникли серьезные побочные реакции на лефлюномид. Препарат в таких случаях следует отменить.

Лефлюномид — лекарственное средство для лечения ревматоидного артрита и активного псориазического артрита. Известно, что препарат может вызывать многочисленные серьезные и жизнеугрожающие побочные реакции со стороны печени, крови, легких и кожи.

Так как лефлюномид обладает иммунодепрессивным действием, он может инициировать жизнеугрожающие инфекции, особенно при его совместном применении с другими иммунодепрессантами. Для препарата характерен длительный период полужизни (1–4 недели). В связи с этим побочные реакции могут развиваться и персистировать в течение длительного времени и после прекращения его приема.

Medsafe приняло решение о внесении следующих дополнений в инструкцию по его применению:

- побочные эффекты на препарат могут возникать чаще при его использовании с препаратами, обладающими гепатотоксическими и гематотоксическими свойствами;
- при использовании лефлюномида с метотрексатом чаще возникают интерстициальные пневмонии;
- промывание желудка показано всем больным, у которых возникли серьезные НПР.

Источник

WHO pharmaceuticals letter 2011, 4, 6.

МОНТЕЛУКАСТ: *риск развития тромбоцитопении и поражений печени*

США. Монтелукаст является блокатором лейкотриеновых рецепторов и применяется в США для профилактики и длительного лечения бронхиальной астмы.

В послерегистрационном периоде появились данные, свидетельствующие о вероятности развития у больных, принимающих Монтелукаст, тромбоцитопении.

В связи с этим Агентство по контролю безопасности лекарств и пищевых продуктов (FDA) приняло решение о внесении соответствующих предостережений в инструкцию по его применению.

Япония. На основании новых данных, подтверждающих наличие риска развития тромбоцитопении и гепатита, в т. ч. фульминантного, нарушений функции печени и желтухи, связанных с лечением Монтелукастом, контрольно-разрешительный орган Японии (PMDA) рекомендовал дополнить инструкцию по его применению новыми предостережениями. Специалистам здравоохранения было рекомендовано отменять препарат в случае развития этого серьезного осложнения на фоне лечения данным препаратом и проводить корректирующую терапию.

Препарат зарегистрирован в РФ под следующими торговыми наименованиями:

- *Монтелукаст натрия аморфный;*
- *Монкаста;*
- *Сингуляр.*

Источники

1. <http://www.fda.gov/Safety/Med-Watch/SafetyInformation/Safety-RelatedDrugLabelingChanges/ucm117838.htm>.
2. <http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-267.pdf>.

ПИОГЛИТАЗОН: *риск развития интерстициальной пневмонии*

Япония. В послерегистрационном периоде появились сведения о риске развития интерстициальной пневмонии, ассоциированной с терапией Пиоглитазоном. Клинически данное осложнение может проявлять-

ся, кашлем, диспноэ, крепитацией в легких, пирексией.

На основании этих данных контрольно-разрешительный орган Японии (PMDA) принял решение о внесении предостережений в инструкцию по его медицинскому применению. В случае появления у больного описанных выше симптомов PMDA рекомендует проводить Rg-исследование органов грудной клетки, КТ грудной клетки и биохимический анализ крови. При подтверждении диагноза интерстициальной пневмонии применение Пиоглитазона следует прекратить и провести корректирующую терапию.

Пиоглитазон является гипогликемическим лекарственным средством для лечения сахарного диабета II типа.

В России Пиоглитазон зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями:

- *Пиоуно;*
- *Диаб-норм;*
- *Амальвия;*
- *Пиоглитазона гидрохлорид;*
- *Диаглитазон;*
- *Астрозон;*
- *Пиоглит.*

Источник

<http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-279.pdf>.

ПИОГЛИТАЗОН: *приостановлено применение во Франции*

Франция. Французское медицинское агентство здравоохранения (Afssaps) приняло решение о приостановлении применения препаратов, содержащих пиоглитазон (Актос и Компетакт) на основании появления доказательств того, что с препаратом связан риск развития рака мочевого пузыря.

По мнению Afssaps соотношение польза/риск от применения препарата является отрицательным.

Решение вступает в силу с 11 июля 2011 года.

Источник

WHO Pharmaceuticals Newsletter 2011, 4, 9.

РОСИГЛИТАЗОН: приостановка действия лицензии на продажу на территории ЕС

ЕМА, США, Канада. Европейское медицинское агентство (ЕМА) приняло решение приостановить лицензию на продажу лекарственных препаратов для лечения сахарного диабета, содержащих Росиглитазон.

Решение приостановить продажу этих препаратов связано с появлением информации о развитии серьезных неблагоприятных побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы. В ходе пострегистрационных исследований выяснилось, что этот препарат увеличивает риск развития ИБС за счет задержки жидкости в организме.

На основании полученной информации ЕМА 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.

Контрольно-разрешительные органы **США** и **Канады** приняли решение о введении ограничений к назначению ЛС, содержащих Росиглитазон. Назначение этих препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа возможно в комбинации с диетой и физическими нагрузками и только у тех больных, у которых оказалась неэффективной другая терапия и 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 НПП (Vigibase) имеется 4842 сообщения о развитии сердечно-сосудистых осложнений фармакотерапии Росиглитазоном:

| | |
|--------------------------------------|------|
| <i>Сердечная недостаточность</i> | 3177 |
| <i>Нарушение работы сердца</i> | 1508 |
| <i>Сердечно-сосудистые нарушения</i> | 468 |
| <i>Легочная гипертензия</i> | 132 |
| <i>Гипертензия</i> | 366 |
| <i>Гипотензия</i> | 94 |
| <i>Кардиомегалия</i> | 190 |

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

Источник

www.ema.europa.eu. ■

ФИНАСТЕРИД
И ДУТАСТЕРИД: повышенный риск развития рака простаты

США. Контрольно — разрешительный орган США (FDA) информирует медицинскую общественность о внесении предостережений в инструкции на все препараты, относящиеся к ингибиторам 5-альфа-редуктазы (5-ИАР), к которым относятся Фенастерид и Дутастерид. Предостережения связаны с повышенным риском развития тяжелых форм рака предстательной железы вследствие лечения этими препаратами.

В США эти препараты зарегистрированы под следующими торговыми наименованиями: Проскар, Пропеция, Аводарт, Жалин, которые применяются для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы.

Проскар и Аводарт применяются также для снижения риска задержки мочи и для отсрочки хирургического вмешательства, связанного с увеличением простаты.

Данное решение о внесении предостережений в инструкции было основано на результатах анализа 2-х больших, рандомизированных, контролируемых исследований.

FDA рекомендует проводить тщательное обследование больных перед началом лечения ингибиторами 5-альфа-редуктазы.

Финастерид зарегистрирован в РФ под следующими торговыми наименованиями:

- *Пенестер;*
- *Финастерид;*
- *Зерлон;*
- *Альфинал;*
- *Проскар;*
- *Простерид;*
- *Финаст;*
- *Финпрос.*

Источники

1. WHO pharmaceuticals letter 2011, 4, 5.
2. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm>.

СТАТИНЫ: новые рекомендации по применению, дозам, противопоказаниям и взаимодействиям

США. Известно, что применение лекарственных средств (ЛС) из группы статинов

(Симвастатин, Ловастатин, Правастатин, Аторвастатин, Розувастатин) может быть ассоциировано с риском развития у пациентов серьезной, жизнеугрожающей неблагоприятной побочной реакции (НПР) — миопатии. Клинически миопатия проявляется слабостью, болью в мышцах и повышением уровня креатинкиназы в плазме крови. Одной из наиболее тяжелых форм миопатии является рабдомиолиз — синдром, развивающийся вследствие повреждения скелетных мышц с появлением в результате этого в крови свободного миоглобина (миоглобинемия). В начале заболевания возможны боль, мышечная слабость, отёчность мышц, потемнение мочи. Нередко рабдомиолиз приводил к развитию почечной недостаточности и летальному исходу.

Факторами риска развития рабдомиолиза служат:

- возраст пациента старше 65 лет;
- гипотиреоз;
- наличие патологии почек.

В недавно проведенном исследовании «SEARCH» было показано, что в группе пациентов, получающих Симвастатин в суточной дозе 80 мг, рабдомиолиз наблюдался значительно чаще (52 случая), чем в группе больных, которым был назначен Симвастатин в дозе 20 мг (1 случай).

На основании полученных сведений Агентство по контролю лекарственных средств и продуктов питания США (US FDA) приняло решение о внесении ряда дополнений в инструкцию по медицинскому применению Симвастатина, касающихся его дозировок и взаимодействия с другими препаратами, которые представлены ниже.

Ограничения назначения Симвастатина в суточной дозе 80 мг:

- **не** рекомендуется начинать лечение Симвастатином в суточной дозе 80 мг;
- применение Симвастатина в суточной дозе 80 мг возможно только у пациентов, принимающих препарат в данной дозировке длительно (более года) без признаков поражения мышечной ткани;
- при необходимости назначения больным, принимающим Симвастатин в дозе 80 мг, других препаратов, в отношении которых приняты административные решения (список препаратов представлен ниже), рекомендуется заменить Симвастатин на другой препарат из группы статинов;

- в случае невозможности снижения уровня холестерина в крови пациентов, принимающих Симвастатин в дозе 40 мг, рекомендуется заменить данный препарат на другое ЛС, а не повышать его дозу, ввиду высокого риска развития миопатии и рабдомиолиза на фоне приема Симвастатина в дозе 80 мг;
- Симвастатин следует назначать строго в соответствии с инструкцией с учетом ее изменений.

Возможные лекарственные взаимодействия:

- 1) противопоказано одновременное назначение Симвастатина со следующими ЛС:
 - *Итраконазол;*
 - *Кетоконазол;*
 - *Эритромицин;*
 - *Кларитромицин;*
 - *Телитромицин;*
 - *Ингибиторы протеазы ВИЧ;*
 - *Нефазодон;*
 - *Гемфиброзил;*
 - *Циклоспорин;*
 - *Позаконазол;*
 - *Даназол;*
- 2) максимальная суточная доза Симвастатина не должна превышать 10 мг при его совместном применении со следующими препаратами:
 - *амиодарон;*
 - *дилтиазем;*
 - *верапамил;*
- 3) максимальная суточная доза Симвастатина не должна превышать 20 мг при его совместном применении с Амлодипином;
- 4) следует избегать употребления больших количеств грейпфрутового сока (более одного литра в сутки) совместно с Симвастатином.

Дополнения, внесенные FDA, в инструкцию по медицинскому применению Симвастатина от 06.08.2011:

- рекомендуется назначать Симвастатин в интервале доз от 5 до 40 мг/сутки;
- обычная начальная доза Симвастатина составляет 10–20 мг. Препарат следует принимать один раз в сутки, вечером;
- пациентам, страдающим ишемической болезнью сердца (ИБС) или имеющим высокий риск развития осложнений на фоне ИБС, рекомендуется начинать терапию Симвастатином совместно с лечебной диетой;

- у больных с ИБС, имеющих дополнительные факторы риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как сахарный диабет, патология периферических сосудов, поражение сосудов головного мозга или инсульт в анамнезе, рекомендуемая суточная доза Симвастатина составляет 40 мг/сутки;
- пациентам, страдающим гомозиготной наследственной гиперхолестеринемией, рекомендуется применять Симвастатин в суточной дозе 40 мг, вечером, в дополнение к другим методам лечения гиперхолестеринемии, например, аферезу липопротеидов низкой плотности;
- у подростков 10–17 лет начальная суточная доза составляет 10 мг в сутки однократно, вечером. Не рекомендуется назначать Симвастатин в суточной дозе более 40 мг у данной категории пациентов. В случае необходимости коррекцию проводимой терапии рекомендуется проводить каждые 4 недели;
- у пациентов с нарушенной функцией почек коррекция дозы не обязательна ввиду того, что препарат незначительно экскретируется с мочой, однако у пациентов с тяжелым поражением почек рекомендуемая начальная суточная доза Симвастатина составляет 5 мг/сутки под контролем функции почек;
- регулярное определение уровня липидов в плазме крови следует начинать спустя 4 недели лечения.

Источники

1. FDA Drug safety Communication US FDA 2011, 8 June.
2. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm>.
3. <http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm257884.htm>.
4. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/019766s077s082lbl.pdf.



● КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

АМИОДАРОН: осложнения со стороны органа зрения

Новая Зеландия. Органы контроля безопасности лекарственных средств Новой Зеландии (Medsafe) напоминают медицинской общественности о том, что Амиодарон может вызывать серьезные побочные реакции со стороны органа зрения приводя к оптической нейропатии (возникает редко) и к формированию отложений в корнеальной оболочке глаза (возникает у большинства больных).

К апрелю 2011 года в базу данных о неблагоприятных побочных реакциях (НПР) Новой Зеландии поступило 51 сообщение о развитии у больных различных НПР со стороны органов зрения. В числе этих НПР были оптическая нейропатия (3 случая), отложения в роговице (19), нарушения зрения (12).

Отмечена вариабельность проявлений оптической нейропатии. Так, у одной больной 63 лет наступила внезапная потеря зрения на левом глазу через 2 недели после прекращения применения препарата. До этого момента больная с успехом получала препарат в течение 6 недель.

В другом случае у больного 67 лет через 4 недели от начала терапии амиодароном было выявлено снижение остроты зрения в правом глазу. В течение последующего года это состояние прогрессировало до полной утраты зрения в правом, а затем и в левом глазах.

Следует отметить, что у больных, принимающих Амиодарон, ишемическая оптическая нейропатия возможна и в результате наличия факторов риска, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Дифференциация причин визуальных нарушений в этих случаях затруднена, однако необходимо помнить, что серьезные визуальные нарушения могут быть следствием обоих этиологических факторов.

В связи с этими данными Medsafe рекомендует:

- проводить базовое обследование органа зрения перед началом терапии Амиодароном у больных с предшествующими нарушениями зрения;
- проводить периодическое обследование органа зрения в период терапии Амиодароном;

- проводить офтальмологическое обследование всем больным, леченым Амиодароном, у которых появляются новые симптомы нарушений зрения или наблюдается ухудшение имеющихся;
- при подтверждении наличия оптической нейропатии препарат нужно отменять.

Источники

1. Prescriber Update 2011, 32, 2,.
2. www.medsafe.govt.nz.

■

АПРОТИНИН (ТРАСИЛОЛ): возможные серьезные побочные реакции

ЕС, Канада, Австралия, Китай. Анализ данных касающихся эффективности и безопасности Апротинина при различных заболеваниях, показал:

- *апротинин является эффективным средством для снижения объемов кровопотери, частоты трансфузий и повторных операций по поводу кровотечений при больших хирургических операциях (преимущественно в сердечно-сосудистой хирургии);*
- *имеются доказательства того, что применение Апротинина сопряжено с риском развития серьезных побочных эффектов — инфаркта миокарда, инсульта, комы, почечной недостаточности;*
- *нет достаточных доказательств эффективности Апротинина при остром панкреатите и остром травматическом повреждении.*

В двух наблюдательных исследованиях (в области сердечно-сосудистой хирургии) было выявлено достоверное повышение риска развития перечисленных выше побочных реакций.

По результатам одного из них (4374 больных, из них 1295 леченных Апротинином), препарат достоверно увеличивал (практически вдвое) риск развития инфаркта миокарда, инсульта, комы, почечной недостаточности.

Во втором (898 больных, из них 449 леченных апротинином), препарат увеличивал риск почечной недостаточности.

В Канаде было проведено специальное рандомизированное исследование (BART — Blood conservation using antifibrinolytics:

A randomized trial in a cordial surgery population) с целью изучения рисков послеоперационных кровотечений у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на сердце. Согласно данному исследованию в группе больных, получавших оригинальный препарат Апротинин (Трасилол), показатели смертности были выше по сравнению с контрольной группой больных, получавших другие антифибринолитические препараты.

На основании результатов данного исследования в странах ЕС, Канаде, Австралии, Китае было приостановлено обращение препаратов Апротинина.

В США также было приостановлено обращение данных препаратов до завершения FDA оценки всех данных по безопасности препарата с целью определения тех категорий

больных, у которых польза от их применения превышает потенциальный риск.

В настоящее время есть страны (например, Канада), где препарат Трасилол применяется в режиме клинических испытаний согласно «Limited access program», предусматривающей жесткий отбор больных и контроль всех показателей у каждого пациента.

Следует заметить, что фирма Байер Шеринг Фарма рекомендовала ранее и рекомендует в настоящее время использовать Апротинин (Трасилол) только для профилактики интраоперационной кровопотери и уменьшения объема гемотрансфузии при проведении операций аортокоронарного шунтирования с использованием аппарата искусственного кровообращения у взрослых пациентов.

В России зарегистрировано 6 генерических препаратов Апротинина.

Список литературы

1. Борисенко О.В., Воробьев П.А. Апротинин в практике многопрофильного стационара — критический анализ доказательств эффективности и выбор технологий. — Проблемы стандартизации в здравоохранении — 2007 — №2.
2. Распоряжение Правительства Российской Федерации от 29 декабря 2005 г. № 2343-р.
3. Справочник лекарственных средств Формулярного комитета / Под ред. проф. П. А. Воробьева. — М.: Ньюдиамед, 2006. (<http://www.rspr.ru>).
4. Arnold D., Fergusson D., Chan A. et al. // Anesth. Analg. — 2006. — 102. — P. 731–737.
5. Carless P. A., Henry D. A., Moxey A. J. et al. // The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 1. Art. No.: CD001884.pub2.
6. Coats T., Roberts I., Shakur H. // The Cochrane Database of Systematic Reviews 2004, Issue 4. Art. No.: CD004896.pub2.
7. Dean A. Fergusson et al., A Comparison of Aprotinin and Lysine Analogues in High-Risk Cardiac Surgery, N Engl J Med 2008;358:2319–31.
8. Dennis T. Mangano et al., The Risk Associated with Aprotinin in Cardiac Surgery, N Engl J Med 2006;354:353–65.
9. EMA/CHMP/107570/2010, 13 March 2010, Press Office.
10. Fergusson D., Cranley Glass K., Hutton B., Shapiro S. // Clinical. trials. — 2005. — 2. — P. 218–232.
11. Heinrich S., Schafer M., Rousson V., Clavien P.-A. // Annals of Surgery. — 2006. — 243. — P. 154–168.
12. Henry D. A., Moxey A. J., Carless P. A. et al. // The Cochrane Database of Systematic Reviews 1999, Issue 4. Art. No.: CD001886.
13. <http://www.regmed.ru>.
14. http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp. (шкала уровней доказательств Оксфордского центра доказательной медицины).
15. <http://www.fda.gov/cder/drug/InfoSheets/HCP/aprotininHCP.htm>.
16. <http://www.guideline.gov>.
17. <http://www.phru.nhs.uk/casp/casp.htm> (вопросники группы CASP).
18. <http://www.tripdatabase.com>.
19. Levi M., Cromheecke M. E., de Jonge E. et al. // Lancet. — 1999. — Vol. 354. — P. 1940–1947.
20. Sedrakyan A. // Amer. J. Health-Syst. Pharm. — 2005. — 62 (Suppl. 4): — S 19–23.
21. Seta T., Noguchi Y., Shimada T. et al. // Europ. J. Gastroenterol. and Hepatol. — 2004. — 16 (12). — P. 1287–1293. [DARE abstract 20059090].



АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ КИСЛОТА, ИБУПРОФЕН И ПАРАЦЕТАМОЛ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ: *риск развития крипторхизма*

В настоящее время парацетамол довольно часто назначается беременным женщинам в качестве жаропонижающего или болеутоляющего средства. Несмотря на то, препарат проникает через плацентарный барьер, считается, что его концентрация в крови, после приема в терапевтических дозировках, не вызывает фетотоксического воздействия на плод. Использование Ацетилсалициловой кислоты при беременности ограничено, поскольку этот препарат является антикоагулянтом и может вызвать кровотечения, создавая угрозу выкидыша. Кроме того, его использование в период беременности может привести к «перенашиванию» беременности. Ибупрофен, при его применении беременными женщинами, также может иметь негативное влияние на плод. Так, имеются данные, свидетельствующие о том, что он тормозит сокращение мышц матки, и может стать причиной внутриутробного закрытия боталлова (артериального) протока, что приводит к развитию легочной гипертензии.

В ноябре 2010 года появились новые данные, свидетельствующие о том, что при использовании этих препаратов в период беременности, повышается риск развития нарушений половых органов у новорожденных мальчиков в виде *крипторхизма*. Группа специалистов Университета Копенгагена (University of Copenhagen) опубликовала в журнале *Human Reproduction* отчет о результатах исследования, в котором приняли участие 834 беременные датчанки и почти 1,5 тысячи беременных женщин Финляндии [1, 2]. Ученых интересовала частота приема участницами нестероидных противовоспалительных препаратов, в частности ибупрофена, аспирина и парацетамола. Детей этих женщин проверяли на наличие крипторхизма.

В результате было показано, что при монотерапии парацетамолом беременных риск развития крипторхизма повышается вдвое, при монотерапии ибупрофеном и ацетилсалициловой кислотой — в 4 раза.

В большинстве случаев этот врожденный порок развития, при котором яичко не опускается в мошонку, приводит к бесплодию при отсутствии лечения.

В исследовании было показано также, что одновременное использование двух из трех перечисленных препаратов во время беременности повышает риск рождения ребенка с крипторхизмом в 7 раз по сравнению детьми, не подвергавшимся воздействию препаратами в период беременности. Также было выявлено, что наиболее неблагоприятным периодом для приема ненаркотических анальгетиков является второй триместр беременности. Так, при одновременном приеме двух препаратов (из трех перечисленных) во втором триместре беременности риск развития крипторхизма повышается в 16 раз.

По мнению исследователей, три указанных препарата снижают выработку мужского полового гормона тестостерона у плода, что в свою очередь ведет к нарушению формирования половых органов.

Т. о. исследователи пришли к выводу, что наибольшее влияние на развитие крипторхизма у новорожденных оказывают ибупрофен и ацетилсалициловая кислота (статистически значимо), в меньшей степени парацетамол (статистически незначимо).

Другие выводы были сделаны на основании исследования, проведенного в Дании в Университете Орхуса (Aarhus University). Отчет о работе опубликован в журнале *Epidemiology* [3]. В данном исследовании было показано, что парацетамол при его использовании во время первого и второго триместров беременности увеличивает частоту развития крипторхизма у новорожденных мальчиков. Особенно опасно его применение в течение 8–14 недели гестации, т. к. именно в это время происходит генетически детерминированное опущение яичек. Использование ибупрофена и ацетилсалициловой кислоты во время беременности, по данным этого исследования, не приводило к развитию крипторхизма у рожденных мальчиков.

Источники

1. <http://humrep.oxfordjournals.org/content/26/1/235>.
2. <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/11/101108072305.htm>.
3. http://journals.lww.com/epidem/Abstract/2010/11000/Maternal_Use_of_Acetaminophen,_Ibuprofen,_and.6.aspx.



ДРОНЕДАРОН: *повышенный риск серьезных сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода*

Канада. Контрольно-разрешительный орган Канады (Health Canada) проводит детальный анализ данных, касающихся риска развития сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с применением Дронедарона (Мультак).

В Канаде лекарственный препарат Дронедарон рекомендован для лечения пациентов, у которых в анамнезе или в настоящее время были приступы пароксизмальной мерцательной аритмии.

С целью изучения эффективности и безопасности Дронедарона у пациентов старше 65 лет с *постоянной* формой мерцательной аритмии и сопутствующими заболеваниями сердца проводилось исследование PALLAS (Permanent atrial fibrillation outcome study using dronedarone on top of standard therapy). Для этого исследования были отобраны пациенты с постоянной формой мерцательной аритмии, которая не поддавалась медикаментозной терапии более 6 месяцев. В ходе III в стадии клинических испытаний было принято решение прекратить данное исследование. Решение о приостановке испытания связано с высоким числом сердечно-сосудистых осложнений у пациентов принимавших Дронедарон по сравнению с пациентами, принимавших другие ЛС.

МЗ Канады в настоящее время продолжает собирать и анализировать информацию о развитии сердечно-сосудистых осложнений, ассоциированных с Дронедароном.

США. Агентство по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) проанализировало данные об осложнениях лекарственной терапии, полученных в ходе клинического исследования препарата Дронедарон при лечении постоянной формы мерцательной аритмии.

Данное клиническое исследование было остановлено из-за того, что у пациентов, получающих Дронедарон частота инсультов, сердечной недостаточности, требующей госпитализации, и летальных исходов была в два раза выше, чем у пациентов, получавших плацебо.

На сегодняшний день FDA рассматривает вопрос о том, каким образом использовать предварительную информацию об

осложнениях лекарственной терапии Дронедароном, полученную в ходе исследования PALLAS, чтобы снизить риски развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов, принимающих препарат для лечения пароксизмальной, персистирующей мерцательной аритмии и трепетания предсердий.

Источники

1. Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 2 June 2011 (www.hc-sc.gc.ca).
2. FDA Drug Safety Communications, US FDA 21 July 2011 (www.fda.gov).
3. WHO Pharmaceuticals Newsletter # 4, 2011.

ДРОНЕДАРОН: *ограничение применения*

Великобритания. На основании анализа данных о риске развития сердечно-сосудистых и легочных осложнений, а также нарушений функции печени, контрольно-разрешительный орган Великобритании (MHRA) пришел к выводу о том, что польза от применения Дронедарона превышает риски при его использовании у определенной группы пациентов. MHRA рекомендовал применять данный препарат только для поддержания синусового ритма после успешной кардиоверсии у пациентов с пароксизмальной или персистирующей формой мерцательной аритмии, при условии, что другие виды лекарственной терапии оказались неэффективны.

Источник

Drug safety update, volume 5, issue 3, October 2011.

КОМБИНИРОВАННЫЕ ОРАЛЬНЫЕ КОНТРАЦЕПТИВЫ (КОК), СОДЕРЖАЩИЕ

ДРОСПИРЕНОН: *повышение риска развития венозной тромбоэмболии*

США. Агентство по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) заявило о своей обеспокоенности относительно результатов двух новых исследований, в которых изучался риск развития

венозной тромбоземболии (ВТЭ) у женщин, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие прогестин Дроспиренон.

В ходе этих исследований был выявлен более высокий риск развития венозной тромбоземболии (ВТЭ) у женщин, принимающих КОК с прогестиновым компонентом Дроспиренон, чем у тех, кто принимал КОК с прогестином Левоноргестрел. Согласно данным этих двух исследований, риск развития ВТЭ при приеме дроспиренон-содержащих КОК был выше в 2–3 раза, чем при приеме КОК, содержащих Левоноргестрел.

На основании этой информации, FDA приняло решение проанализировать все имеющиеся сведения о безопасности Дроспиренон-содержащих КОК. При появлении новых данных, вся информация будет представлена медицинской общественности.

Великобритания. Контрольно-разрешительный орган Великобритании (MHRA) сообщает о результатах проведенных эпидемиологических исследований, в которых был выявлен повышенный риск развития венозной тромбоземболии у пациенток, принимавших Дроспиренон-содержащие КОК, по сравнению с частотой развития этого осложнения у женщин, принимавших оральные контрацептивы с Левоноргестрелом (КОК второй генерации).

Частота развития данного осложнения у пациенток, принимающих Дроспиренон — содержащие КОК, соответствовала частоте при приеме дезогестрел- и гестоден-содержащих КОК (КОК третьей генерации). При этом риск развития ВТЭ оказался низким и даже ниже рисков их развития во время физиологической беременности.

Врачам рекомендуется выбирать препарат индивидуально для каждой пациентки с учетом всех факторов риска, противопоказаний и предыдущего опыта использования различных методик контрацепции.

Источники

1. FDA Drug Safety Communication, US FDA, 31 May 2011.
2. MHRA Drug Safety Update, June 2011, vol 4, issue 11:A2.
3. WHO Pharmaceuticals Newsletter # 4, 2011.

ЛЕНАЛИДОМИД (РЕВЛИМИД): *риск развития вторичных опухолей при меланоме*

Великобритания. В ходе трех крупных контролируемых клинических исследований, в которых Леналидомид был назначен в качестве поддерживающей терапии пациентам с впервые диагностированной множественной миеломой, были выявлены «сигналы» об увеличении риска развития вторичных опухолей у больных, принимавших этот препарат. Отмечается, что препарат применялся по официально неразрешенному показанию.

Согласно этим данным у больных с впервые диагностированной множественной миеломой возникали вторичные гематологические и не гематологические злокачественные новообразования.

В связи с этими данными в странах ЕС проводится оценка соотношения польза/риск от применения препарата.

В Великобритании Леналидомид рекомендован в сочетании с дексаметазоном для лечения множественной миеломы у пациентов, которые получили хотя бы один курс лекарственной терапии. Леналидомид является иммуномодулирующим препаратом, аналогом талидомида, обладающим противоопухолевым, антиангиогенными и антиэритропоэтическими свойствами.

В настоящее время не представляется возможным сделать вывод, является ли риск точно установленным, или это связано с использованием препарата по неразрешенным показаниям.

Информация и рекомендации медицинским работникам:

- на данный момент нет рекомендаций ЕМЕА относительно модификаций или ограничений по применению Леналидомида у больных, которым препарат назначается согласно разрешенным показаниям;
- не рекомендуется применять препарат по показаниям, которые официально не разрешены. Использование по незарегистрированным показаниям допустимо только после тщательного рассмотрения соотношения потенциальной пользы и рисков, связанных с использованием препарата;
- в настоящее время проводится оценка сопутствующих факторов риска, в том числе возможный дисбаланс молекулярных или биологических маркеров;

- медицинские работники должны проявлять бдительность в отношении возникновения вторичных новообразований при использовании пациентами Леналидомида, и должны сообщать о таких событиях незамедлительно контрольно-разрешительным органам.

Источник

<http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con117355.pdf>.



ЛС РАЗЛИЧНЫХ

ГРУПП: гипонатриемия

Австралия. С применением некоторых препаратов может быть связан риск развития гипонатриемии с соответствующими клиническими последствиями.

Так, контрольно — разрешительный орган Австралии (TGA) провел анализ сообщений о развитии гипонатриемии, связанной с лекарственными средствами (ЛС), который по-

казал, что данное осложнение наиболее часто вызывали препараты следующих групп:

- диуретики;
- антидепрессанты;
- противоэпилептические ЛС;
- антигипертензивные средства.

Гипонатриемия — это патологическое состояние, которое характеризуется снижением концентрации натрия в плазме крови ниже 135 ммоль/л. У большинства пациентов симптоматика отсутствует, однако выраженная гипонатриемия может приводить к перераспределению воды из плазмы крови в клетки организма, включая клетки мозга. Типичные симптомы в этом случае: головокружение, рвота, головные боли и общее недомогание. По мере усугубления гипонатриемии могут возникать психическая симптоматика, оцепенение (ступор) и кома.

За период с января 2009 года по 2011 TGA получил 136 сообщений о развитии гипонатриемии у пациентов.

В таблице 1 приводятся сведения о ЛС, которые стали причиной развития электролитных нарушений.

Т а б л и ц а 1

ЛС, вызвавшие гипонатриемию

| | | |
|--------------------------------|---|----|
| Тиазидовые диуретики | | 47 |
| Антигипертензивные средства | | |
| | Блокаторы АТ-II — рецепторов | 28 |
| | Ингибиторы АПФ | 23 |
| Антидепрессанты | | |
| | Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина | 22 |
| | Ингибиторы обратного захвата норадреналина | 20 |
| | Миртазапин | 7 |
| Противоэпилептические средства | | |
| | Карбамазепин | 13 |

Анализ 136 сообщений показал, что гипонатриемия, более чем в половине случаев, развивалась у пациентов старше 70 лет — 76 случаев (56%). Наиболее частыми клиническими проявлениями гипонатриемии были спутанность сознания, головокружение, дегидратация, тошнота и рвота, но в некоторых случаях гипонатриемия протекала бессимптомно и критерием постановки диагноза служили данные лабораторных исследований.

Следует учитывать также, что с гипонатриемией могут быть связаны и психические нарушения. Так, выявлен случай их развития

у пациентки 71 года на фоне приема карбамазепина и индапамида. Содержание ионов натрия в плазме крови у данной больной снизилось до 114 ммоль/л. После отмены обоих ЛС отмечено обратное развитие НПП.

Эти данные свидетельствуют о необходимости учитывать вероятность развития описанных выше осложнений при назначении ЛС, способных вызывать гипонатриемию.

Источник

Australian Prescriber, Volume 34, Number 1, February 2011.



МЕТОКЛОПРАМИД: *риск развития поздней дискинезии*

Канада. Контрольно — разрешительный орган Канады на основании имеющихся сведений о безопасности Метоклопрамида принял решение о внесении следующих дополнений в инструкцию по его медицинскому применению:

- у пациентов, принимающих Метоклопрамид, возможно развитие серьезного осложнения фармакотерапии — поздней дискинезии — патологического состояния, проявляющегося бесконтрольными мышечными движениями преимущественно в области лица;
- наиболее часто данное осложнение наблюдалось в группе пожилых пациентов, особенно — у пожилых женщин;
- риск развития поздней дискинезии зависит от длительности курса фармакотерапии и общей дозы препарата.

Необратимые изменения развиваются, как правило, при назначении препарата более 12 недель. Специалистам здравоохранения не рекомендуется назначать Метоклопрамид более 12 недель за исключением случаев, когда польза от длительного применения Метоклопрамида превышает потенциальные риски. При назначении препарата коротким курсом и в низких дозах также возможно развитие поздней дискинезии, однако данные изменения в большинстве случаев исчезали полностью или частично спустя некоторое время после отмены Метоклопрамида.

Источник

http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_99-eng.php. ■

МЕТИЛЕНОВЫЙ СИНИЙ: *риск развития серотонинового синдрома при совместном применении с ингибиторами обратного захвата серотонина*

Канада. Контрольно — разрешительный орган Министерства здравоохранения (МЗ) Канады опубликовал сведения, касающиеся риска развития серотонинового синдрома (СС) при совместном применении

метиленового синего внутривенно и ингибиторов обратного захвата серотонина

(ИОЗС), включая Дулоксетин, Венлафаксин, Кломипрамин и др.

В медицинской практике метиленовый синий применяется в качестве:

- терапии метгемоглобинемии, индуцированной приемом некоторых лекарственных средств;
- антидота при отравлении цианидами, угарным газом и сероводородом.

Данный препарат уже в дозе 1 мг/кг при внутривенном введении пациентам, принимающим ИОЗС, вызывал появление СС, который клинически проявлялся:

- ажитацией;
- повышенным потоотделением или гипертонией;
- повышением температуры тела более 38 градусов;
- тремором;
- гиперрефлексией или клонусом (спонтанным, индуцированным или окулярным).

По мнению канадских ученых развитие данной неблагоприятной побочной реакции обусловлено структурным сходством метиленового синего с ингибиторами моноаминоксидазы (МАО).

Известно, что одновременный прием ингибиторов МАО с ИОЗС может приводить к развитию СС.

В данный момент МЗ Канады ведет работу с компаниями — производителями метиленового синего с целью включения в инструкцию по медицинскому применению следующей информации:

- случаи развития серотонинового синдрома отмечались у пациентов, получавших Метиленовый синий совместно с ЛС, обладающими способностью к ингибированию обратного захвата серотонина;
- необходимо прекратить прием ИОЗС перед внутривенным введением Метиленового синего не менее чем за время, равное 4–5 периодам полувыведения ИОЗС.

Источник

http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2011/methylene_blue_nth-aah-eng.php. ■

ПАРАЦЕТАМОЛ: *токсичность у детей*

Новая Зеландия. Парацетамол в жидкой лекарственной форме является самым популярным препаратом для лечения малых заболеваний у детей.

Однако как показывает практика применение этого препарата очень часто сопровождается передозировкой с последующими тяжелыми последствиями, что связано с неправильным расчетом дозировки.

В Новой Зеландии число непреднамеренной хронической передозировки у детей возросло за последние годы и вследствие этого участились случаи развития серьезных осложнений.

Случаи передозировки отмечались чаще у детей до 2 лет.

С целью минимизации рисков, связанных с передозировкой парацетамола у детей, Медицинское агентство по контролю безопасности ЛС Новой Зеландии рекомендует:

- готовить для распространения малые объемы парацетамола в жидкой лекформе;
- предписывать препарат в индивидуальной объемной упаковке для каждого конкретного больного, а не в одном объеме для нескольких детей или даже всей семьи;
- снизить необходимость привлечения родителей к подсчету дозы препарата и определять ее в миллилитрах. В случае необходимости назначение препарата в специальной дозировке должно проводиться только по предписанию врача, и отпускается по рецепту.

Врачам следует информировать родителей о том, что парацетамол должен применяться у детей только для лечения боли и пирексии, при этом строго следовать рекомендациям по дозировке и частоте его приема.

Источник

WHO Newsletters 2011, 4, 9.

**ПИОГЛИТАЗОН:** *риск развития рака мочевого пузыря*

Великобритания, ЕМЕА. Пиоглитазон (Актоз) в лекарственной форме для приема внутрь рекомендован для лечения диабета 2 типа в виде монотерапии или в сочетании с другими антидиабетическими препаратами

ми, в том числе и с инсулином. Кроме того, он используется в Великобритании в комбинированной лекарственной форме совместно с метформином (Компетакт).

Риск развития рака мочевого пузыря

Впервые потенциальный риск развития рака мочевого пузыря в результате применения Пиоглитазона был выявлен в исследованиях на животных. Изучение и подтверждение этого эффекта впоследствии было продолжено в специально спланированных исследованиях уже после регистрации препарата. Кроме того, были учтены и проанализированы сообщения клиницистов о подозрениях на связь препарата с развитием этого серьезного осложнения.

Европейское медицинское агентство (ЕМЕА), на основании анализа всех данных, касающихся этого вопроса, пришло к выводу о том, что хотя абсолютный риск является небольшим, необходимо инициировать дополнительные исследования. Остался без ответа вопрос о том, когда этот риск повышается — только после длительного лечения или же и на ранних сроках лечения препаратом.

На данном этапе ЕМЕА рекомендует специалистам придерживаться следующих рекомендаций, которые могут способствовать снижению рисков:

- пиоглитазон не следует назначать больным раком мочевого пузыря в активной форме и больным с гематурией неясной этиологии;
- проводить оценку эффективности и безопасности препарата у каждого больного через 3–6 месяцев от начала терапии. Продолжение терапии возможно только у больных с наблюдаемым эффектом. У больных без адекватного ответа (например, уменьшение гликозилированного гемоглобина (HbA1c)) препарат следует отменить;
- проводить оценку имеющихся факторов риска в развитии рака мочевого пузыря у каждого больного перед началом терапии с учетом возраста, вредных привычек (курение в прошлом и настоящем), проводимой химиотерапии (такими препаратами как циклофосфамид), радиационного воздействия в прошлом зоны мочевого пузыря);
- под особым контролем должны находиться больные старческого возраста перед

и во время терапии, так как с возрастом риск развития рака мочевого пузыря повышается. Лечение больных старческого возраста должно начинаться с минимально возможных доз, им показан регулярный мониторинг состояния из-за существующих рисков развития рака мочевого пузыря и сердечной недостаточности.

Источник

Drug Safety Update 2011,5, 1, A1. ■

ПИРИДОКСИН: гипотензия, брадикардия и апноэ после внутривенного введения новорожденному

У новорожденной девочки (21 день после родов) появились тонико-клонические судороги на первой неделе жизни. Назначенные фенобарбитал, фенитоин и клоназепам не купировали судороги.

Через 3 недели начато внутривенное введение пиридоксина (витамин В 6) в дозе 100 мг в палате интенсивной терапии. Судороги прекратились сразу, однако у нее появились гипотензия, брадикардия и апноэ, которые потребовали проведения восстановительной терапии.

В течение последующих 9 лет жизни состояние больной было в норме, без судорожных симптомов.

Авторы отмечают, что имеется еще несколько сообщений о развитии этой триады вследствие внутривенного введения пиридоксина. Кроме того, они наблюдали в их практике 7 случаев назначения пиридоксина внутрь, которые не сопровождалась гипотензией, брадикардией и апноэ.

Источник

Reactions weekly 2009, 21, 29. ■

СТАТИНЫ: разрывы сухожилий

ВОЗ. Программа ВОЗ по международному мониторингу лекарственных средств координирует работу по сбору сообщений о неблагоприятных побочных реакциях (НПР), поступающих из более, чем 100 стран мира — участников этой программы.

Сообщения вводятся в глобальную базу данных Vigibase, которая ведется сотрудни-

ками центра ВОЗ, расположенного в Упсале (Швеция), после чего периодически проводится их анализ с целью выявления ранее неизвестных НПР.

В ходе очередного такого анализа внимание специалистов было привлечено к сообщениям, в которых приводились данные о взаимосвязи симвастатина/эзетимиба и разрывов сухожилий у пациентов, принимавших препарат.

Всего было выявлено 115 таких сообщений, в которых упоминался один или несколько статинов. Сообщения о разрывах сухожилий на фоне лечения фторхинолонами были исключены из анализа.

Только в одном сообщении указывалось на то, что одновременно больной принимал и другой препарат (стероид), с применением которого ассоциировалась тендинопатия. В 4-х сообщениях одновременно назначаемым препаратом был диазепам — ингибитор СУРЗА4, который мог быть причиной увеличения биодоступности статина.

Продолжительность лечения статинами до момента появления разрывов сухожилий в большинстве случаев составляла около года.

Сотрудники центра нашли только одну публикацию, касающуюся этой НПР, хотя в национальных центрах фармаконадзора в различных странах было зарегистрировано много таких сообщений.

В связи с этим высказывается предположение, что данное осложнение характерно для всех представителей группы статинов. Механизм действия статинов в его развитии предположительно может быть сходен с механизмом развития миопатий. Сообщения не позволили связать НПР с дозой препаратов.

Заключение. Разрывы сухожилий могут быть отнесены к неизвестным (не указанным в инструкции) НПР, вызываемым статинами.

Источник

Drug safety 2009, 32, 10, 928. ■

ФИНАСТЕРИД: рак молочной железы у мужчин

Великобритания. Финастерид является противоопухолевым гормональным препаратом, конкурентным и специфическим

ингибитором 5-альфа-редуктазы II типа — внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген — дигидротестостерон (ДГТ).

В Великобритании было зарегистрировано 50 случаев развития рака молочной железы у мужчин, принимавших препарат Финастерид в дозе 5 мг, и 3 случая — при использовании препарата в дозе 1 мг. В общей популяции частота появления рака молочной железы составляет:

- у мужчин, не принимающих Финастерид, 3–8 на 100 000 в год;
- у тех пациентов, которые проходят курс лечения Финастеридом, — 7–8 на 100 000.

Анализ всех данных, касающихся развития этого серьезного осложнения, показывает, что нельзя исключать влияние финастерида на развитие рака молочной железы.

Информация и рекомендации для специалистов:

- в ходе клинических и пострегистрационных испытаний появились сообщения о развитии рака молочной железы у пациентов, леченных Финастеридом в дозе 1 мг и 5 мг;
- больных следует предупреждать о необходимости немедленно сообщать своему лечащему врачу о появлении на фоне лечения препаратом таких симптомов, как припухлость, болезненность или выделения из соска молочной железы.

В РФ препарат Финастерид зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями:

- *Пенестер (Чешская Республика);*
- *Финастерид (Россия, Индия);*
- *Финпрост (Словения);*
- *Проскар (Нидерланды);*
- *Простерид (Венгрия);*
- *Финаст (Россия);*
- *Альфинал (Россия).*

Источники

1. Drug Safety Update, Volume 3, Issue 5, December 2009, p.3.
2. Реестр ЛС.



ХИНИНА СУЛЬФАТ: риск развития серьезных НПР

Канада. Контрольно-разрешительный орган Канады (Health Canada) не рекомен-

дует использовать хинин для лечения ночного судорожного синдрома икроножных мышц.

В Канаде хинин рекомендован для лечения неосложненной малярии, вызванной *Plasmodium falciparum*, в комбинации с антималярийными препаратами второй линии. Для лечения малярии препарат применяется в дозе 600 мг (per os) 3 раза в день в течение 3–7 дней. Данный препарат в Канаде не рекомендован для лечения ночного судорожного синдрома икроножных мышц, и это предостережение внесено в 2010 году в инструкцию по его медицинскому применению.

К 30 сентября 2010 года в Канаде было зарегистрировано 71 сообщение о развитии НПР, ассоциированных с применением хинина. Причем в 43 сообщениях препарат применялся для лечения ночного судорожного синдрома и, только в 4 сообщениях хинин назначали для лечения малярии. В остальных 24 сообщениях показания к назначению были не уточнены или были связаны с другими заболеваниями (например, нейропатические боли).

Жизнеугрожающие состояния и НПР, требующие госпитализации, были отмечены в 41 сообщении. Самой частой НПР, встречающейся при назначении для лечения ночного судорожного синдрома, была тромбоцитопения (20 сообщений из 43). Развитие тромбоцитопении может развиваться молниеносно после начала применения хинина или спустя несколько месяцев, и даже годы. Другими серьезными побочными реакциями, развившимися у больных, были синдром Стивенса-Джонсона, васкулит и аритмия. Появление сообщений о развитии потенциально летальных реакций гиперчувствительности, в особенности хинин-индуцированной тромбоцитопении, должно вызывать настороженность специалистов здравоохранения, так как подобные реакции не зависят от дозы и их развитие непредсказуемо.

К сожалению, практика свидетельствует о том, что врачи продолжают назначать хинин с целью профилактики или лечения ночных мышечных судорог в дозе 200–300 мг перед сном.

Учитывая это обстоятельство, контрольно-разрешительные органы и других стран приняли решения о внесении аналогичных предостережений и рекомендаций в ин-

струкции по медицинскому применению лекарственных препаратов, содержащих хинин, с целью ограничения назначения препарата при ночном судорожном синдроме икроножных мышц. Кроме того, например, Агентство по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) разработало план стратегии управления рисками, связанными с применением этого препарата, для предупреждения развития неблагоприятных побочных реакций при его использовании.

Медицинским специалистам рекомендуется отказаться от назначения лекарственных препаратов, содержащих хинин, пациентам с ночным судорожным синдромом икроножных мышц и сообщать обо всех НПР, связанных с этим лекарственным препаратом.

Источник

Canadian Adverse Reaction Newsletter, Volume 21, Issue 2, April 2011.



● ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ЦЕНТРА ЭКСПЕРТИЗЫ БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ЦЭБЛС) ФГБУ «НЦ ЭСМП» И РЕГИОНАЛЬНЫХ ЦЕНТРОВ МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВ

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ СООБЩЕНИЙ О НПР НА ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА С ЦЕЛЬЮ ВЫЯВЛЕНИЯ СЛУЧАЕВ ИХ НАЗНАЧЕНИЯ С НАРУШЕНИЯМИ ПРЕДПИСАНИЙ ИНСТРУКЦИЙ (OFF-LABEL)

Астахова А. В., Журавлева Е. О., Лепяхин В. К.

Центр экспертизы безопасности лекарственных средств (ЦЭБЛС) ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития РФ

Развитие неблагоприятных побочных реакций (НПР) является одной из важных проблем при использовании лекарственной терапии во всем мире. НПР включают в себя широкий спектр симптомов и синдромов. В основе их лежат различные механизмы, они возникают с различной частотой, могут быть результатом влияния нескольких факторов и их взаимодействия (1). В специально проведенных исследованиях было показано, что тяжелые, подчас необратимые осложнения в результате лекарственной терапии развиваются у миллионов людей. Число летальных исходов, связанных с осложнениями лекарственной терапии, исчисляется сотнями тысяч. Так, в Великобритании в 2004 году было зарегистрировано 10 000 смертей в результате НПР (BMJ, 2004). В Швеции в 2001 году побочные реакции были седьмой по распространенности причиной смерти. Неблагоприятные побочные реакции — это не только серьезная медицинская, социальная, но и экономическая проблема. На каждый доллар, потраченный на лекарства по рецептам, приходится 1,33 доллара на расходы на здравоохранение, связанные с НПР. В Германии расходы на здравоохранение, связанные с побочными реакциями, в 2007 году составили 816 миллионов евро. Примерно 58% затрат пришлось на госпитализацию, 11% — на визиты скорой медицинской помощи и 21% на продление госпитализации (2). Около половины серьезных побочных реакций можно было избежать. Одним из важных моментов для предотвра-

щения развития НПР является соблюдение предписаний инструкций, составленных и сформулированных на основании доклинических и клинических исследований, с рекомендациями по обеспечению безопасного применения ЛС.

Практика, к сожалению, свидетельствует о том, что часто ЛС назначаются с нарушением предписаний инструкций («off-label»). В 1997 г. FDA дала следующее определение «off-label» назначений ЛС: «применение ЛС по показанию, в лекарственной форме, режиме дозирования, в популяции или по иным параметрам применения, не упомянутым в утвержденной инструкции» (3).

Очевидным является тот факт, что применение препаратов с нарушениями предписаний инструкций сопряжено с риском развития непредвиденных негативных серьезных последствий для здоровья пациентов. С другой стороны, очевиден и тот факт, что в действительности часто возникают клинические ситуации, требующие неординарного подхода, особенно в жизнеугрожающих пациенту случаях.

Так как проблема «off-label» назначений ЛС продолжает оставаться актуальной, врачебное сообщество совместно с представителями производителей лекарственных средств (в лице Союза инновационных производителей ЛС — VFA) выработали следующие критерии, в соответствии с которыми в ряде случаев можно допустить применение препаратов с нарушением предписания инструкции:

Критерий 1: «Наличие у пациента тяжелого, угрожающего жизни или нарушающего длительное время качество жизни заболевания».

Критерий 2: «Отсутствие специфических средств лечения заболевания, по поводу которого назначается препарат с нарушением предписания инструкции».

Критерий 3: «Научные данные дают основание предположить, что данным препаратом может быть достигнут эффект (лечебный или паллиативный) у данного пациента».

Приведенные критерии относятся к зарубежному опыту решения проблемы «off-label» назначений ЛС на примере ФРГ(3).

Согласно законодательству в Российской Федерации применение ЛС вне предписаний инструкций допускается только при соблюдении ряда требований, включающих:

- не разрешенное показание к применению ЛС находится на регуляторном утверждении в установленном порядке;
- только после получения добровольного «информированного письменного согласия» пациента или его законных представителей (у детей) (4).

При этом, согласно законодательству, Министерство здравоохранения и социального развития РФ может отклонить регистрацию ЛС по новому показанию. В этом случае использовать ЛС по этому показанию не разрешается.

Опыт зарубежных стран, где прибегают к использованию ЛС с «off-label» назначением, показал, что довольно часто эти нарушения касались психофармакологических препаратов. По оценкам Всемирной организации здравоохранения на планете сегодня более 450 миллионов людей страдает психическими заболеваниями. Эксперты ВОЗ утверждают, что доля психически больных в населении России сейчас велика как никогда. Это произошло из-за того, что появились новые причины возникновения болезней. Нестабильность, стрессы, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ, интернет-зависимость являются только частью причин, приводящих к инициированию психических нарушений у человека. К 2020 году, по данным Всемирной организации здравоохранения, психические расстройства войдут в первую пятерку болезней, ведущих к потере трудоспособности.

В России также возросло число больных с психоневрологическими нарушениями. По данным некоторых исследований, около 3% населения страны страдает теми или иными психическими расстройствами, причем у больных в подростковом и юношеском возрастах этот процент возрастает до 4,6–5,3%. Из общего числа больных около 60% находятся в трудоспособном возрасте и только каждый третий из них работает, а каждый четвертый является инвалидом по психическому заболеванию (5).

В 2009 г. в состоянии психического здоровья населения РФ произошли некоторые перемены: немного снизились показатели общей заболеваемости и несколько повысился уровень первичной заболеваемости. Уровни первичной заболеваемости возросли в следующих возрастных группах: дети, подростки и лица 60 лет и старше.

Распространенность психических нарушений предполагает увеличение числа больных, принимающих специфические ЛС, которые сами по себе могут представлять опасность для пациентов. Современная клиническая психиатрия обладает большим арсеналом психотропных лекарственных средств, на рынке появляются новые препараты, обладающие хорошим терапевтическим эффектом, лучшей переносимостью, чем более «старые» лекарственные средства, но которые по-прежнему можно отнести к числу «проблемных» в связи с вызываемыми ими побочными реакциями. Известно, что психофармакологические ЛС довольно часто вызывают многочисленные НПР, поэтому их назначение с нарушением предписаний инструкций сопряжено с особым риском их развития.

В России масштаб проблемы «off-label» назначений ЛС остается, к сожалению, неизученным. С целью уточнения и углубления наших знаний в этой области нами было инициировано данное исследование, носящее долгосрочный характер, с целью выяснения относительной доли «off-label» назначений ЛС для лечения психоневрологических заболеваний в нашей стране. В задачи данного исследования входило проведение анализа базы данных о НПР за три года (2009–2011). Первые результаты и выводы были опубликованы во втором номере журнала «Безопасность лекарств и фармаконадзор» за 2011.

В данной статье приводятся результаты анализа сообщений о НПР при назначении психофармакологических препаратов с нарушением предписаний инструкций, поступивших в базу данных НПР за первый квартал 2009 года.

Результаты

Всего за указанный временной интервал проанализировано 861 сообщение о НПР. Из них 115 (13,3%) сообщений приходилось на информацию о НПР при применении психофармакологических лекарственных средств. Из этого числа было выявлено 22 (19%) сообщения с нарушением предписаний инструкций. Лекарственные средства были распределены по фармакологическим группам, которые представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

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

| Группы ЛС | Число сообщений |
|--------------------------------|-----------------|
| Транквилизаторы | 6 |
| Противоэпилептические средства | 5 |
| Нейролептики | 4 |
| Антидепрессанты | 2 |
| Ноотропные средства | 2 |
| Седативные средства | 2 |
| Снотворные средства | 1 |
| Итого: 7 | 22 |

Наибольшее число случаев применения препаратов с нарушением рекомендаций инструкций наблюдалось в группе транквилизаторов (27%), противоэпилептических ЛС (22%), нейролептиков (18%).

В сообщениях часто приводились сведения о развитии у одного больного целого ряда НПР, поэтому число выявленных НПР и число полученных сообщений не совпадают. Большая часть НПР (97%), относилась к типу А (обусловленные фармакологическими свойствами и токсичностью самого лекарственного средства или его метаболитов), — в 3% — к типу В (реакции иммуноаллергической природы, генетически детерминированные реакции).

Виды нарушений предписаний инструкций представлены в табл. 2

Т а б л и ц а 2

Виды нарушений предписаний инструкции

| Виды нарушений предписаний инструкции | Число случаев |
|---|---------------|
| Неадекватное дозирование ЛС | 12 |
| Применение по незарегистрированному показанию | 7 |
| Применение ЛС не разрешенного в данном возрасте | 3 |
| Не учтено взаимодействие ЛС | 2 |
| Нарушение рекомендованной длительности терапии ЛС | 1 |
| Итого: 5 | 25 |

Как видно из табл. 2 наибольшее число случаев назначений ЛС с нарушениями предписаний инструкций связано с неадекватным дозированием. Из них следует выделить случаи передозировки препаратом феназепам, который в настоящее время широко применяется. Феназепам является высокоактивным транквилизатором из группы бензодиазепинов. По силе транквилизирующего и анксиолитического действия превосходит другие транквилизаторы; оказывает также выраженное противосудорожное, миорелаксантное и снотворное действие.

За отчетный период поступило 6 таких сообщений. В описанных случаях феназепам применялся без назначения врача. Рекомендованная средняя суточная доза для данного ЛС составляет 1,5–5 мг, разделенная на 2–3 приема, максимальная суточная дозировка 10 мг.

В каждом отдельном случае пациенты приняли разное число таблеток, в среднем от 8 до 15, что при пересчете составило 20,0–37,5 мг и значительно превысило рекомендованную дозировку. Развившиеся у всех больных НПР были следствием умеренной передозировки феназепама, потребовали проведения дезинтоксикационной терапии. Признаки значительной передозировки включают в себя выраженное угнетение сознания, сердечной и дыхательной деятельности. Исходя из того, что препарат использовался в дозах, превышающих максимальную суточную, в рамках самолечения лицами молодого возраста (от 15 до 30 лет, и в одном случае 52 года), можно предположить, что ЛС принималось либо с целью наркотического воздействия, либо суицида.

В настоящее время стало известно, что Феназепам получил широкое применение в некоторых европейских странах, где препарат не зарегистрирован и поэтому не входит в перечни контролируемых веществ. Люди приобретают данный вид медикаментов через Интернет. Согласно докладу сотрудников Университета Данди, в последнее время участились случаи злоупотребления Феназепамом в Великобритании, Швеции, Финляндии и США. Судебно-медицинский токсиколог Университета Данди сообщил, что в 2011 году университетская лаборатория обнаружила Феназепам в крови девяти человек, умерших от передозировки наркотиков. При применении лекарства вместе со снотворными и наркотическими средствами происходит взаимное усиление их влияния на ЦНС. Именно поэтому феназепам используется зависимыми людьми в качестве альтернативы контролируемым аналогам, а так же часто принимается в сочетании с алкоголем и героином, что в разы повышает риск передозировки (6).

Следует отметить случай неадекватного дозирования с одновременным нарушением рекомендованной длительности терапии, связанного с препаратом Донормил (МНН — доксиламин). Доксиламин оказывает снотворное, седативное и м-холиноблокирующее действие. Пациент с целью коррекции нарушения сна в течении года принимал по две таблетки препарата ежедневно, в то время как рекомендованная длительность приема составляет не более 5 дней, по одной таблетке. В результате у больного развилась тревога, усугубилось нарушение сна вследствие развития толерантности после длительного приема Донормила. Данный случай обращает на себя внимание в связи с возможными серьезными последствиями длительного приема препарата. Имеются данные, в частности в инструкции по применению другого препарата, зарегистрированного на территории РФ, под торговым названием «Валокордин-Доксиламин» с аналогичным показанием, о том, что не исключено развитие физической и психической зависимости. Однако в инструкции по медицинскому применению Донормила в разделе о «побочных реакциях» такие сведения отсутствуют.

В группе нейролептиков отмечен случай применения Сероквеля, с нарушением предписания инструкции, касающегося режима

приема препарата, что приводило к превышению суточной дозировки. В результате у больного развились НПР в виде ажитации, изменения сознания, сонливости. В связи с этим случаем, следует помнить о том, что лечение данным препаратом может сопровождаться рядом серьезных осложнений, которые зависят от дозового режима. В инструкциях на этот препарат имеются соответствующие предостережения: о риске повышенной смертности у пожилых людей с психотической деменцией, о повышенном риске развития суицидальных мыслей и поведения у детей, у подростков и лиц молодого возраста, принимающих антидепрессанты по поводу больших депрессивных нарушений и психических заболеваний. В перечне возможных НПР значатся злокачественный нейролептический синдром, требующий отмены препарата в случае его возникновения и тщательного мониторинга состояния больных, гипергликемия, поздняя дискинезия, которая может возникать и персистировать и после отмены препарата.

В трех случаях ЛС назначались без учета возраста пациентов. Из них два случая были связаны с лечением нейролептиком Абилифай. Препарат назначался 16-ти летним детям, в обоих случаях НПР возникли при назначении препарата в дозе, рекомендуемой для взрослых. НПР в виде икоты и тремора были предвиденными. Одному больному к терапии Афилибаем был добавлен противопаркинсонический препарат, у другого пациента была произведена замена ЛС на другой нейролептик.

Еще в одном случае не был учтен возраст ребенка, которому назначили препарат Суксилеп из группы противоэпилептических средств. У ребенка в возрасте 3,8 года, развилась аллергическая реакция, с выздоровлением без последствий. Согласно инструкции, Суксилеп противопоказан детям до 6 лет в связи с невозможностью точного дозирования данной лекарственной формы. Максимальная суточная дозировка, рекомендуемая для детей младше 12 лет, но старше 6 лет, составляет 40 мг/кг. В данном случае Суксилеп принимался в дозе, превышающей рекомендуемую дозу для детей старше 6 лет. В связи с этим случаем, при назначении данного препарата, особенно детям, следует помнить о том, что он может вызывать серьезные дозозависимые побочные реакции, такие, как летаргия, депрессия, галлюцинаторно-параноидные идеи.

**Применение противоэпилептических средств (препараты сопутствующей терапии)
с нарушением предписаний инструкции**

| Торговые названия ЛС | НПР | Описание нарушения предписания инструкции |
|----------------------|----------------------------|--|
| Депакин-хроно | Экстрапирамидные нарушения | Применение по незарегистрированному показанию Взаимодействие ЛС |
| Депакин Энтерик 300 | Гипервозбуждение | Применение по незарегистрированному показанию Взаимодействие ЛС |
| Итого: 2 | 2 | 4 |

2 случая касались ЛС сопутствующей терапии с двумя видами нарушений предписаний инструкции — ЛС назначались по незарегистрированному показанию, и не была учтена вероятность взаимодействия препаратов (табл. 3).

В одном случае препарат Депакин Энтерик 300 (Вальпроевая кислота) назначался пациентке с целью коррекции аффективных нарушений поведения при галлюцинаторном синдроме, в другом — Депакин-хроно (Вальпроевая кислота) при психомоторном возбуждении. В присланном сообщении не было указаний на то, что больная страдала эпилепсией. Подозреваемыми ЛС в развитии НПР были Галоперидол в первом случае и Дроперидол во втором. Больные одновременно с Галоперидолом и Дроперидолом принимали Вальпроат, который, как известно, потенцирует действие психотропных препаратов. С другой стороны, экскреция Вальпроата под действием этих препаратов повышается и таким образом уменьшается его эффективность.

Причиной развития НПР в данных случаях могли стать как подозреваемые ЛС, так и препараты сопутствующей терапии.

Доля серьезных НПР, развившихся в результате применения «off-label» назначений лекарственных средств, составила менее 1%. В их числе случай неадекватного дозирования, касающийся передозировки препарата Корвалол. Согласно рекомендациям по медицинскому применению Корвалол назначают внутрь (до еды) по 15–30 капель 2–3 раза в день. Содержание основного действующего вещества Корвалола — фенобарбитала в 20-ти каплях составляет около 0,0075 г = 7,5 мг. Пациент одновременно принял 2 флакона ЛС, объем флаконов не известен. Корвалол выпускается во флаконах по 15 мл и 25 мл. При подсчете возможной передозировки оказалось, что пациент принял пре-

парат в дозе превышающий рекомендуемую. В результате у него возникли головокружение, сонливость, нетвердая походка, слабость. Больному была проведена дезинтоксикационная терапия. Клинические проявления НПР укладывались в картину передозировки Корвалола, которые характерны для его основного компонента — фенобарбитала.

Фенобарбитал — препарат из группы барбитуратов, обладающий седативно-снотворным действием, включен в список сильнодействующих и ядовитых веществ. Последний охватывает широкий круг синтетических и природных веществ (7).

С целью профилактики развития серьезных осложнений, передозировок в результате применения таких препаратов необходимо строго следовать режиму дозирования и рекомендациям по их дозировкам. Следует помнить о том, что фенобарбитал вызывает лекарственную зависимость (психическую и физическую), привыкание развивается примерно через 2 недели от начала лечения, возможно также развитие синдрома отмены. Симптомы токсического отравления могут не проявляться в течение нескольких часов после приема фенобарбитала. Серьезное отравление может возникать у взрослых после приема 1 г препарата. При его употреблении в дозе 2 г имеется большая вероятность наступления летального исхода. Лекарства, содержащие фенобарбитал, запрещены к ввозу в некоторые страны (например, в США, ОАЭ и Литву) (8, 9).

Случаев с летальным исходом НПР, связанных с применением ЛС, назначенных с нарушениями предписаний инструкции, за указанный временной период зафиксировано не было.

Сводные данные о ЛС, назначавшихся с нарушениями предписаний инструкции, развившихся НПР, представлены в табл. 4.

Т а б л и ц а 4

ЛС, назначенные с нарушением предписаний инструкции

| Группа ЛС | Препарат (ТН) | Число сообщений | НПР (число случаев) | Виды нарушения предписания инструкции (число случаев) |
|--------------------------------|---------------------|-----------------|--|--|
| Транквилизаторы | Феназепам | 6 | Слабость (6) Головокружение (6) Тошнота (4) Сонливость (6) Нетвердая походка (2) | Неадекватное дозирование (6) |
| Нейролептики | Сероквель | 1 | Сонливость (1) Изменение сознания (1) Ажитация (1) | Неадекватное дозирование |
| | Абилифай | 2 | Тремор (1) Икота (2) | Применение ЛС не разрешенного в данном возрасте(2) |
| | Галоперидол-Ферейн | 1 | Неэффективность ЛС (1) | Применение по незарегистрированному показанию |
| Противоэпилептические средства | Депакин энтерик 300 | 2 | Гипервозбуждение (1) Боль в желудке (1) Повышение массы тела (1) Тошнота (1) | Неадекватное дозирование Взаимодействие ЛС Применение по незарегистрированному показанию |
| | Суксилеп | 1 | Пятнисто-папулезная сыпь (1) | Применение ЛС не разрешенного в данном возрасте |
| | Ламиктал | 1 | Мания острая (1) | Неадекватное дозирование |
| | Депакин-хроно | 1 | Экстрапирамидные нарушения (1) | Взаимодействие ЛС Применение по незарегистрированному показанию |
| Антидепрессанты | Прозак | 1 | Снижение четкости зрения (1) | Применение по незарегистрированному показанию |
| | Паксил | 1 | Тремор (1) Колебания артериального давления (1) | Применение по незарегистрированному показанию |
| Ноотропные средства | Фенотропил | 1 | Боль в затылке (1) Боль в конечностях (1) | Применение по незарегистрированному показанию |
| | Кортексин | 1 | Головокружение (1) Снижение четкости зрения (1) | Применение по незарегистрированному показанию |
| Седативные средства | Корвалол | 1 | Слабость (1) Головокружение (1) Сонливость (1) Нетвердая походка (1) | Неадекватное дозирование |
| | Персен | 1 | Головокружение (1) Тошнота (1) Слабость (1) Сонливость (1) | Неадекватное дозирование |
| Снотворные средства | Донормил | 1 | Тревога (1) Расстройства сна (1) | Неадекватное дозирование Нарушение рекомендованной длительности терапии |
| Итого: 7 | 15 | 22 | 55 | 25 |

Выводы

По данным нашего анализа за отчетный период из общего числа полученных сообщений о развитии НПР во время приема психофармакологических ЛС на долю назначений препаратов этой группы с нарушением предписаний инструкции приходилось 19%. В большинстве случаев (80%) нарушения касались режима дозирования и применения ЛС по незарегистрированному показанию. В 68% случаев нарушения предписаний инструкции касались транквилизаторов, нейролептиков и противоэпилептических препаратов.

НПР, развившиеся в результате «off-label» назначений, в основном были связаны с дозозависимыми фармакологическими свойствами препаратов, и, следовательно были предотвратимы. Анализ показал, что неконтролируемый прием психофармакологических препаратов при самолечении, а также их необоснованное назначение по незарегистрированным показаниям могут повышать риск появления психологической и физиологической зависимости, характерных для этой группы препаратов. Выбор соответствующих заболеваний препаратов, назначение ЛС в адекватных дозах должен основываться на учете особенностей и выраженности психопатологических проявлений, характера и течения болезни, а также индивидуального реагирования.

Большинство лекарственных средств из группы психофармакологических препаратов относятся к рецептурным препаратам, однако на практике эти препараты нередко отпускаются в аптеках без рецепта, о чем свидетельствуют выявленные случаи передозировки при самолечении препаратами данной группы. Не стоит забывать и о том, что психоактивные вещества могут входить в состав препаратов других групп, например, некото-

рых противокашлевых ЛС, бесконтрольная продажа и прием которых может привести к развитию наркотической зависимости.

Для предупреждения ситуаций, в которых ЛС применяются с нарушениями предписаний инструкции, важно:

- строго следовать рекомендациям инструкции по медицинскому применению, использовать индивидуальный подход при выборе ЛС для каждого конкретного больного;
- усилить контроль над выполнением требований закона, определяющих возможность, в исключительных случаях, назначения ЛС с некоторыми нарушениями предписаний инструкции;
- обеспечить медицинских и фармацевтических работников полноценными инструкциями, отвечающими современным требованиям и уровню знаний, обратив особое внимание на полноту представления в них информации во всех генерических препаратах;
- обеспечить предоставление объективной информации для пациентов и медицинских работников о рациональном использовании психотропных лекарств, включая соответствующие предупреждения о рисках развития НПР и их последствиях;
- ужесточить контроль над обращением ЛС рецептурного ряда и обеспечить их отпуск в аптеках только по рецепту. В связи с этим особое внимание следует обратить на бензодиазепины.

Проблема назначения ЛС с нарушением предписаний инструкции и особенно психофармакологических препаратов является крайне актуальной и требует дальнейшего детального изучения с целью принятия мер, обеспечивающих безопасность больных.

Список литературы

1. Астахова А.В., Лепяхин В.К. «Классификация неблагоприятных побочных реакций на лекарственные средства и методы их выявления» в Кн: Лекарства, неблагоприятные побочные реакции и контроль безопасности лекарств, Москва, Эксмо, 2008, 256 стр.
2. Ugo Moretti, «Эпидемиология и выявление побочных реакций на препарат» / «Репортирование, оценка, причинно-следственной взаимосвязи, факторы риска и механизмы развития». Обучающий семинар Международного Общества по Фармаконадзору (ISoP), Белоруссия, Минск, 2011.
3. Вольская Е., «Назначения вне инструкции — пределы и возможности» / «РЕМЕДИУМ», 8, 2008.
4. «Основы законодательства Российской Федерации об охране здоровья граждан» ст. 43, (утв. ВС РФ 22.07.1993 N 5487-1), (ред. от 28.09.2010).
5. Чуркин А.А., Творогова Н.А. «Распространенность психических расстройств в России в 2009 году» / «Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии», №1, 2011.
6. Mrozkowska J, Vinge E, Borna C, «Abuse of phenazepam — new phenomenon in Sweden. Benzodiazepine derivative from Russia caused severe intoxication» / «Lakartidningen», Feb 18–24, 2009.
7. «Об утверждении списков сильнодействующих и ядовитых веществ для целей статьи 234 и других статей Уголовного кодекса Российской Федерации, а также крупного размера сильнодействующих веществ для целей статьи 234 Уголовного кодекса Российской Федерации» (Постановление Правительства РФ от 29.12.2007 N 964), (ред. от 30.06.2010).
8. «О правиле ввоза лекарственных средств в Литву» / http://fl.customs.ru/index.php?option=com_content&view=article&id=5:2008-10-01-16-11-40&catid=5:2008-10-20-15-38-16&Itemid=1795.
9. «Prohibited and Restricted Items» / http://www.cbp.gov/xp/cgov/travel/vacation/kbyg/prohibited_restricted.xml.
10. «Таможенные ограничения для туристов и частных лиц» / <http://www.emirat.ru/wiki>.
11. Лепяхин В.К., Астахова А.В., Овчинникова Е.А., Овчинникова Л.К. «Врачебные ошибки как причина осложнений лекарственной терапии» / «Качественная клиническая практика», 2002.



МЕСТНЫЕ ДЕКОНГЕСТАНТЫ: *риск развития серьезных неблагоприятных побочных реакций у детей вследствие их применения с нарушением предписаний инструкции*

Астахова А. В., Переверзев А. П.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития России, Москва

Публикации в медико-биологических журналах широко используются как источник информации о неблагоприятных побочных реакциях (НПР) службами фармаконадзора в разных странах, а также Международным центром мониторинга безопасности лекарств ВОЗ.

Данный методический подход относительно недавно стал использоваться и в работе Центра экспертизы мониторинга безопасности лекарств (ЦЭМБЛ) ФБГУ «НЦ ЭСМП» с целью оценки качества и информативности статей о НПР, опубликованных в отечественных медицинских журналах, выявления случаев развития НПР во время фармакотерапии, а также случаев назначения ЛС с нарушением предписаний инструкции (off-label).

Так, во время проведения рутинного анализа отечественной периодической литературы сотрудники ЦЭБЛС обратили внимание на статью Ж. Каральской и соавторов о случаях развития системных осложнений фармакотерапии развившихся вследствие передозировки местных деконгестантов у детей [1].

Деконгестанты — лекарственные средства (ЛС) из группы α 2-адреномиметиков, обладающие сосудосуживающим действием и рекомендованные для лечения ринита различной этиологии и ряда других патологических состояний, сопровождающихся отеком тканей носоглотки (деконгестивный эффект).

Авторы статьи приводят результаты ретроспективного анализа историй болезни детей, находившихся на лечении в городской клинической детской больнице города Энгельса в 2008–2009 годах, который позволил выявить 24 случая развития тяжелых системных НПР вследствие острого отравления местными деконгестантами. Возрастные характеристики пациентов, вошедших в исследование, представлены в табл. 1.

Т а б л и ц а 1

Возрастные характеристики детей, поступивших в реанимационное отделение вследствие острого отравления местными деконгестантами

| Возраст (лет) | Число детей |
|---------------|-------------|
| 0–1 | 3 |
| 1–2 | 9 |
| 3 | 6 |
| 3–4 | 4 |
| 6 | 1 |
| 10 | 1 |

Данные препараты были назначены по поводу ринита у детей. Все пациенты были доставлены в реанимационное отделение в тяжелом состоянии. Основными жалобами, заставившими родителей обратиться за врачебной помощью, были: сонливость, выраженная вялость, резкая бледность кожных покровов. При поступлении в приемное отделение медицинские работники констатировали также гипотермию, брадикардию, выраженный гипергидроз, «мраморность кожных покровов», нарушения координации. Чаще всего описанные осложнения наблюдались у детей в возрасте 1–2 года (9 случаев).

В 12 (50%) случаях к развитию описанных выше осложнений привело использование деконгестантов без предварительной консультации с врачом (самолечение). В 7 случаях препараты принимались внутрь. Не во всех случаях (7) соблюдались кратность приема, дозировка препаратов, а также возрастные ограничения к назначению препаратов. Наибольшее число отравлений наблюдалось на фоне лечения Нафазолином (21 случай) [1].

В связи с полученной информацией представляло интерес выяснить, имеются ли сведения об этих случаях, а также аналогичных сообщениях в отечественной базе данных НПР.

Т а б л и ц а 2

Число случаев системных НПР, развившихся вследствие передозировки местных деконгестантов у детей

| | Нафазолин | Оксиметазолин | Ксилометазолин |
|---|------------------|----------------------|-----------------------|
| Число случаев развития системных НПР у детей | 15 | 4 | 1 |
| Всего сообщений о развитии осложнений фармакотерапии на данный препарат, зарегистрированных в базе данных | 17 | 7 | 19 |

Анализ отечественной базы данных позволил выявить несколько таких сообщений о НПР, развившихся у детей вследствие передозировки местных деконгестантов, назначенных по поводу ринита (табл. 2).

Демографические характеристики пациентов, вошедших в анализ, представлены в табл. 3.

Т а б л и ц а 3

Возрастные характеристики детей, поступивших в реанимационное отделение вследствие передозировки местных деконгестантов

| Возраст (лет) | Число детей |
|----------------------|--------------------|
| 0–1 | 5 |
| 1–2 | 10 |
| 3 | 3 |
| 3–4 | 1 |
| 6 | — |
| 10 | 1 |

Таким образом, по данным анализа, системные осложнения фармакотерапии местными деконгестантами у детей (наиболее часто в возрасте 1–2 лет) наблюдались практически в половине (46,5%,) от общего числа всех зарегистрированных случаев НПР на данную группу ЛС.

Причиной обращения за медицинской помощью послужило развитие у детей таких НПР как: вялость, сонливость, брадикардия, снижение артериального давления, гипотермия, угнетение функции ЦНС, бледность кожных покровов, тахикардия.

В большинстве сообщений (70%,) дети поступали в реанимационное отделение вследствие самолечения в домашних условиях. В 2 сообщениях говорилось о бесконтрольном введении препарата, из-за ошибочного заключения родителей об отсутствии эффекта. Другими причинами передозировки

и развития системных осложнений фармакотерапии α 2-адреномиметиками у данной категории пациентов явилось их применение в неадекватной дозировке или с нарушением кратности введения препарата. Прием препарата внутрь имел место в 2 случаях. Наибольшее число отравлений наблюдалось на фоне лечения Нафазолином (34,9%).

Также, по данным зарубежных источников информации с применением местных α 2-адреномиметиков может быть связан риск развития эпилептических приступов [2].

Эти сведения, а также данные, полученные из других источников информации, легли в основу административных решений, принятых в ряде стран в отношении местных деконгестантов.

Так, например, в Италии деконгестанты из группы симпатомиметиков в лекарственных формах для интраназального введения запрещены у детей младше 12 лет, а в Великобритании данная группа ЛС не рекомендована для назначения детям младше 6 лет [2]. В Новой Зеландии детям младше двух лет противопоказаны Ксилометазолин, Оксиметазолин и местные формы Фенилэфрина [3].

В связи с полученными данными ЦЭБЛС рекомендует специалистам здравоохранения напоминать родителям или лицам осуществляющим уход за ребенком, о необходимости хранения ЛС в недоступном для детей месте, четко следовать рекомендациям инструкций и не использовать местные деконгестанты без предварительной консультации с врачом.

ЦЭБЛС напоминает, что сведения о неблагоприятных побочных реакциях (НПР) на любые лекарственные средства следует направлять в региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств, заполнив карту — извещение, которую можно найти по адресу www.regmed.ru, раздел «фармаконадзор».

Источники

1. Ж. Каральская, Н. Зрячкин, О. Макарова, Г. Зайцева, Топические деконгестанты в практике педиатра, врач №8, 2010.
2. <http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/coughandcold/safetybromhexine.pdf>.
3. <http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/coughandcold/Minutes2CoughandCold.asp>.
4. <http://www.medsafe.govt.nz/hot/alerts/coughandcold/affectedmedicinesoct2009.asp>.



**КОМБИНИРОВАННЫЕ ЛС,
СОДЕРЖАЩИЕ МЕТАМИЗОЛ,
ПИТОФЕНОЛ, ФЕНПИВЕРИН: риск
развития серьезных НПР**

Центр экспертизы безопасности лекарственных средств обращает внимание специалистов на данные, касающиеся безопасности препаратов **Баралгетас, Максиган, Пленалгин, Спазмалгон, Спазмалин, Бралангин**.

Перечисленные выше препараты это комбинированные лекарственные средства, содержащие в своем составе Метамизол натрия, Питофенона гидрохлорид и Фенпивериния бромид, оказывают обезболивающее, жаропонижающее, слабое противовоспалительное действие и выпускаются в двух лекарственных формах: таблетках и растворе для внутривенного и внутримышечного введения (кроме Пленалгина, который зарегистрирован только в жидкой лекарственной форме).

Состав препаратов Баралгетас, Максиган, Пленалгин, Спазмалгон, Спазмалин, Бралангин.

Таблетки. Каждая таблетка содержит:

Активные вещества:

- Метамизол натрия — 500мг
- Питофенона гидрохлорид — 5мг
- Фенпивериния бромид — 0,1мг

Раствор для внутривенного и внутримышечного введения. 1мл раствора содержит:

Активные вещества:

- Метамизол натрия — 500мг
- Питофенона гидрохлорид — 2мг
- Фенпивериния бромид — 0,02мг

Согласно инструкциям по медицинскому применению *Метамизола натрия*, утвержденных в Российской Федерации, его максимальная суточная доза составляет 3 г.

В то же время в инструкциях по применению вышеперечисленных препаратов в форме

растворов для в/в и в/м введения, в разделе «Способ применения и дозы» имеется следующая информация: суточная доза для взрослых и подростков старше 15 лет составляет 10 мл. В случае назначения *Баралгетаса, Максигана, Пленалгина, Спазмалгона, Спазмалина, Бралангина* в суточной дозе 10 мл пациент будет получать метамизол в дозах, превышающих рекомендуемые — не 3 г, а 5 г.

Симптомами передозировки метамизола натрия являются: тошнота, рвота, гастралгия, олигурия, гипотермия, снижение АД, тахикардия, одышка, шум в ушах, сонливость, бред, нарушение сознания, острый агранулоцитоз, геморрагический синдром, острая почечная и/или печеночная недостаточность, судороги, паралич дыхательной мускулатуры.

В базе данных НПР АИС Росздравнадзор имеется 20 сообщений о развитии серьезных жизнеугрожающих осложнений лекарственной терапии этими препаратами (табл. 1)

Центр экспертизы безопасности лекарственных средств напоминает, что с применением Метамизола натрия могут быть связаны и другие серьезные НПР со стороны различных органов и систем:

Органы кроветворения: агранулоцитоз.

Высокая вероятность развития агранулоцитоза на фоне приема метамизола натрия послужила поводом для запрещения или ограничения применения данного средства на территории ряда зарубежных стран.

При выявлении немотивированного подъема температуры, озноба, болей в горле, затрудненного глотания, стоматита, а также при развитии явлений вагинита или проктита на фоне лечения Метамизолом или лекарственными средствами, содержащими Метамизол, необходима их немедленная отмена. При длительном применении Метамизола рекомендуется контролировать картину периферической крови.

Другими зарегистрированными осложнениями со стороны кроветворной системы являются *лейкопения и тромбоцитопения*.

Мочевыделительная система: нарушение функции почек, олигурия, анурия, протеинурия, интерстициальный нефрит, окрашивание мочи в красный цвет.

Дыхательная система: при склонности к бронхоспазму возможно провоцирование приступа.

Кровеносная система: снижение артериального давления.

Таблица 1

**Неблагоприятные побочные реакции (НПР), зарегистрированные в базе данных АИС
Росздравнадзор**

| МНН | ТН | Описание НПР | Число сообщений о НПР |
|--|-------------------|--|-----------------------|
| Метамизол натрия + Питофенон + Фенпивериния бромид | Баралгетас | Шок анафилактический, Крапивница, Зуд кожи, Отек ангионевротический, Мелко-точечная кожная сыпь | 5 |
| | Максиган | Зуд кожи, Крапивница | 1 |
| | Пленалгин | Крапивница, Раздражение горла, Сухость во рту, Гиперемия кожи груди, Гиперемия лица, Чувство нехватки воздуха | 2 |
| | Спазмалгон | Крапивница везикулярная, Кожный зуд, Крапивница, Снижение артериального давления, Отек ангионевротический, Дыхание учащенное, Отек лица, Ларингоспазм, | 7 |
| | Спазмалин | Крапивница | 5 |
| Итого: | | | 20 |

Непереносимость Метамизола встречается не так часто, однако следует учитывать, что *угроза развития анафилактического шока* после в/в введения препарата относительно выше, чем после приема препарата внутрь;

У больных атопической бронхиальной астмой и поллинозами имеется повышенный риск развития аллергических реакций.

Внутривенное введение препарата в дозе более 1 г должно проводиться в условиях, обеспечивающих проведение противошоковой терапии.

В связи с этими данными всем специалистам в области здравоохранения, а также пациентам следует соблюдать крайнюю осторожность при использовании данных лекарственных средств во избежание случайной передозировки метамизола натрия.

Источники

- www.regmed.ru.
- Meyler's side effects of drugs, 2011.

ВАЛОКОРДИН-ДОКСИЛАМИН: *серьезные НПР*

ЦЭБЛС обращает внимание медицинских и фармацевтических работников на проблему, связанную со схожестью названий лекарственных препаратов, которая приводит, и мировая практика это подтверждает, к серьезным негативным последствиям и даже к летальным исходам.

В результате анализа инструкций, при подготовке предложений для принятия административных решений, сотрудники ЦЭБЛС обратили внимание на один из таких препаратов, который зарегистрирован в РФ под торговым названием «Валокордин-Доксиламин». В составе этого лекарственного средства нет Валокордина, и добавление к препарату названия валокордин может приводить к тому, что его могут приобретать в качестве простого валокордина, больные могут принимать его длительно. А между тем, с самим препаратом Доксиламином связан риск развития серьезных побочных реакций (см. табл. 1), в том числе психической и физической зависимости, ретроградной амнезии. Особый интерес к этому препарату может появиться у наркоманов, а может быть, он уже и появился.

Кроме того, в составе данного препарата находится этиловый спирт, который усиливает действие Донормила. Согласно рекомендациям инструкции на «Валокордин-Доксиламин», которая содержит эту предостерегающую информацию, дозу препарата можно увеличивать до 50 мг (что соответствует 20 мл вина) и принимать его можно в течение 2 недель.

На основании представленных выше данных ЦЭБЛС рекомендует относиться с большой осторожностью при назначении «Валокордин-Доксиламина» больным, информировать их о возможных рисках.

Препарат должен отпускаться в аптеках только по рецепту врача.

Ниже представлены сведения о некоторых серьезных НПР, которые могут возникать в результате применения Валокордина-Доксилamina.

Т а б л и ц а 1

НПР, которые могут возникать на фоне лечения Доксилamiном

| | МНН | ТН | НПР |
|----|------------|--------------------------|---|
| 1. | Доксилamin | Валокордин — доксилamin, | <p>Со стороны нервной системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • угнетение деятельности ЦНС, • нервозность; • бессонница; • эйфория; • раздражительность; • тремор; • ночные кошмары; • галлюцинации; • судороги; • головные боли; • психомоторные нарушения; • нарушения координации; • <i>антероградная амнезия;</i> • <i>психическая и физическая зависимость;</i> • <i>нарушения фотосенсибилизации и терморегуляции;</i> • <i>паралитическая кишечная непроходимость.</i> <p>Со стороны ЖКТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышенный желудочный рефлюкс; • боли в эпигастральной области. <p>Со стороны сердечно-сосудистой системы:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ощущение сердцебиения; • аритмии. <p>Прочие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • звон в ушах; • сгущение секрета желез дыхательного тракта; • гипотензия; • нарушения со стороны крови; • парестезии; • реакции гиперчувствительности. <p><i>При одновременном назначении Доксилamina с ингибиторами MAO возможно усиление M-холиноблокирующих эффектов Доксилamina.</i></p> |

Источники

1. <http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/d/dozilecap.pdf>.
2. www.regmed.ru.



АДМИНИСТРАТИВНЫЕ РЕШЕНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С БЕЗОПАСНОСТЬЮ ЛС, ПРИНЯТЫЕ В РЯДЕ СТРАН

| МНН | ТН* | Дополнения, внесенные в зарубежные инструкции по применению | Ссылка на источник информации |
|---|--|---|--|
| Адалиму-маб <i>Селективное иммунодепрессивное средство</i> | Хумира | Возможно развитие тяжелого специфического типа псориаза — пальмарно-плантарного пустулезного псориаза. | Нидерланды LAREB http://www.lareb.nl/documents/kwb_2009_3_adali.pdf |
| Алискирен <i>Антигипертензивное средство</i> | Расилез | Риск развития тяжелого нарушения функции почек, которое в ряде случаев может привести к ухудшению течения хронической почечной недостаточности. | Япония PMDA http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-280.pdf |
| Базиликсимаб <i>Селективное иммунодепрессивное средство</i> | Симулект | Специалистам здравоохранения рекомендуется соблюдать крайнюю осторожность при проведении иммуносупрессорной терапии, ввиду повышенного риска развития у пациентов гепатита В, даже в случаях, когда в начале лечения в анализе крови не был выявлен HBs антиген. При наличии у пациента гепатита С на фоне иммуносупрессии возможно ухудшение его течения. Рекомендовано проводить мониторинг функции печени и вирусных маркеров. | Япония PMDA http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-279.pdf |
| Бусульфан <i>Противоопухолевое средство</i> | Миелосан Миелоран | Риск развития следующих осложнений фармакотерапии: • фебрильная нейтропения; • синдром некроза опухоли; • тромботическая микроангиопатия; • сепсис. | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm262577.htm |
| Гонадотропин — рилизинг гормона аналоги <i>Противоопухолевые средства</i> | Лейпрорелин Элигард Люкрин депо Бусерелин Бусерелин ФСинтез Бусерелин-лонг ФС Бусерелин-депо Трипторелин Диферелин Декапептил Декапептил депо Гозерелин Золадекс | Риск развития: • инфаркта миокарда; • инсульта; • летальных исходов, вследствие развития осложнений со стороны сердца. | Канада Health Canada http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2011/2011_122-eng.php |

| МНН | ТН* | Дополнения, внесенные в зарубежные инструкции по применению | Ссылка на источник информации |
|---|--|---|--|
| <p>Доксиламин</p> <p><i>Средство для лечения нарушений сна</i></p> | <p>Донормил</p> | <p>Новая Зеландия.</p> <p>1. При применении Доксиламина возможно развитие следующих НПР:</p> <p>а) нервная система:</p> <ul style="list-style-type: none"> • угнетение деятельности ЦНС; • нервозность; • бессонница; • эйфория; • раздражительность; • тремор; • ночные кошмары; • галлюцинации; • судороги; • головные боли; • психомоторные нарушения; • нарушения координации. <p>б) ЖКТ:</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышенный желудочный рефлюкс; • боли в эпигастральной области. <p>в) сердечно-сосудистая система:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ощущение сердцебиения; • аритмии. <p>г) прочие:</p> <ul style="list-style-type: none"> • звон в ушах; • сгущение секрета желез дыхательного тракта; • гипотензия; • нарушения со стороны крови; • парестезии; • реакции гиперчувствительности. <p>2. При одновременном назначении Доксиламина с ингибиторами MAO возможно усиление М-холиноблокирующих эффектов Доксиламина.</p> | <p>Новая Зеландия (Medsafe) http://www.medsafe.govt.nz/profs/datasheet/d/dozilecap.pdf</p> |
| <p>Дронедазон</p> <p><i>Антиаритмическое средство</i></p> | <p>Мультак</p> | <p>Риск развития интерстициальных заболеваний легких, включая пневмонит и фиброз легких.</p> | <p>США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm243762.htm</p> |
| <p>Итраконазол</p> <p><i>Противогрибковое средство</i></p> | <p>Итраконазол Итраконазол-ратиофарм Кандитрал Текназол Ирунин Орунгал Румикоз Орунит Орунгамин Итразол</p> | <p>В послерегистрационном периоде появилась информация о возможности развития тяжелых реакций гиперчувствительности в виде токсического эпидермального некролиза, острого генерализованного экзантематозного пустулеза и эксфолиативного дерматита.</p> | <p>Япония PMDA http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-279.pdf</p> |

| МНН | ТН* | Дополнения, внесенные в зарубежные инструкции по применению | Ссылка на источник информации |
|---|---|---|--|
| Каптоприл <i>Ингибитор АПФ</i> | Капотен Каптоприл-Акри Каптоприл-Сар Каптоприл-ФПО Каптоприл-УБФ Каптоприл Каптоприл-Гексал Капотен Ангиоприл-25 Веро-Каптоприл Каптоприл-Ферейн Каптоприл-Акос Каптоприл-СТИ | В послерегистрационном периоде появилась информация о возможности возникновения кошмарных сновидений. | Нидерланды LAREB http://www.lareb.nl/documents/kwb_2009_4_acein.pdf |
| Кетотифен <i>Противоаллергическое средство</i> | Кетотифен Кетотифен-Софарма Задитен | Препарат противопоказан пациентам, страдающим эпилепсией. | Япония PMDA http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-280.pdf |
| <i>Комбинированные оральные контрацептивы</i> | - | Одновременное назначение комбинированных оральных контрацептивов с транексамовой кислотой (гемостатическое средство) повышает риск тромбоза эмболии. | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm255213.htm |
| Лакосамид <i>Противоэпилептическое средство</i> | Вимпат | С целью уменьшения числа осложнений, связанных с нарушением дозировки препарата Вимпат, фармкомпания UCB Pharma отзывает с фармацевтического рынка препарат в лекарственной форме — сироп 15 мг/мл. Такое решение связано с тем, что сироп не имеет однородной структуры и может образовываться преципитат, способный изменить дозировку препарата. Административных решений в отношении других лекарственных форм Лакосамида (таблетки, раствор для инфузий) не принималось. | Ирландия IMB http://www.imb.ie/images/uploaded/documents/Recall%20Letter%20Vimpat%2015mgml%20Ireland%20HCP%20%282%29.pdf |
| Лизиноприл <i>Антигипертензивное средство Ингибитор АПФ</i> | Лизиноприл Гриндекс, Экватор, Лизигамма, Лизорил, Лизиноприл Н, Лизоретик, Лизиноприл Штада, Диропресс, Лизонорм, Даприл, Рилейс-Сановель, Листрил, Литэн, Ирумед, Ко-Диротон, Ирузид, Литэн Н, Синоприл, Лизинотон Н, Синорезид, Лизакард, Листрил Плюс, Рилейс-Сановель плюс, Диротон, Лизинотон | У пожилых пациентов, а также у больных со сниженным объемом жидкости в организме (в т. ч. принимающих диуретики) или заболеваниями почек совместное назначение нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) (включая селективные ингибиторы ЦОГ-2) с ингибиторами АПФ может привести к ухудшению функции почек и острой почечной недостаточности. | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm270998.htm |

| МНН | ТН* | Дополнения, внесенные в зарубежные инструкции по применению | Ссылка на источник информации |
|--|---|--|--|
| Надолол <i>Бета-адреноблокатор</i> | Коргард 80 | Перед обширными оперативными вмешательствами не рекомендовано отменять длительно принимаемые бета-адреноблокаторы. Даже, несмотря на то, что снижение способности сердца отвечать на адренэргические стимулы под влиянием этих препаратов может увеличить риски, связанные с анестезией и хирургическими вмешательствами | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm261660.htm |
| Нитроглицерин | Нитро Нитроглицерин Нитроспрей Нитролонг Нитрогранулонг Нитроминт Нитрокор Спаскард Сустонит Сустак форте Нитрокор Тринитролонг Нитролингвал аэрозоль Депонит 10 Спаскард (аптечка неотложной самопомощи при сердечном приступе) Нитроспринт Нитронг форте Карниланд Нитро Поль инфуз Перлингганит | Противопоказано одновременное назначение Нитроглицерина с Ингибиторами фосфодиэстеразы — 5. | США FDA 1) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2008/018705s017lbl.pdf 2) http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/021134s005lbl.pdf |
| Оксибутинин <i>Спазмолитическое средство</i> | Новитропан Дриптан | Риск развития ангионевротического отека лица, губ, языка и гортани. | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm262576.htm |
| Омепразол <i>Ингибитор протонной помпы</i> | Омепразол-Н.С. Гастрозол Омепрус Омез Инста Хелицид Омепразол Ультоп Омекапс Улкозол Омез Омепразол-Сандоз Цисагаст Промез Омизак Плеом-20 Лосек МАПС Ометокс Омипикс Омепразол-Рихтер Ромесек Омепразол-Акри | Риска развития лекарственного взаимодействия между Омепразолом и препаратами — индукторами CYP2C19 или CYP3A4, такими как Рифампицин зверобой продырявленный. Специалистам здравоохранения рекомендуется избегать одновременного назначения данных ЛС. | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm241945.htm |

| МНН | ТН* | Дополнения, внесенные в зарубежные инструкции по применению | Ссылка на источник информации |
|---|---|--|--|
| Осельтамивир <i>Противовирусное средство</i> | Тамифлю | С целью профилактики медицинских ошибок при дозировании осельтамивира изменены рекомендации по разведению препарата. Ранее препарат должен был содержать 12 мг/мл, согласно новым рекомендациям — 6 мг/мл. Понижение концентрации позволяет уменьшить пенноту продукта при взбалтывании и точно ввести соответствующую дозу. Изменения коснулись также мерного стаканчика, который поставляется совместно с препаратом. Деления теперь обозначаются миллилитрами (мл), а не миллиграммами. | FDA США http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm261686.htm |
| Пиоглитазон <i>Гипогликемическое средство</i> | Пиоуно Диаб-норм Амальвия Пиоглитазона гидрохлорид Диаглитазон Астрозон Пиоглит | Риск развития рака мочевого пузыря у пациентов, принимающих гипогликемические средства, содержащие Пиоглитазон. В связи с этим, данный препарат противопоказан пациентам, имеющим в анамнезе рак мочевого пузыря или макрогематурию. | Ирландия IMB http://www.imb.ie/EN/Publications/Publications/Actos-pioglitazone-hydrochloride-and-Competact-pioglitazone-hydrochloride-and-metformin-hydrochloride-Important-Safety-Information-from-Takeda-as-approved-by-the-Irish-Medicines-Board.aspx?page=1&year=0&categoryid=&letter=&q= |
| Пиоглитазон <i>Гипогликемическое средство</i> | Пиоуно Диаб-норм Амальвия Пиоглитазона гидрохлорид Диаглитазон Астрозон Пиоглит | Возможно развитие интерстициальной пневмонии, клинические проявления которых включают пирексию, кашель, диспноэ, крепитацию в легких. При развитии этих симптомов рекомендуется провести Rg-исследование органов грудной клетки, КТ грудной клетки и биохимический анализ крови. В случае подтверждения диагноза интерстициальной пневмонии необходимо прекратить применение пиоглитазона и провести корректирующую терапию. | Япония PMDA http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-279.pdf |
| Рисперидон <i>Антипсихотическое средство</i> | Сперидан Рисполепт-Квиклепт Рисдонал Рилептид Торендо Торендо-Кутаб Риспен Риспаксол Рисперидон Лептинорм Сизодон-Сан Ридонекс Рисполикс Нейпилепт Рисполепт Конста | Риск развития следующих осложнений лекарственной терапии: • дисгевзия; • повышение холестерина и триглицеридов в сыворотке крови пациента; • синдром отмены у новорожденных, матери которых принимали данное ЛС в течение беременности. | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm262813.htm |
| Севеламер <i>Средство для лечения гиперфосфатемии</i> | Ренагель | Риск развития перфорации кишечника | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm262707.htm |

| МНН | ТН* | Дополнения, внесенные в зарубежные инструкции по применению | Ссылка на источник информации |
|---|--|--|--|
| <p>Симва-статин</p> <p><i>Гиполипидемическое средство</i></p> | <p>Овенкор Симвастатин Синкард Холвасим Симвастатин-Алкалоид Симвастол Симвор Вазилип Зокор Симло Симвастатин-Тева Зорстат СимваГексал Зокор Форте Атеростат</p> | <p>Ограничение максимальной суточной дозы Симвастатина</p> <p>Противопоказано одновременное назначение Симвастатина со следующими ЛС:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Итраконазол;</i> • <i>Кетоконазол;</i> • <i>Эритромицин;</i> • <i>Кларитромицин;</i> • <i>Телитромицин;</i> • <i>Ингибиторы протеазы ВИЧ;</i> • <i>Нефазодон.</i> <p>Максимальная суточная доза Симвастатина не должна превышать 10 мг при его применении со следующими препаратами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Гемфиброзил;</i> • <i>Циклоспорин;</i> • <i>Даназол.</i> <p>Максимальная суточная доза Симвастатина не должна превышать 20 мг при его применении со следующими препаратами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Амиодарон;</i> • <i>Верапамил.</i> <p>Максимальная суточная доза Симвастатина не должна превышать 40 мг при его применении со следующими препаратами:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Дилтиазем.</i> <p><i>FDA рекомендует специалистам здравоохранения следующее:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • ввиду повышенного риска развития миопатии на фоне лечения Симвастатином в дозе 80 мг не рекомендуется назначать его в высоких дозах; • в случае невозможности снижения уровня холестерина в крови пациентов на фоне терапии Симвастатином в дозе 40 мг FDA рекомендует заменить данное ЛС на другой препарат из группы статинов, а не повышать дозу Симвастатина; • не рекомендуется начинать лечение с Симвастатином в дозе 80 мг; • симвастатин следует назначать строго в соответствии с инструкцией с учетом изменений, представленных выше. | <p>США FDA</p> <p>1) http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm204882.htm</p> <p>2) http://www.fda.gov/ForConsumers/ConsumerUpdates/ucm257884.htm</p> |
| <p>Такролимус (пероральные и инъекционные формы)</p> <p><i>Иммунодепрессивное средство</i></p> | <p>Адваграф</p> | <p>Специалистам здравоохранения рекомендуется соблюдать крайнюю осторожность при проведении иммуносупрессорной терапии, ввиду повышенного риска развития у пациентов гепатита В, даже в случаях, когда в начале лечения в анализе крови не был выявлен HBs антиген. При наличии у пациента гепатита С на фоне иммуносупрессии возможно ухудшение его течения. Рекомендовано проводить мониторинг функции печени и вирусных маркеров. Также возможно развитие истинной эритроцитарной аплазии.</p> | <p>Япония PMDA</p> <p>http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-279.pdf</p> |

| МНН | ТН* | Дополнения, внесенные в зарубежные инструкции по применению | Ссылка на источник информации |
|---|--|--|---|
| Тамсулозин <i>A1-адреноблокатор</i> | Тамсулозин Тева Тулозин Омсулозин Сонизин Таниз-К Тамсулозина гидрохлорид Омник | Риск развития синдрома «дряблой» радужки во время хирургического вмешательства у пациентов, находившихся на терапии Тамсулозином. Так как синдром «дряблой радужки» может возникать и у больных после прекращения лечения препаратом (от 5 недель до 9 месяцев) FDA рекомендует специалистам здравоохранения воздерживаться от назначения Тамсулозина пациентам, у которых запланирована операция по поводу катаракты. | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm197087.htm |
| Темозоломид <i>Противоопухолевое средство</i> | Темодал Темомид Темцитал Темозоломид | Риск развития следующих осложнений: • повышение печеночных ферментов; • гипербилирубинемия; • холестаза; • гепатит. | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm262708.htm |
| Тербинафин <i>(пероральные формы)</i> <i>Антимикотическое средство</i> | Тербинафин-Тева Тербинафин Атифин Тербинафина гидрохлорид Экзитер Тербинафин-МФФ Тербинафин Сандоз Тербизил Тербинокс Тербифин Термикон Фунготербин Цидокан | Снижение слуха у пациентов, принимающих тербинафин per os. | Нидерланды LAREB http://www.lareb.nl/kennis/signalen.asp |
| Фамотидин <i>Средство для лечения заболеваний, обусловленных повышенной кислотностью желудочного сока</i> | Фамотидин-Акри Фамотидин-ICN Фамотидин Квамател Фамосан Ульфамид Квамател-мини Фамотидин-Штада Фамотидин-Акос | В случае неадекватно подобранной дозы Фамотидина возможно удлинение интервала QT у пациентов с нарушением функции почек. Риск развития гепатита. | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm207452.htm |
| Финастерид <i>Средство для лечения ДГПЖ (Ингибитор 5-альфаредуктазы)</i> | Пенестер Финастерид Зерлон Альфинал Проскар Простерид Финаст Финпрос | В послерегистрационном периоде появилась информация о том, что препараты из группы ингибиторов 5-альфаредуктазы могут вызывать развитие низкодифференцированного рака предстательной железы | FDA США http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm258314.htm |

| МНН | ТН* | Дополнения, внесенные в зарубежные инструкции по применению | Ссылка на источник информации |
|---|---|--|---|
| Флударабин <i>Противоопухолевое средство</i> | Флударабина фосфат Флугарда Флударабин-Тева Флутотера Флудара Веро-флударабин | Возможно обострение течения гепатита у пациентов, страдающих гепатитом В или фульминантной формой гепатита иной этиологии. Специалистам здравоохранения рекомендуется тщательно мониторировать состояние пациента и при необходимости Флударабин следует отменить и назначить корректирующую терапию. | Япония PMDA http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-280.pdf |
| Фторхинолоны <i>Антибактериальное средство</i> | — | Все лекарственные средства из группы фторхинолонов могут вызывать развитие стоматита. | Нидерланды LAREB http://www.lareb.nl/kennis/signalen.asp |
| Цисплатин <i>Противоопухолевое средство</i> | Цисплатин-ЛЭНС Цисплатин-Тева Платидиам Платинол Кемоплат Цисплатин-Эбеве Диспланор Цитоплатин | Риск развития лейкоэнцефалопатии и обратимого лейкоэнцефалопатического синдрома. | США US FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm271342.htm |
| Эверолимус <i>Противоопухолевое средство</i> | Афинитор | Возможно развитие почечной недостаточности. Рекомендуется контролировать состояние почек и при необходимости отменить прием Эверолимуса. Имеются данные о возможном развитии острого респираторного дистресс-синдрома, симптомами которого могут быть: прогрессирующее диспноэ, гипоксия, изменения на рентгенограмме легких (включая тени в обоих легких). При развитии данных нарушений препарат необходимо отменить и провести корректирующую терапию. Также есть вероятность эмболии легочных артерий и глубоких вен. | Япония PMDA http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/precautions/PMDSI-279.pdf |
| Эпозтин альфа и Дарбэпозтин альфа <i>Средство для лечения анемии при хронической почечной недостаточности</i> | Эпозтин альфа: Рэпозтин-СП Эпокрин Эпрекс Эральфон Эпокомб Аэприн. Дарбэпозтин альфа: Аранесп | 1. На основании данных ряда больших контролируемых клинических исследований (NHS, CHOIR, TREAT) FDA приняло решение о внесении предостережений, выделенных рамкой, в инструкцию по медицинскому применению Эпозтинов альфа и Дарбэпозтинов альфа, представленных ниже: • в контролируемых клинических исследованиях было показано, что пациенты имеющие в анамнезе хронические заболевания почек (ХЗП) с высокими (13–14 г/дл) целевыми значениями уровня гемоглобина в крови на фоне лечения Эпозтинами альфа, имеют повышенный риск развития летального исхода, инфаркта миокарда, инсульта, застойной сердечной недостаточности, а также тромбозов. Было установлено, что назначение Эпозтинов альфа с целью повышения уровня гемоглобина выше 11 г/дл увеличивает риски развития неблагоприятных побочных реакций (НПР) со стороны сердечно-сосудистой системы и не приносит дополнительной пользы; | США FDA http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm267698.htm |

| МНН | ТН* | Дополнения, внесенные в зарубежные инструкции по применению | Ссылка на источник информации |
|----------|-----|---|-------------------------------|
| | | <ul style="list-style-type: none"> • с другой стороны, пациенты с ХЗП и недостаточным эффектом от лечения Эпоэтинами также находятся в группе риска развития сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода. Повышение уровня гемоглобина более 1 г/дл спустя 2 недели терапии увеличивает риск развития жизнеугрожающих НПР; • на сегодняшний день не существует исследований, в которых были бы показаны безопасные целевые уровни гемоглобина, режим дозирования или дозы эпоэтинов; • специалистам здравоохранения рекомендуется назначать описанные выше ЛС с крайней осторожностью пациентам с сопутствующей патологией сердечно-сосудистой системы и инсультом; • у онкологических больных, по данным контролируемых исследований, повышен риск развития сердечно-сосудистых осложнений и летального исхода; • в контролируемых клинических исследованиях было показано, что у пациентов на фоне лечения эпоэтинами имеется повышенный риск развития летального исхода в случае необходимости проведения операции аортокоронарного шунтирования; • больные, находящиеся на лечении у ортопеда, имеют повышенный риск развития тромбозов глубоких вен. <p>2. Риске развития следующих серьезных НПР, связанных с приемом эпоэтинов:</p> <ul style="list-style-type: none"> • инфаркт миокарда — <i>У пациентов с хроническими заболеваниями почек</i> • тромбоэмболия легочной артерии — <i>У ВИЧ-положительных пациентов, находящихся на терапии Зидовудином</i> | |
| Итого 34 | | | |

* Препараты, зарегистрированные в Российской Федерации



**АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВАЯ
КИСЛОТА:** синдром Рейя с летальным
исходом

Центр экспертизы безопасности лекарственных средств напоминает медицинским работникам о том, что с применением Ацетилсалициловой кислоты (аспирин), особенно у детей с вирусными инфекциями, имеется высокий риск развития синдрома Рейя и обращает внимание на случай его развития с летальным исходом у ребенка 1 года.

В Центр экспертизы безопасности лекарственных средств поступило сообщение о возникновении у ребенка 1 года поражений печени и селезенки, тремора и общей слабости через 4 дня от начала приема Ацетилсалициловой кислоты. Всего за этот период ребенок получил 3 грамма препарата.

Следует отметить, что препарат применялся в рамках самолечения для коррекции лихорадки при ОРЗ. При обследовании у ребенка выявлено значительное увеличение печени и селезенки.

Предпринятые меры (назначены антибиотики, полифенап, арбидол, реополиглюкин, вит. С, преднизалон, кальция хлорид) были безуспешными, осложнение закончилось летальным исходом.

Заключение ЦЭБЛС. С большой долей вероятности развившуюся клиническую картину можно расценить как синдром Рейя, основу которого составляет острая дистрофия печени с острым развитием печеночной недостаточности и соответствующими токсическими проявлениями.

ЦЭБЛС счел целесообразным привлечь внимание специалистов и пациентов к этому случаю с напоминанием о том, что согласно инструкции Ацетилсалициловая кислота «не должна назначаться в качестве жаропонижающего средства детям до 15 лет с острыми респираторными заболеваниями, вызванными вирусными инфекциями, из-за риска развития синдрома Рейя».

Источники

1. Реестр ЛС.
2. <http://www.mma.ru/article/id36296>.



● БАД И КОМПОНЕНТЫ БАД

ТРАДИЦИОННЫЕ КИТАЙСКИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА, СОДЕРЖАЩИЕ «ТРЕХКРЫЛЬНИК – ВИНОГРАДНАЯ ЛОЗА БОГА ГРОМА» (*TRIPTERYGIUM WILFORDII*): *риск развития серьезных побочных эффектов*

Великобритания. Контрольно-разрешительный орган Великобритании информирует о риске развития неблагоприятных побочных эффектов при использовании средств традиционной китайской медицины, которые содержат Трехкрыльник Вильфорда (*Tripterygium wilfordii*), так же известного как «Виноградная лоза Бога грома». Биологически активные добавки (БАД), содержащие Трехкрыльник Вильфорда, могут быть опасными, так как возможно развитие серьезных НПР со стороны печени, почек, сердца, иммунной и кровеносной систем, а также неблагоприятное воздействие на фертильность.

Распространение БАД, содержащих данное растение, в Китае и других странах осуществляется через дистрибьюторов и розничные магазины, а также посредством интернет-продаж.

Трехкрыльник Вильфорда присутствует в БАД для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний, псориаза. Он продается в виде высушенной травы для приготовления отваров или в виде таблеток.

Трехкрыльник Вильфорда (*Tripterygium wilfordii*) — древовидная лиана, один из трёх видов рода трёхкрыльников, произрастает на Дальнем Востоке, в Китае, Японии, Корее. Экстракт из него используется в традиционной китайской медицине как средство от множества заболеваний более 400 лет. Активный компонент, который содержит это растение, был назван триптолидом, из класса терпенов.

Триптолид представляет собой дитерпен с необычной асимметрической структурой с тремя расположенными рядом эпоксидными группами. Триптолид обладает противовоспалительным, иммуномодулирующим, противозачаточным и противоопухолевым действием.

В экспериментах на животных было установлено, что триптолид в малых дозах эффективен при артрите, препятствует отторжению пересаженной кожи и подавляет рост

60 видов раковых клеток, иногда приводя даже к гибели всей клеточной культуры. Однако молекулярная мишень триптолида до сих пор неизвестна.

«Виноградная лоза Бога грома» может вызвать серьезные побочные эффекты и даже может быть ядовитой, если экстракт не будет тщательно извлечен из корня, так как другие части растения, включая листья, цветы и кожу корня очень ядовиты и могут вызвать летальный исход при попадании внутрь организма человека.

В ходе крупного исследования, проведенного Национальным институтом артрита, костно-мышечных и кожных заболеваний (NIAMS), с целью изучения действия экстракта Трехкрыльника Вильфорда на течение ревматоидного артрита, были выявлены такие НПР со стороны желудочно-кишечного тракта как — диарея, боли в области желудка, тошнота, а также повышенный риск развития инфекций верхних дыхательных путей.

Трехкрыльник Вильфорда также может вызвать выпадение волос, головную боль, менструальные нарушения, кожную сыпь.


Кроме того, было обнаружено снижение минеральной плотности костной ткани у женщин, принимающих БАД, содержащих Трехкрыльник Вильфорда, в течении 5 лет и более. Этот побочный эффект может иметь особое значение для женщин с остеопорозом.

Трехкрыльник Вильфорда содержит химические вещества, которые уменьшают мужскую фертильность путем изменения спермы.

Так как этот компонент БАД обладает токсическими свойствами и с ним связано развитие многих НПР, в том числе и серьезных, следует с особой осторожностью относиться к их применению. Прием таких БАД должен осуществляться под контролем врача.

Следует учитывать также и то, что БАД не подвергаются контролю качества и безопасности, аналогичного тому, который является обязательным для лекарственных средств.

Источники

1. <http://www.mhra.gov.uk/home/groups/dsu/documents/publication/con126022.pdf>.
 2. <http://nccam.nih.gov/health/tgvine>.
 3. <http://globalscience.ru/article/read/19196>.
 4. <http://www.physorg.com>.
- 

Технический редактор *Е. В. Матусовская*

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-21648 от 22.08.2005
Подписано в печать 07.12.2011. Формат 62x86/8. Гарнитура Петербург.
Бумага офсетная №1. Печать офсетная. Усл. печ. л. 4. 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 |
| | | | / / | / / | |
| | | | / / | / / | |
| | | | / / | / / | |
| | | | / / | / / | |
| | | | / / | / / | |

НПР, предположительно связанные с приемом лекарственного средства**Диагноз и/или симптомы:****Дата начала НПР:**

____/____/____

Дата разрешения:

____/____/____

Предпринятые меры:

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> Без лечения | <input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС |
| <input type="checkbox"/> Снижение дозы подозреваемого ЛС | <input type="checkbox"/> Отмена сопутствующего лечения |
| <input type="checkbox"/> Лекарственная терапия | <input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т. ч. хирургическое вмешательство) |

Дополнительная лекарственная терапия (если понадобилась)

1.
2.
3.

Исход:

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> выздоровление без последствий | <input type="checkbox"/> госпитализация или ее продление |
| <input type="checkbox"/> угроза жизни | <input type="checkbox"/> инвалидность |
| <input type="checkbox"/> состояние без динамики | <input type="checkbox"/> рождение ребенка с врожденной аномалией |
| <input type="checkbox"/> смерть | <input type="checkbox"/> не известно |

Значимая дополнительная информация, включая анамнестические данные, подозреваемые лекарственные взаимодействия. Для врожденных аномалий указать все другие ЛС, принимаемые во время беременности, а также дату последней менструации.

Пожалуйста, приложите дополнительные страницы, если это необходимо.

ПРИМЕЧАНИЕ. Карту следует направить в соответствующий региональный центр или Росздравнадзор по адресу: 109074, Москва, Славянская площадь, д.4, стр.1