

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ

ФГУ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ЭКСПЕРТИЗЫ СРЕДСТВ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ЦЕНТР МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

Главный редактор  
**А. В. Астахова**

Редакционный совет:

*В. К. Лепяхин*  
(председатель)  
*А. А. Баранов*  
*С. В. Буданов*  
*И. И. Дедов*

**Т. Б. Дмитриева**

*Л. Б. Лазебник*  
*Ю. С. Макляков*  
*А. И. Мартынов*  
*С. Олссон (Швеция)*  
*М. А. Пальцев*  
*В. И. Петров*  
*З. А. Суслина*  
*С. Б. Фитилёв*  
*Р. У. Хабриев*  
*Д. Ф. Хритинин*  
*Е. И. Чазов*  
*А. Г. Чучалин*  
*Р. Эдвардс (Швеция)*  
*Н. В. Юргель*

Адрес редакции:  
123182, Москва,  
Щукинская ул., 6  
Тел. 8-495-234-61-04 (доб. 3091)  
8-499-190-49-53  
Факс: 8-499-190-34-61

© ФГУ Научный Центр  
экспертизы средств  
медицинского применения  
Росздравнадзора

Свидетельство  
о регистрации  
ПИ №ФС77-21648  
от 22.08.2005

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ  
И ФАРМАКОНАДЗОР

№ 1

2010

**СОДЕРЖАНИЕ**

■ **ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

- Сибутрамин: возможные побочные эффекты и рекомендации по их профилактике. *Астахова А.В., Лепяхин В.К., Переверзев А.П. Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦ МБЛС) Росздравнадзора* ..... 4
- Сибутрамин: решение Европейского медицинского агентства о приостановке действия лицензии на продажу всех лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин ..... 12
- Анализ побочных эффектов уроселективных альфа1-адреноблокаторов, возникающих при лечении расстройств мочеиспускания у женщин. *Данилов В.В., Елисеева Е.В., Данилов В.В., Васильченко А.В. Курс урологии ВГМУ, кафедра клинической фармакологии ВГМУ, ЖД больница (г. Владивосток)* ..... 13
- Варениклин: психические расстройства; результаты интенсивного мониторинга безопасности варениклина в Новой Зеландии ..... 19
- ЕМЕА: приоритетные направления исследований НПР в 2010 году ..... 19
- Осельтамивир (Тамифлю): возможные ошибки при дозировании препарата ..... 20

Меламин: *руководство FDA по предотвращению контаминации ЛС меламинам во время их производства или изготовления в аптеке* ..... 21

Статины: *обратимые формы когнитивных расстройств, включая амнезию* ..... 22

## ■ АДМИНИСТРАТИВНЫЕ МЕРЫ

«Андрогель» (МНН тестостерон): *вирилизация у детей* ..... 23

Баета (Эксенатид): *риск развития тяжелого панкреатита и поражения почек* ..... 23

Баета (эксенатид): *острая почечная недостаточность* ..... 23

Ботулинический токсин типа А и В: *риск распространения действия токсина* ..... 24

Вольтарен-1% Эмульгель для местного применения: *гепатотоксичность* ..... 25

Гидроксизин: *риск развития некроза кожи и язв* ..... 25

Интеленс (Этравирин): *синдромы Стивена-Джонсона, Лайелла и многоформная эритема* ..... 25

Лексива (фосампренавир кальция): *нефролитиаз* ..... 26

Мизопростол: *проникновение в грудное молоко* ..... 26

Оселтамивир: *нейропсихические нарушения* ..... 27

Препараты, содержащие фосфат натрия: *обновление информации по их безопасности* ..... 27

Препараты центрального действия для лечения кашля и простуды: *ограничение применения у детей* ..... 27

Рапамун (Сиролimus): *не рекомендуется использование при трансплантации печени и легких* ..... 28

Салицилат-содержащие оральные гели: *ограничения по применению у детей* ..... 28

Ситаглиптин (Янувия) и ситаглиптин/метформин (Янумет): *острый панкреатит* ..... 29

Снотворные средства: *риск развития поведенческих отклонений, обусловленных неполным пробуждением* ..... 30

Статины: *серьезные НПР* ..... 30

## ■ ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ФЦ МБЛС

Анализ сообщений о НПР на метамизол натрия (анальгин, дипирон), поступивших в ФЦ МБЛС. *Астахова А.В., Торопова И.А., Серикова М.А.* ..... 32

Краткий отчет Федерального центра мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦМБЛС) Росздравнадзора о работе за 2009 год ..... 36

**■ КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

Антихолинергические препараты: <i>снижение когнитивных процессов у пожилых пациентов</i> .....	53
Антидепрессанты: <i>риск развития суицидального поведения</i> .....	53
Баета (Эксенатид): <i>панкреатит</i> .....	54
Ботокс: <i>диплопия, офтальмоплегия</i> .....	54
Бупивакаин: <i>неврологический дефицит после проведения спинальной анестезии</i> .....	54
Варениклин: <i>остановка сердца</i> .....	54
Варениклин (Чампикс): <i>сообщение о суициде</i> .....	55
Инсулиновые ручки: <i>только для индивидуального применения</i> .....	55
Лекарственные средства: <i>метгемоглобинемия</i> .....	55
Лидокаин в комбинации с хлоргексидином в виде геля: <i>анафилаксия</i> .....	56
Ретинол: <i>дислипидемии</i> .....	56
Ритуксимаб: <i>прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (МЛЭП)</i> .....	56
Финастерид: <i>возможность развития рака молочной железы у мужчин</i> .....	57
Фосампренавир (Лексива): <i>потенциальный инфаркт миокарда</i> .....	57

**■ БАДЫ И ИХ КОМПОНЕНТЫ**

Гинко билоба: <i>взаимодействие с эфавиреном</i> .....	59
Средства для коррекции массы тела: <i>серьезные НПП</i> .....	59
Алкалоиды пирролизидина в составе травяных чаев: <i>риск развития вено-окклюзивного поражения мезентериальных сосудов</i> .....	60
БАД, содержащая Синефрин: <i>инфаркт миокарда у 24-летнего мужчины</i> .....	61

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

## ● ОБЗОРНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

### СИБУТРАМИН: ВОЗМОЖНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ И РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ИХ ПРОФИЛАКТИКЕ

Астахова А.В., Лепяхин В.К., Переверзев А.П.

Федеральный центр мониторинга  
безопасности лекарственных средств (ФЦ МБЛС) Росздравнадзора

В последние годы наблюдается рост числа людей во всем мире имеющих избыточный вес или ожирение. Из 6 млрд. человек, живущих на земле, около одного миллиарда страдают этим заболеванием.

Согласно эпидемиологическим прогнозам, если темпы прироста избыточной массы тела или ожирения сохранятся, то к 2025 году ожирением будут страдать 40% мужчин и 50% женщин [8; 35].

Ожирение — хроническое заболевание, характеризующееся избыточным накоплением в организме жировой ткани. Причиной развития ожирения могут быть эндокринные, гипоталамические нарушения, резкое ограничение физической активности без коррекции привычного питания. Но чаще всего, как показывает опыт Клиники института питания РАМН, встречается алиментарно-конституциональная форма ожирения, обусловленная систематическим перекармливанием.

Лидером по распространенности ожирения являются США. В России, по данным НИИ питания РАМН, более 55% россиян имеют избыточную массу тела, из них у 22% диагностировано ожирение [2].

Увеличивается число детей, подростков и молодых людей, имеющих лишний вес и ожирение (до 15% в возрастной группе от 15 до 30 лет) [8; 18].

Ожирение и избыточный вес это не только эстетическая проблема. Накопление жировой массы в организме является фактором риска развития многих серьезных заболеваний: например, сердечно-сосудистой системы, сахарного диабета типа 2, печени и желчного пузыря, опорно-двигательного аппарата [12]. Эти заболевания встречаются при ожирении в 6–9 раз чаще, чем у лиц того же пола и возраста, не имеющих лишнего веса [19].

По данным некоторых исследований продолжительность жизни больных с ожирением

на 10–12 лет короче, чем у лиц с нормальной массой тела.

В настоящее время для оценки веса используется росто-весовой показатель — индекс массы тела (ИМТ), или индекс Кетле [вес пациента (в килограммах) разделить на рост (в метрах), возведенный в квадрат]. Нормальному весу соответствует показатель 18,5–24,9. Если полученная цифра попадает в диапазон 25,0–29,9, это свидетельствует о наличии избыточного веса. Показатель, равный 30,0 и более, позволяет диагностировать ожирение различной степени (ожирение I степени: 30,0–34,9, ожирение II степени: 35,0–39,9, ожирение III степени:  $\geq 40,0$ ) [19].

Очевидно, что лечение ожирения должно носить комплексный характер. Изменение образа жизни и привычек питания, увеличение физической активности — играют большую роль в лечении ожирения, особенно на первых этапах его развития. Однако очень многие больные, у которых ИМТ составляет 30 кг/м<sup>2</sup> и выше, или ИМТ — более 27 кг/м<sup>2</sup> при наличии основных сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением (например, артериальной гипертензии, сахарного диабета, обструктивного апноэ во сне), нуждаются в медикаментозной терапии.

Считается, что идеальное лекарственное средство, применяемое для лечения ожирения, должно отвечать следующим требованиям:

- приводить к стойкому клинически значимому уменьшению массы тела и снижению показателей заболеваемости и смертности, связанных с ожирением;
- иметь благоприятное соотношение риск/польза;
- быть доступным, в том числе и с точки зрения цены.

В настоящее время в России для лечения ожирения используются Сибутрамин, зарегистрированный под различными торговыми названиями (Меридиа, Линдакса, Редуксин

и др.), и Орлистат (Ксеникал). До недавнего времени в России применялся еще один препарат для терапии избыточного веса — Римабант, действие лицензии на применение которого было приостановлено на всей территории Европейского союза в ноябре 2008 года в связи с возможностью развития у больных серьезных психоневрологических побочных реакций. Такое решение было принято на основании результатов анализа всех данных, касающихся безопасности препарата, которые свидетельствовали о том, что польза от его применения не превышает риск. В начале 2009 года было аннулировано регистрационное удостоверение на Римабанд и на территории России [20, 21].

Первоначально Сибутрамин проходил клинические исследования как антидепрессант. В ходе этих исследований было обнаружено его выраженное анорексигенное действие. Препарат проявляет свое действие за счет метаболитов (первичных и вторичных аминов), ингибирующих обратный захват моноаминов (преимущественно серотонина и норадреналина). Увеличение содержания в синапсах нейротрансмиттеров повышает активность центральных 5НТ-серотониновых и адренергических рецепторов, что способствует увеличению чувства насыщения и снижению потребности в пище, а также увеличению теплопродукции.

Сибутрамин для лечения ожирения был впервые разрешен к медицинскому применению в Мексике в 1997 году, после чего был зарегистрирован в 80 странах мира. Препарат относится к категории рецептурных препаратов и должен назначаться только под контролем врача, имеющего опыт лечения больных с ожирением.

На начальных этапах широкого применения Сибутрамин явился причиной многих дискуссий и административных решений в ряде стран, в том числе и России, в связи с возникшими подозрениями на развитие серьезных осложнений, главным образом со стороны сердечно-сосудистой системы.

В октябре 1999 года Бельгия была первой страной, которая подняла вопрос о безопасности применения Сибутрамина из-за повышения артериального давления и ЧСС у большого числа пациентов. Она обратилась в Европейское Медицинское Агентство (ЕМЕА) с предложением провести повторную оценку соотношения риск /польза при применении

препаратов, содержащих Сибутрамин. ЕМЕА рассмотрело данное предложение и приняло решение о сохранении Сибутрамина на фармацевтическом рынке при соблюдении следующих условий:

- внести соответствующие изменения и дополнения в характеристику препарата;
- провести дополнительное клиническое исследование с целью установления влияния Сибутрамина на сердечно-сосудистую систему;
- продолжить активный мониторинг безопасности препарата в течение 6-месячного периода [30].

В 2002 году по инициативе компании Abbott было запущено исследование SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcome Trial), в котором принимает участие более 10 тыс. пациентов в 300 медицинских центрах, расположенных в 16 странах мира. Цель исследования — оценка эффективности Сибутрамина, его влияния на частоту приступов стенокардии, нарушений мозгового кровообращения и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у больных с ожирением и высоким риском сердечно-сосудистых событий. Это первое столь широкое исследование, в котором Сибутрамин назначается длительно, в течение 3 лет. Результаты этого исследования ожидаются к концу 2009 года [9].

Следующей страной, поднявшей вопрос о безопасности Сибутрамина, была Италия, где в марте 2002 г. временно было приостановлено применение препарата. Это было связано с сообщениями о серьезных неблагоприятных побочных реакциях, наблюдаемых в Италии, включая два случая со смертельным исходом.

Однако, запрет на его использование в Италии был снят на основании заключения комиссии ЕМЕА, согласно которому польза от применения препаратов, содержащих Сибутрамин, продолжает превышать риск.

Сердечно-сосудистые осложнения, связанные с приемом Сибутрамина, были зарегистрированы и в Канаде. В центр контроля безопасности лекарственных средств Канады с января 2001 по июнь 2007г поступило 65 сообщений о НПР на препарат. В 13 сообщениях из 65 отмечалось, что пациенты имели противопоказания к его назначению [2].

В Австралии, где Сибутрамин применяется с 2002 г, к настоящему времени зарегистрировано 135 сообщений о 404 НПР, связанных с его использованием. Помимо сердечно-сосудистых

осложнений были выявлены и другие, в том числе серьезные НПР, включающие:

- **неврологические** — 62 сообщения, включая головную боль (20), головокружение (14), и *серотониновый синдром* (5);
- **психические** — 50 сообщений, включая *депрессию* (12), *беспокойство* (11), *агрессию* (6), *бессонницу* (10) и *ажитацию* (6);
- **желудочно-кишечные** — 33 сообщения, включая тошноту (9), ксеростомию (6) и запоры (6)
- **кардиологические** — 31 сообщение, включающие *нарушения сердечного ритма* (1), *сердцебиение* (9), *загрудинные боли* (4),);
- **сосудистые** — *гипертензия* (9);
- **органы дыхания** — диспноэ (11).

Сибутрамин был единственным подозреваемым лекарством в случае возникновения депрессии в 11 случаях, в 2-х — мании, в 27 — сердечно-сосудистых НПР [7].

В США Сибутрамин под торговым названием Меридиа применяется с 1998 года. В ответ на обращение в 2002 году Общенациональной организации потребителей с требованием запретить применение Сибутрамина в США, FDA ответило отказом. Однако агентство потребовало продолжить мониторинг безопасности Сибутрамина, обратить внимание врачей и пациентов на условия применения препарата (группы риска больных, сопутствующие заболевания больных и др.) и изменить программу управления рисками для этого препарата. Большое внимание уделялось предоставлению соответствующей информации врачам, назначающим Сибутрамин.

Обращали на себя внимание сообщения о НПР при взаимодействии Сибутрамина с серотонинергическими препаратами, что в отдельных случаях приводило к развитию серотонинового синдрома (СС) — токсического состояния, носящего угрожающий жизни характер. Причиной СС является чрезмерная серотонинергическая активность периферических серотониновых рецепторов центральной нервной системы, что обуславливает развитие характерных клинических симптомов, проявляющихся миоклонией, диареей, спутанностью сознания, гипоманией, ажитацией, гиперрефлексией, нарушением координации, лихорадкой, тремором, изменением артериального давления, тошнотой и рвотой. При развитии серотонинового синдрома часто наблюдается тахикардия и повышение артериального давления.

Эти данные легли в основу принятого в США в 2006 году решения о внесении соответствующего предостережения в инструкцию по применению препарата.

В настоящее время следует обратить также особое внимание на опасность широкого распространения большого числа биологически активных добавок, в составе которых обнаруживается «незаявленный» Сибутрамин — препарат рецептурного ряда.

Многие такие «препараты» распространяются и в России (капсулы LiDa, Жуйдэмэ, Тайские таблетки, БАД «Супер Сжигатель Жиры», производства «Maxus World Wide Nutrition, Inc.»).

В США только в декабре 2008 г было отозвано с рынка более 25 средств для снижения веса, так как в их составе были обнаружены незаявленные вещества: чаще всего Сибутрамин, Римонабанд и фенолфталеин. Эти средства для снижения веса распространялись через интернет-магазины и розничную сеть [22].

Международный опыт применения Сибутрамина в качестве средства для лечения ожирения свидетельствует о том, что, несмотря на доказанную в целом ряде исследований эффективность и хорошую переносимость [6, 11, 13], применение препарата требует проведения дальнейших наблюдений с целью выявления всего спектра возможных осложнений, оценки частоты их развития, разработки профилактических мер. Немаловажную роль в связи с этим играют подготовка и обучение врачей и пациентов правильной тактике лечения и применения препарата, наблюдение за больными и информированность больных о возможных рисках, связанных с бесконтрольным применением препарата.

С целью минимизации рисков, связанных с лечением Сибутрамином, в ряде стран, в том числе и в России, были разработаны специальные медицинские руководства для врачей и пациентов. Соблюдение требований этих руководств должно способствовать не только снижению рисков, связанных с препаратом, но и профилактике его дискредитации.

#### **Основные положения этих рекомендаций сводятся к следующему.**

- Назначение Сибутрамина, так же, как и других препаратов для терапии ожирения, показано только для пациентов с ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и выше или ИМТ более 27 кг/м<sup>2</sup> при наличии основных сопутствующих за-

- болеваний, связанных с ожирением (например, артериальная гипертензия, сахарный диабет, обструктивное апноэ во сне).
- Сибутрамин следует применять только в тех случаях, когда все немедикаментозные мероприятия по снижению массы тела малоэффективны (в течение 3-х месяцев составило менее 5 кг).
  - Препарат должен применяться только по назначению врача.
  - Лечение Сибутрамином должно осуществляться в рамках комплексной терапии по снижению массы тела под контролем врача, имеющего практический опыт лечения ожирения. Комплексная терапия включает в себя — изменение диеты, образа жизни и увеличение физической активности. Пациентам необходимо в рамках терапии Сибутрамином изменить свой жизненный уклад и привычки таким образом, чтобы и после завершения лечения обеспечить сохранение достигнутого эффекта [2].
  - **Сибутрамин противопоказан больным:**
    - с ожирением, вызванным другими (не перееданием) причинами, например, заболеванием эндокринной системы (гипотиреоз и т. д.);
    - с артериальным давлением свыше 145/90 мм. рт. ст.;
    - с серьезными нарушениями питания (в прошлом или настоящем), такими, как нервная анорексия или нервная булимия;
    - с психическими заболеваниями;
    - с синдромом Жиль де ля Туррета (хронический генерализованный тик);
    - принимающим (или принимавшим в течение последних двух недель до назначения Сибутрамина) ингибиторы моноаминоксидазы (МАО); интервал между приемом ингибиторов МАО (прокарбазин, селегилин) и Сибутрамина должен составлять не менее 2 недель;
    - с сердечно-сосудистыми заболеваниями, такими как ишемическая болезнь сердца, декомпенсированная хроническая сердечная недостаточность, врожденные пороки сердца, окклюзивные заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения);
    - с тиреотоксикозом;
    - с тяжелыми нарушениями функции печени и почек;
    - с гиперплазией предстательной железы;
    - с феохромоцитомой;
    - с закрытоугольной глаукомой;
    - во время беременности и в период кормления грудью;
    - моложе 18 лет и старше 65.
  - У пациентов, принимающих Сибутрамин, необходимо контролировать уровень артериального давления (АД) и частоту сердечных сокращений. У больных с АД свыше 145/90 мм. рт. ст., этот контроль должен проводиться особенно тщательно и через более короткие интервалы времени. У пациентов, у которых АД дважды при повторном измерении превышало уровень 145/90 мм. рт. ст., лечение Сибутрамином должно быть приостановлено. Увеличение показателей артериального давления и частоты сердечных сокращений требует снижения дозы препарата или его отмены.
  - Особого внимания требует одновременное назначение препаратов, увеличивающих интервал QT. К этим препаратам относятся H1-гистаминоблокаторы (астемизол, терфенадин); антиаритмические препараты (амиодарон, хинидин, флекаинид, мексилетин, пропафенон, соталол); стимулятор моторики желудочно-кишечного тракта цизаприд, пимозид, сертиндол и трициклические антидепрессанты. Это касается и состояний, которые способны приводить к увеличению интервала QT (например, гипомagneмия).
  - Следует учитывать, что одновременное с Сибутрамином применение некоторых препаратов, повышающих содержание серотонина в крови, может привести к развитию серьезного осложнения — «серотонинового синдрома». К числу таких препаратов относятся селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (ЛС для лечения депрессии), некоторые препараты для лечения мигрени (суматриптан, дигидроэрготамин), сильнодействующие анальгетики (пентазоцин, пенитид, фентанил) и некоторые противокашлевые препараты.
  - Следует учитывать возникновение нежелательных эффектов при одновременном применении Сибутрамина с препаратами, повышающими артериальное давление, в том числе и некоторые препараты для лечения простуды и аллергии, например, декстрометорфан, эфедрин, глюкокортикоиды и др.

- Особое внимание следует обращать на появление у больных таких симптомов как прогрессирующее диспноэ (нарушение дыхания), боль в грудной клетке и отеки на ногах. Эти симптомы могут быть признаками легочной гипертензии.
- Следует учитывать присутствие в составе Сибутрамина лактозы.
- Необходимо учитывать увеличение склонности к кровотечениям при одновременном приеме Сибутрамина с препаратами, снижающими свертываемость крови.
- Длительность приема Сибутрамина не должна превышать 2 лет.

В таблице 1 приводится перечень возможных неблагоприятных побочных реакций (НПР) в результате лечения Сибутрамином.

#### Данные о НПР на Сибутрамин, имеющиеся в VigiBase

Общее число сообщений на препарат Сибутрамин в базе данных ВОЗ составляет 8131. Общее число НПР на данное ЛС — 17178. В таблице 2 приводится перечень некоторых из них.

Таблица 1

#### Возможные НПР на препарат Сибутрамин [4]

<i>Очень часто встречаемые побочные эффекты</i>	<i>Часто встречаемые побочные эффекты</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Расстройство сна</li> <li>➤ Запор</li> <li>➤ Сухость во рту</li> <li>➤ Нарушение аппетита</li> <li>➤ Головная боль</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Учащение частоты сердечных сокращений</li> <li>➤ Повышение артериального давления</li> <li>➤ Ощущение сердцебиения</li> <li>➤ Головокружение</li> <li>➤ Тошнота</li> <li>➤ Тревожность</li> <li>➤ Парестезии</li> <li>➤ Жар, повешенная потливость</li> <li>➤ Обострение геморроя</li> </ul>
<p><b>Другие возможные (не частые или частота не известна) НПР: судороги, рвота, отеки, боли в спине и животе, депрессия, эмоциональная лабильность, раздражительность, нервозность, менструальные нарушения, кровотечения, кровоизлияния в кожу, тромбоцитопения, повышение активности ферментов печени, затруднения при опорожнении мочевого пузыря, нарушение эрекции.</b></p> <p>Очень редко возможно возникновение <b>серотонинового синдрома</b>, который проявляется следующими симптомами: слабость, усталость, беспокойство, нарушение и потеря сознания, лихорадка, тошнота, дрожь, сердцебиение.</p> <p>Особое внимание следует обращать на появление у больных таких симптомов как прогрессирующее диспноэ (нарушение дыхания), боль в грудной клетке и отеки на ногах. Эти симптомы могут быть признаками легочной гипертензии.</p>	

Таблица 2

#### НПР, зарегистрированные в базе данных ВОЗ на препарат Сибутрамин

<i>Неблагоприятные побочные реакции</i>	<i>Число</i>
Повышение артериального давления	928
Головная боль	827
Бессонница	750
Сухость во рту	705
Тахикардия	541
Головокружение	483
Запоры	476
Повышение аппетита	407



<i>Неблагоприятные побочные реакции</i>	<i>Число</i>
Снижение аппетита	342
Неэффективность ЛС	311
Ухудшение состояния	274
Депрессия	260
Беспокойство	239
Повышение веса	235
Неожиданный терапевтический ответ	218
Боль в груди	213
Диспноэ	213
Гипергидроз	212
Стимуляция ЦНС	169
Седация	168
Повышение частоты сердечных сокращений	162
Жажда	155
Ажитация	128
Сухость в горле	119
Абдоминальные боли	113
Кожный зуд	94
Раздражительность	90
Астения	81
Мигрень	80
Инфаркт миокарда	65
Расстройства аппетита	63
Артралгия	61
Фибрилляция предсердий	61
Смерть	58
Анорексия	48
Суицидальное мышление	38
Амнезия	26
Ярость	24
Попытки суицида	22
Внезапная смерть	12
Завершенные суициды	3
Суицидальное поведение	2

**Заключение.** Сибутрамин — широко применяемый препарат для лечения ожирения у больных с массой тела 30 кг/м<sup>2</sup> и выше, или ИМТ — более 27 кг/м<sup>2</sup> при наличии основных сопутствующих заболеваний, связанных с ожирением (например, артериальной гипертензии, сахарного диабета, обструктивного апноэ во сне). Эффективность препарата по этому показанию была доказана в целом ряде исследований. Однако опыт его применения показал, что лечение препаратом должно проводиться в строгих рамках разработанных требований, предъявляемых к назначению препарата, лечению данным препаратом, соблюдению рекомендаций, адресованных пациентам и врачам.

Лечение препаратом может осложняться целым рядом побочных эффектов, в том числе и серьезных, особенно в случае назначения препарата без учета противопоказаний к применению и лицам с незначительным превышением веса.

Необходимо продолжить мониторинг побочных эффектов Сибутрамина с целью своев-

ременного принятия необходимых мер в случае выявления неблагоприятного соотношения риск/польза.

В России зарегистрированы следующие препараты с действующим веществом Сибутрамин:

- Слимия, Torrent Pharmaceuticals Ltd, Индия;
- Голдлайн Ranbaxy Laboratories Limited, Dewas, Индия;
- Редуксин, Озон ООО, Россия;
- Линдакса, Zentiva a.s., Чешская Республика;
- Меридиа, Abbott GmbH & Co.KG, Германия.

*P.S. К настоящему времени получены результаты долгосрочного исследования SCOUT, на основании которого Европейский комитет по лекарственным препаратам (CHMP) пришел к заключению, что риск, связанный с использованием препаратов содержащих сибутрамин, превышает пользу и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского Союза.*

*Список литературы*

1. Бирюкова Е.В., Мкртумян А.М. Эффективная фармакотерапия, 2008, №2
2. БЛФ, 2008 №1
3. Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. 2007. Москва. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук
4. Рекомендации по безопасному применению препарата Сибутрамин. Доступно на <http://www.regmed.ru/>
5. Alberti G., Zimmet P., Shaw J. Type 2 Diabetes in the Young: The Evolving Epidemic: The International Diabetes Federation Consensus Workshop. // *Diabetes Care* 2004; 27: 1798 – 1811
6. Arterburn D.E., Crane P.K., Veenstra D.L. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss: a systematic review // *Arch Intern Med.* 2004; 164: 994–1003
7. Australian Adverse Drug Reactions Bulletin. Volume 25, Number 3, June 2006
8. Bjorntorp P. Obesity. // *Lancet.* – 1997; 350: 423–6
9. Christian Torp-Pedersen et al. Cardiovascular responses to weight management and sibutramine in high-risk subjects: an analysis from the SCOUT trial. *European Heart Journal* (2007) 28, 2915–2923
10. Cuellar G.E.M., Ruiz A.M., Monsalve M.C.R. et al. Six-month treatment of obesity with sibutramine 15 mg: a double-blind, placebo-controlled monocenter clinical trial in a Hispanic population. // *Obes Res.* 2000; 8:71–82
11. Dujovne C.A., Zavoral J.H., Rowe E., Mendel C.M. Effects of sibutramine on body weight and serum lipids: a double-blind, randomized, placebo-controlled study in 322 overweight and obese patients with dyslipidemia. // *Am Heart J* 2001; 142, 489–497
12. Ehrenberg H. M., Dierker L., Milluzzi C. et al. Prevalence of maternal obesity in an urban center // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2002;187:1189–1193
13. Faria A.N., Ribeiro Filho F.F., Lerario D.D. et al. // Effects of sibutramine on the treatment of obesity in patients with arterial hypertension. // *Arq Bras Cardiol.* 2002; 78: 172–180
14. Finer N. Does pharmacologically induced weight loss improve cardiovascular outcome? Impact of anti-obesity agents on cardiovascular risk factors. // *Eur. Heart J.* 2005; 7(suppl\_L): L32–8
15. Fujioka K., Seaton T.B., Rowe E. et al. Weight loss with sibutramine improves glycemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. // *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 175–187
16. Gottdiener J.S., Reda D.J., Materson B.J. et al. Importance of obesity, race and age to the cardiac structural and functional effects of hypertension. // *J Am Coll Card* 1994; 24: 1492–1498
17. Hainer V., Kabrnova K., Aldhoon B. et al. Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibition and Eating Behavior // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1083(1): 252–269
18. Hansen D., Astrub A., Toubro S. et al. Prediction of weight loss and maintenance during 2 years of treatment by sibutramine in obesity: results from the European multi-center STORM trial. // *Int J Obes* 2002; 25:496–501
19. <http://www.dietology-ion.ru/76.html> (Клиника Научно-исследовательского института питания РАМН)
20. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/acompia/3945709en.pdf>
21. <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/zimulti/3956009en.pdf>
22. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2008/ucm116998.htm>
23. Luque C.A., Rey J.A. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. // *Eur J Pharmacol* 2002; 440, 119–128
24. Manson J.E., Willett W.C., Stampfer M.J. et al. Body weight and mortality among women. // *N Engl J Med* 1995; 333: 677–685
25. McMahon F.G., Weinstein S.P., Rowe E. et al. Sibutramine is safe and effective for weight loss in obese patients whose hypertension is well controlled with angiotensin-converting enzyme inhibitors. // *J Hum Hypertens* 2002; 16: 5–11
26. McNulty S.J., Ur E., Williams G. Multicenter Sibutramine Study Group. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetic patients treated with metformin. // *Diabetes Care.* 2003; 26:125–131
27. Payer J., Hainer V., Ondrejka P., Kajtor Z. Sibutramin in obesity treatment (multicenter, open, prospective 12-month-long study). // *Vnitr Lek.* 2004; 50 (11): 825–9
28. Phelan S., Wadden T.F. Combining Behavioral and Pharmacological Treatments for Obesity. // *Obesity* 2002; 10 (6): 560–574
29. Rahmouni K., Correia M.L.G., Haynes W.G. et al. Obesity-associated hypertension // *Hypertension* 2005; 45: 9–14
30. Sibutramine. Background information. EMEA, CPMP/4514/02/Final
31. Smith I.G., Goulder M.A. Randomized placebo-controlled trial of long-term treatment with sibutramine in mild to moderate obesity. // *J Fam Pract.* 2001; 50: 505–12
32. Sramek J.J., Leibowitz M.T., Weinstein S.P. et al. Efficacy and safety of sibutramine for weight loss in obese patients with hypertension well controlled by beta-adrenergic blocking agents: a placebo-controlled, double-blind, randomised trial. // *J Hum Hypertens* 2002; 16: 13–19
33. Wolf A.M., Colditz G.A. Current estimates of the economic cost of obesity in the United States. // *Obes Res.* 1998; 6: 97–106
34. Wooltorton E. Obesity drug sibutramine (Meridia): hypertension and cardiac arrhythmias. // *CMAJ* 2002; 166 (10): 1307–1308
35. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity. // *NEJM* 2002; 346: 591–602

**СИБУТРАМИН: решение Европейского медицинского агентства о приостановке действия лицензии на продажу всех лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин**

Европейское медицинское агентство (ЕМА) завершило анализ данных по безопасности лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин. На основании полученных результатов Европейский комитет по лекарственным препаратам (СНМР) пришел к заключению, что риск при использовании данных препаратов превышает пользу и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского Союза.

Заключение СНМР основано на обзоре результатов исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes), в ходе которого было выявлено повышение риска развития у больных, принимавших препарат, серьезных сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт или инфаркт миокарда.

Исследование SCOUT проводилось с целью оценки безопасности долгосрочного лечения сибутрамином. В исследование было включено 10744 пациентов с ожирением, либо избыточной массой тела, в возрасте 55 лет и старше, с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний.

СНМР отмечает, что некоторые больные, получавшие сибутрамин, имели противопоказания к использованию данного препарата (сердечно-сосудистые заболевания), или принимали его более длительное время, чем было рекомендовано.

По мнению членов Комитета, полученные в исследовании SCOUT данные, имеют большое клиническое значение, т.к. у пациентов с избыточной массой тела и ожирением имеется изначально высокий риск развития сердечно-сосудистых осложнений. Отмечается также тот факт, что результаты других доступных исследований свидетельствуют о недостаточной эффективности препарата и об отсутствии стойкого эффекта после его отмены.

В связи с этим, СНМР пришел к выводу, что польза от применения сибутрамина не превышает риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

**Рекомендации для врачей и пациентов.**

- *Врачам не следует более назначать препараты, содержащие сибутрамин.*

- *Пациентам следует обратиться к своим лечащим врачам для подбора альтернативных методов лечения ожирения.*
- *Пациент может прекратить прием препарата самостоятельно без предварительной консультации с лечащим врачом.*

На данный момент рекомендации СНМР о приостановке действия лицензии на продажу переданы на рассмотрение Европейской Комиссии для принятия соответствующего решения.

**Примечание.** По оценке фармацевтической компании Эббот Лабораториз С.А., которая является производителем препарата Меридиа (МНН – Сибутрамин), соотношение польза/риск для препарата сибутрамин является благоприятным при его применении в соответствии с утвержденной инструкцией, у определенной группы пациентов.

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) в связи с поступлением дополнительной информации по вопросу безопасности лекарственных средств, содержащих сибутрамин, сообщает следующее.

Компании Эббот Лабораториз, Россия, представила в Федеральную службу сведения о результатах данного исследования (SCOUT).

Федеральная служба запросила у заявителей государственной регистрации дополнительные данные по безопасности лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин. Поступившие материалы направлены на экспертизу с целью решения вопроса о дальнейшем применении сибутрамина.

До завершения экспертной оценки новых данных о безопасности сибутрамина Росздравнадзор рекомендует назначать и применять препараты сибутрамина исключительно в соответствии с инструкциями по их применению.

Пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями, которые принимают сибутрамин, следует прекратить его дальнейшее назначение или рассмотреть возможность использования других лекарственных средств.

*Список литературы*

1. <http://www.ema.europa.eu/pressoffice/presshome.htm>
2. Письмо Росздравнадзора №014-91/10 от 05.02.2010

## АНАЛИЗ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ УРОСЕЛЕКТИВНЫХ АЛЬФА1-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ, ВОЗНИКАЮЩИХ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАССТРОЙСТВ МОЧЕИСПУСКАНИЯ У ЖЕНЩИН

Данилов В.В., Елисеева Е.В., Данилов В.В., Васильченко А.В.  
Курс урологии ВГМУ, кафедра клинической фармакологии ВГМУ,  
ЖД больница (г. Владивосток)

**От редакции.** Использование лекарственных средств с нарушениями предписаний и рекомендаций инструкций по их применению (показания, дозы ЛС, пути введения, возраст больных и т. д.) является большой проблемой современной медицины.

Очевидно, что такой «либеральный» подход к назначению препаратов чреват развитием неучтенных негативных и серьезных последствий в результате их применения.

Также очевидным является и тот факт, что в клинической практике зачастую возникают клинические ситуации, есть заболевания, требующие неординарного подхода.

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

На конференциях, посвященных этой теме, постоянно обращается внимание на необходимость мониторинга использования таких ЛС «вне показаний», возникающих НПР на такие ЛС. Кроме того, разрабатываются рекомендации к их назначению с соблюдением ряда требований к написанию статей, в которых представлены клинические случаи.

ФЦ МБЛС в настоящее время проводит анализ имеющейся ситуации в России и за рубежом, касающейся использования ЛС с нарушением инструкций, разрабатывает предложения по решению данной проблемы.

Первые результаты такого анализа выявили, с одной стороны, случаи недопустимого «вольного» использования препаратов с серьезными последствиями, с другой показали, что, иногда, следует использовать опыт их применения с последующим обобщением полученных результатов.

ФЦ МБЛС счел целесообразным опубликовать ниже следующую статью, которая была посвящена анализу случаев широкого назначения ЛС «вне их показаний» в урологической практике. Результаты данного исследования, по мнению ФЦ МБЛС, нуждаются в дополнительном подтверждении целесообразности

применения альфа-адреноблокаторов в урологической практике у женщин.

*Ключевые слова:* альфа1-адреноблокаторы, доксазозин, теразозин, альфузозин, нежелательные лекарственные реакции.

Целесообразность и безопасность назначения лекарственных средств (ЛС) группы альфа1-адреноблокаторов у женщин остается вопросом дискуссионным. Так, К.М. Jensen et al. (1996) считают, что альфа1-адреноблокаторы оказывают незначительный положительный эффект в отношении гиперактивного мочевого пузыря (ГАМП). Напротив, Н. Leroy, G.M. Machi (1997), S. Scott, S. Mark (1998) в этой же ситуации относят их к весьма эффективным и перспективным препаратам. Исследование, выполненное в России, показало, что альфа1-адреноблокаторы практически всегда меняют функциональное состояние мочевого пузыря и клинику расстройств мочеиспускания у женщин [1]. При этом выраженность и стойкость конечного эффекта неоднозначны. В одних случаях наблюдается полное, в других — частичное устранение ГАМП.

Попытки применения доксазозина в ряде зарубежных исследований были отмечены появлением недержания мочи, в ряде случаев — выраженным нарушением акта мочеиспускания [2, 3]. Это явилось причиной официального запрета на назначение данных ЛС у женщин в США и странах Европы. Вместе с тем ряд авторов считает терапию с использованием блокаторов адренорецепторов перспективной [4–8]. Механизм действия альфа1-адреноблокаторов остается неясным и малоизученным, о чем свидетельствуют публикации последних лет [9, 10]. Терапевтическая польза от назначения препаратов этой группы сочетается с развитием побочных эффектов, что особенно актуально в свете их массового назначения [6].

Целью данного исследования стал анализ побочных эффектов наиболее часто применяемых в урологической практике селективных альфа1-адреноблокаторов при лечении

пациенток с расстройствами мочеиспускания и другой урологической патологией.

### МАТЕРИАЛЫ и МЕТОДЫ

Проведен анализ применения альфа1-адреноблокаторов трех основных подгрупп — доксазозина, terazозина и альфузозина — у пациенток, находившихся под длительным наблюдением в связи с имеющейся урологической патологией. Источником получения информации стала база данных краевого клинического центра «Патология мочеиспускания» (г. Владивосток) за период 1998–2009 гг., где зарегистрированы 385 случаев назначения различных альфа1-адреноблокаторов пациенткам с расстройствами мочеиспускания. Учитывая, что терапия проводилась длительно, принимались во внимание данные многочисленных исследований, включая уродинамические, ультразвуковые, рентгенологические, электрофизиологические и т. д.; учет симптоматики проводился с помощью таблиц и анкет.

Все неблагоприятные побочные реакции (НПР) при назначении альфа1-адреноблокаторов условно были разделены на 4 подгруппы: «урологические», «кардиологические», «неврологические» и другие НПР, проявляющиеся сравнительно редко — со стороны желудочно-кишечного тракта, ЛОР-органов и т. д. К первой и наиболее значимой подгруппе были отнесены возникающие расстройства мочеиспускания, императивные позывы, недержание мочи. Ко второй подгруппе были отнесены эффекты, проявляющиеся симптомами тахикардии, стенокардии, снижением, или наоборот, повышением артериального давления. Со стороны нервной системы фиксировались случаи головных болей, ортостатических коллапсов, сонливости, головокружения и общей слабости, что составило основу для третьей подгруппы. Прочие эффекты, в числе которых нарушение зрения, отеки слизистых, затруднение дыхания, одышка, судороги икроножных мышц, боли в спине, сухость во рту и т. д. были отнесены к 4 подгруппе.

### РЕЗУЛЬТАТЫ

Нежелательные эффекты возникали у 42% больных. Наиболее частым побочным эффектом следует признать появление недержания мочи или его усиление при назначении терапии. В группе доксазозина вновь возникающие расстройства мочеиспускания зафиксированы в половине случаев (49,7%), в группе

теразозина — в 63,4%, а альфузозина — в 22,2%. Это означает, что в относительно значимом проценте при назначении альфа1-блокаторов у женщин, происходит изменение симптоматики клинической картины, в ряде случаев с ухудшением показателя качества жизни. Особенно это касалось больных с появлением или усилением недержания мочи, которые принимали альфа1-блокаторы в связи с поллакиурией или затрудненным мочеиспусканием.

Известно, что альфа1-адреноблокаторы применяются «традиционно» для лечения расстройств мочеиспускания у мужчин для устранения ирритативной симптоматики, и, как показывает опыт исследователей, весьма успешно [1, 11]. Совсем иная картина наблюдается у женщин. В частности, появление императивных позывов «*de novo*» зарегистрированы в 10% случаев. Возникновение таких симптомов, как жжение в уретре и боли внизу живота отмечены у 21% больных; в одном случае возникла острая задержка мочи. Такой нежелательный эффект, как возникновение или усиление недержания мочи после назначения препаратов, оказался значимым в 61% случаев. Возможно, что альфа1-адреноблокаторы у женщин имеют несколько другой механизм действия, чем у мужчин, и, поскольку этот механизм менее изучен, назначение лекарственных средств из данной фармакологической группы должно проводиться осторожно и иметь более строгие показания.

В ходе проводимого исследования установлено, что при сравнимой клинической эффективности побочные эффекты неравнозначны у разных групп альфа1-блокаторов. Так, например, сравнение альфузозина и terazозина показывает, что вероятность «неврологических» НПР у terazозина минимальна (8,3%); однако недержание мочи (возникновение или усиление эффекта) наблюдалось в 63% случаев. Доксазозин занимает промежуточное положение по всем типам побочных эффектов («урологические», «кардиологические» и «неврологические»). «Кардиологические» НПР при применении доксазозина проявляются в 23,6% случаев, альфузозина — 25%, а terazозина — 20% случаев.

Побочные эффекты при назначении альфа1-адреноблокаторов различны не только в своем клиническом проявлении, но и в вероятности возникновения (рис. 1). Как следует из имеющихся данных, наиболее часто регистрировали НПР на terazозин — в 58% случаев. Нежелательные эффекты на альфузозине возникали в два раза реже — 29%. Относительно невысо-

кий процент побочных эффектов может быть объяснен тем, что альфузозин применялся в виде пролонгированной формы, что оптимизирует фармакокинетику ЛС. Данное наблюдение подтверждает современную концепцию перспективности выпуска пролонгированных форм с модифицированным высвобождением. Если даже принять во внимание, что НПР отмечались со стороны ЦНС в каждом третьем случае (36%), то при пересчете на всю группу, получавшую альфузозин, процент побочных эффектов в целом случаев относительно невысоок. Со стороны сердечно-сосудистой системы побочные эффекты проявились у каждого четвертого больного, а недержание мочи усиливалось или возникало всего в 22%. Остальные проявления, возникавшие в период терапии и рассматриваемые как побочные, составили еще 16% (рис. 2, 3, 4).

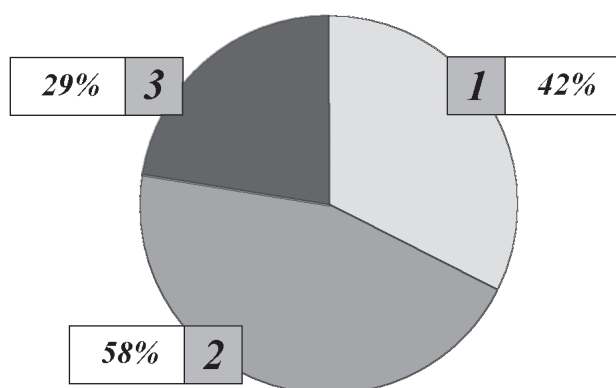


Рис. 1. Соотношение вероятности появления побочных эффектов у доксазозина (1), terazозина (2) и альфузозина (3)

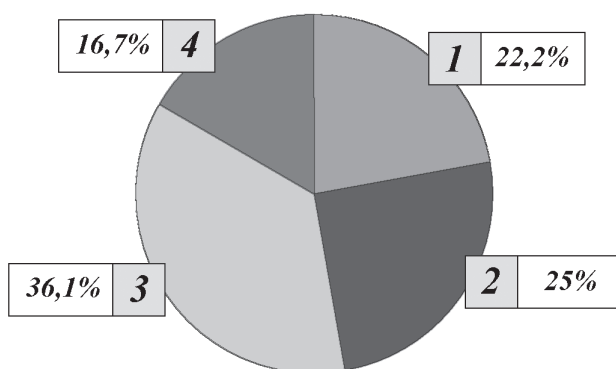


Рис. 2. Вероятность побочных эффектов у альфузозина.  
Группы побочных эффектов:  
1 – урологические, 2 – кардиологические, 3 – со стороны нервной системы, 4 – со стороны других систем и органов

Один из наиболее частых побочных эффектов альфа1-адреноблокаторов со стороны сердечно-сосудистой системы – тахикардия в нашем исследовании наблюдалась в 24% случаев среди всех НПР данной группы.

Тахикардия при назначении альфа1-блокаторов наиболее часто сочеталась с гипотонией, а не с повышенным артериальным давлением. Это можно объяснить рефлексом Бейнбриджа, обусловленным блокадой периферических альфа1-адренорецепторов.

Однако не исключается и центральное происхождение побочных эффектов альфа1-адреноблокаторов.

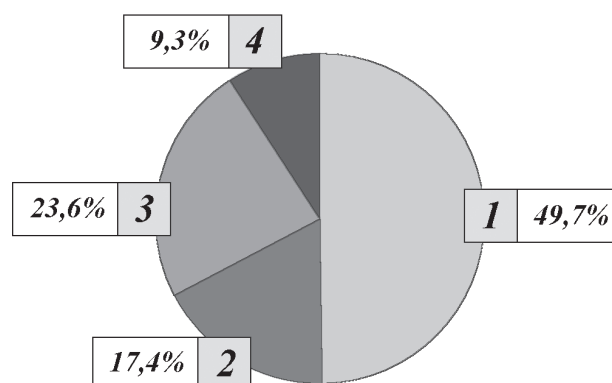


Рис. 3. Вероятность побочных эффектов у доксазозина.

Группы побочных эффектов:  
1 – урологические, 2 – кардиологические, 3 – со стороны нервной системы, 4 – со стороны других систем и органов

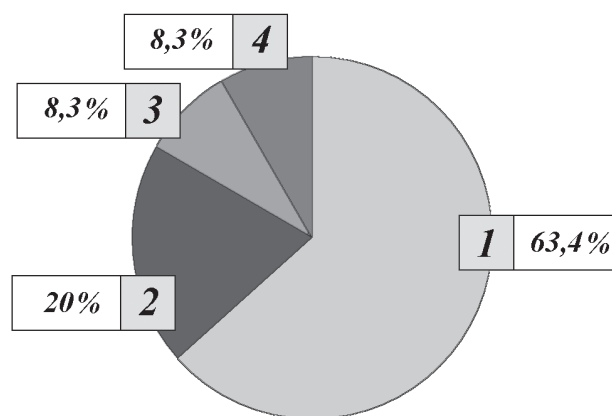


Рис. 4. Вероятность побочных эффектов у terazозина.

Группы побочных эффектов:  
1 – урологические, 2 – кардиологические, 3 – со стороны нервной системы, 4 – со стороны других систем и органов

## ОБСУЖДЕНИЕ

Побочные эффекты альфа1-адреноблокаторов и интенсивность их проявления весьма переменчивы. Это говорит о том, что препараты воздействуют на управляющие структуры, и ответная реакция может быть в принципе различной. Нами зафиксированы случаи как снижения, так и повышения артериального давления как эффект «первой дозы», при том, что в дальнейшем наблюдалась нормализация артериального давления и даже некоторая гипотензия, сохраняющаяся после отмены терапии.

Следует отметить, что нежелательные эффекты в виде сосудистых реакций, наиболее выражены в начале терапии и затем уменьшаются или вовсе исчезают. Обращает на себя внимание динамичность побочных эффектов при длительном назначении препаратов. Так, например, ряд авторов [11] показали, что побочные эффекты, частота и их выраженность с увеличением длительности применения уменьшаются или исчезают вовсе. Эта особенность была убедительно показана на примере доксазозина, но принципиально является характерным для всех препаратов данной группы. Наиболее быстро спадали, а временами исчезали полностью, головокружение, астения и головная боль. Наиболее длительно, практически на весь период назначения, сохраняется заложенность носа и одышка. Сонливость пропадает через 6 месяцев, равно как и постуральность, тогда как нарушение потенции может проявляться у части больных и через 2 года приема препарата. Известно, что побочные эффекты могут приводить к отмене терапии, что также было показано в данном исследовании. Примечательно, что пациенты, страдающие от повышенного артериального давления, чаще прекращают лечение из-за нежелательных эффектов, чем больные с нормальным давлением (19,1% против 15,1%).

Попытаемся представить вероятную модель такого воздействия ЛС. Тот факт, что альфа-блокаторы преодолевают гематоэнцефалический барьер, нельзя отрицать. Исходя из данной предпосылки, все побочные эффекты, вне зависимости от их проявлений, можно разделить на «центральные», такие как мышечная слабость, ортостатические нарушения, сонливость и «периферические», связанные прямым образом с функциональными изменениями органов, например, возникновение или усиление недержания мочи, тахикардия, боли

в спине, боли в сердце, одышка. Считать альфа-блокаторы только сосудистыми препаратами вследствие их способности менять периферическое сопротивление, было бы неправильным. Иначе трудно объяснить так называемое последствие, когда отмена терапии приводит к существенным положительным сдвигам, тогда как сами эффекты во время приема препарата могут оказаться малозначимыми или даже негативными.

Альфа1-адреноблокаторы изначально были отнесены к препаратам «селективного» действия. Создание лекарственного средства, которое бы оказывало влияние строго на определенные типы или даже подтипы рецепторов, легло в основу появления тамсулозина, который позиционировался как «суперселективный альфаблокатор». В дальнейшем никаких преимуществ данного лекарственного вещества выявлено не было. Механизм «без сосудистого» компонента, ориентированный строго на воздействие в области шейки мочевого пузыря и капсулы простаты, в действительности не нашел подтверждения.

Как показали исследования, выполненные в России, именно сосудистый компонент механизма действия, например, у доксазозиновой группы, лежит в основе полученных значимых результатов. В связи с этим предположением активация кровообращения возникает не только в области малого таза, но и практически во всех органах. Поэтому говорить о «селективности» альфа-блокаторов не приходится. Альфа1-адреноблокаторы способны менять биохимическую среду, в которой существует детрузор, простата, почки, печень и т. д. Побочные эффекты при назначении альфа-блокаторов более чем наглядно демонстрируют именно «супернеселективность» действия. И, тем не менее, сам характер побочных эффектов весьма интересен в следующем. Сонливость при назначении альфа-блокаторов является общеизвестным явлением, но возникает этот нежелательный эффект сразу после начала терапии или при увеличении дозировки, а затем пропадает или становится менее заметным для пациента. При этом снижение артериального давления в начале терапии происходит незначительно, и гипотензивные эффекты более выражены при длительном лечении.

Как указывалось ранее, доксазозин занимает промежуточное положение по вероятности развития НПП — в 42% случаев возникали раз-



ной степени выраженности нежелательные эффекты. Из них на долю «урологических» приходилось 49,7%, 23% — на «неврологические» и 17% — на «кардиологические». На категорию «другие побочные проявления» приходится чуть больше 9% НПР. Разумеется, «урологические» побочные эффекты в виде возникновения или усиления недержания мочи можно рассматривать только применительно к женщинам, поскольку для пациентов мужского пола с урологической патологией увеличение мочевыделения желательны.

Опыт применения альфа1-адреноблокаторов показывает, что уменьшение дозировки и длительное лечение в малых дозах, составляющих 25–50% от обычной рекомендуемой дозы, не только снижает вероятность появления НПР, делая их более терпимыми, но и позволяет получить кредит времени для коррекции уродинамики нижних мочевых путей, улучшить органное или регионарное кровообращение, устранить вегетативную дисфункцию. С другой стороны, увеличение дозировок у пациенток не улучшает эффект терапии, скорее наоборот, увеличивает вероятность нежелательных эффектов и поднимает балл вегетативной дисфункции, оцениваемый по Вейну. Опыт использования этих препаратов также показывает, что подбор дозы и длительная терапия, на протяжении 3 — 6 месяцев и более, в ряде случаев до 2 лет, более перспективна и безопасна. Результаты терапии убеждают в том, что практически все альфа1-адреноблокаторы работают более эффективно, если назначаются на относительно большие сроки, по крайней мере, не менее 3 месяцев непрерывно.

## ВЫВОДЫ

1. Уроселективные альфа1-адреноблокаторы при назначении, помимо периферического действия на органы мочевой системы, всегда оказывали системное действие, которое зависит от дозировки и длительности назначения.
2. Побочные эффекты, возникающие при терапии альфа1-адреноблокаторами расстройств мочеиспускания у женщин, требуют «междисциплинарного подхода», предварительного обследования мочевой системы, а также консультаций со следующими специалистами: кардиологом, неврологом, клиническим фармакологом.
3. При условии индивидуальной переносимости, у женщин с расстройствами мочеиспускания по типу обструктивных, предпочтительно назначение препаратов группы terazолина.
4. В случае планируемой длительной терапии расстройств мочеиспускания в связи с нейрогенным мочевым пузырем, предпочтительно назначение пролонгированной формы альфузозина ввиду менее выраженных и реже встречающихся побочных эффектов.

## РЕЗЮМЕ

Анализ длительного применения уроселективных адреноблокаторов — доксазозина, terazолина и альфузозина — у женщин при коррекции расстройств мочеиспускания, показал, что побочные эффекты возникали с вероятностью от 29% до 58% от числа всех случаев. Наибольший удельный вес составляли «урологические» нежелательные эффекты, в частности, недержание мочи и императивные позывы (от 50% до 60% случаев). Нежелательные проявления со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем в среднем проявлялись в каждом третьем–четвертом случае. Характер нежелательных эффектов, выраженность и длительность их проявления позволяют высказать предположение о том, что, помимо периферического, альфа1-адреноблокаторы имеют центральный механизм действия. Назначение альфа-адреноблокаторов, вне зависимости от их химической структуры, требует междисциплинарного подхода и тщательного обследования пациентов с привлечением консультации специалистов.

*Список литературы*

1. Урофлоуметрия / Е.Л. Вишневецкий, Д.Ю. Пушкарь, О.Б. Лоран, В.В. Данилов, А.Е. Вишневецкий. — М.: Печатный город, 2004. — 220
2. Menefee, S.A. Stress urinary incontinence due to prescription medications: alpha-blockers and angiotensin converting enzyme inhibitors / S.A.Menefee, R.Chesson, L.L.Wall // *Obstet Gynecol.*-1998.-Vol. 91.-P. 853–854
3. Marshall, H.J. Alpha-adrenoceptor blocking drugs and female urinary incontinence: prevalence and reversibility / H.J. Marshall, D.G. Beevers // *Br. J. Clin. Pharmacol.*-1996.-Vol. 42.-P. 507–509
4. Сивков, А.В. Применение альфа-адреноблокаторов при расстройствах мочеиспускания у женщин / А.В.Сивков, В.В.Ромих, А.А.Егоров // *Урология.* — 2002.-№5. — С. 52–63
5. Е.В.Кульчавения, Е.В.Брижатюк. / Влияние а-блокатора Сетегис (теразозин) на микроциркуляцию в стенке мочевого пузыря // *Рус. Мед. Журн.: РМЖ.* — 2003.-Т 11, №4. — С. 226–228
6. Данилов В.В. Вишневецкий Е.Л., Вольных И.Ю., Данилова Т.И. / Консервативное лечение комбинированной формы недержания мочи у женщин альфа1-адреноблокаторами. // *Клиническая фармакология и терапия.*, 2005, №14(5), стр. 6–9
7. Гомберг В.Г., Надь Ю.Т., Ефимова В.В. // Применение теразозина (Сетегис) в лечении гиперактивного мочевого пузыря и ургентной инконтиненции у пожилых женщин // *Рус. Мед. Журн.: РМЖ.* — 2005. — Т 13, №9 (233) — С. 606–607
8. Казеко Н.И., Лернер Г.Я., Мариупольский А.А., Султанбаев В.Р., Нечай Е.Н., Чеснокова В.Ю. / Консервативная терапия смешанной формы недержания мочи у женщин // *Материалы II Рос. Научн.-практ. Конф. «Недержание мочи у женщин: диагностика, лечение, результаты»*, СПб, 2001. — С 32
9. Данилов В.В., Елисеева Е.В., Данилов В.В. / К вопросу механизма действия альфа1-адреноблокаторов. // *РМЖ*, №2, том 17, стр. 109–113
10. Данилов В.В., Елисеева Е.В., Данилов В.В. / Влияние альфа1-адреноблокатора камирен XL на циркадианные ритмы мочеиспускания у больных с гиперактивным мочевым пузырем. // *Эффективная фармакотерапия в урологии*, №2, стр. 14–16
11. Lepor H. Kaplan SA. Klimberg I. Mobley DF. Fawzy A. Gaffney M. Ice K. Dias N. / Doxazosin in Benign Prostatic Hyperplasia: Long-term Efficacy and Safety in Hypertensive and Normotensive Patients. // *J Urol* 1997 Feb;157(2):525–530

**ПАМЯТКА ДЛЯ ВРАЧЕЙ**

Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦМБЛС) напоминает, что Варениклин, зарегистрированный в РФ под названием Чампикс, относится к препаратам, которые должны отпускаться по рецепту врача, назначаться только специалистами после тщательной оценки соотношения риск/польза для каждого конкретного больного.

Учитывая риск развития серьезных нейropsychических побочных реакций при назначении Чампикса, ФЦМБЛС подготовил «рекомендации по обеспечению безопасного применения Чампикса» (см. сайт [www.regmed.ru](http://www.regmed.ru)).

ФЦМБЛС считает, что данные рекомендации следует вручать каждому больному, которому назначается препарат.

ФЦМБЛС призывает специалистов здравоохранения обращать особое внимание пациентов на возможность развития серьезных НПР при назначении Чампикса и просит сообщать обо всех НПР на применение этого препарата.

- ✓ **Пожалуйста, информируйте больных о рисках, связанных с применением Варениклина.**
- ✓ **Информируйте больных о риске развития психических расстройств в период применения препарата.**
- ✓ **Предупреждайте пациентов о возможности развития симптомов отмены препарата.**
- ✓ **Присылайте сообщения о подозреваемых случаях НПР в ФЦМБЛС.**

**ВАРЕНИКЛИН: психические расстройства; результаты интенсивного мониторинга безопасности варениклина в Новой Зеландии**

Варениклин (Чампмс) — новый препарат для облегчения отказа от курения. В Новой Зеландии проводился интенсивный мониторинг безопасности этого препарата с 1 апреля 2007 года по 31 марта 2008 года.

Анализ результатов, полученных на 3389 больных, показал, что у 284 из них на фоне приема препарата возникли 538 неблагоприятных побочных явлений (НПЯ). Наиболее частыми были психические расстройства, на долю которых приходилось 169 НПЯ (31%). В числе НПЯ были депрессия (22), бессонница (22), нарушения сна (13), усталость (12), зрительные галлюцинации (10), и беспокойство (9). В 4-х случаях наблюдали деперсонализацию, в 4-х — колебания в настроении, в 4-х — паническую атаку и в 2-х — гипоманиакальное состояние.

**Депрессия и суицидальные мысли**

22 сообщения содержали информацию о впервые возникшей у больных депрессии, причинно-следственная связь — «вероятная», в пользу чего свидетельствовала положительная реакция на повторное назначение препарата.

В 7 случаях степень достоверности связи с приемом варениклина отнесена к категории «возможная». У 3-х пациентов, у которых возникла депрессия, появились суицидальные мысли и у 2-х из них они исчезли после прекращения курения на фоне лечения варениклином. У 10 больных в период лечения варениклином отмечено обострение существующей депрессии. У 4-х из них отмена препарата сопровождалась регрессом симптомов.

В связи с этими данными в Новой Зеландии приняли решение внести в инструкцию по применению препарата следующую информацию: *больным следует прекратить лечение препаратом и обратиться к врачу в случае появления у них изменений в поведении, возбуждения или депрессии, суицидальных мыслей и намерений. Об этих рисках, связанных с применением варениклина, и мерах их профилактики рекомендуется предупредить и родственников пациента.*

**Симптомы отмены варениклина**

Выявлено 6 случаев развития симптомов отмены препарата.

У 2-х пациентов возникла депрессия на отмену варениклина и у одного из них депрессия в сочетании с беспокойством.

У других больных симптомы отмены варениклина проявлялись ажитацией, сменой настроения, плачем, ночными потами, бессонницей и нарушениями вкуса.

Соответствующие предостережения о вероятности возникновения симптомов отмены варениклина внесены в листок вкладыш на препарат.

В Новой Зеландии врачей предупреждают о трудностях в разграничении симптомов в результате отмены препарата от симптомов, возникающих вследствие прекращения курения.

С целью облегчения проведения дифференциального диагноза разработаны специальные «вопросники» для пациентов и врачей.

*Список литературы*

1. Prescriber Update Vol. 30, No.2, May 2009 ([www.medsafe.govt.nz](http://www.medsafe.govt.nz))

**ЕМЕА: приоритетные направления исследований НПР в 2010 году**

Европейское медицинское агентство (ЕМЕА) опубликовало официальное заявление о приоритетных направлениях исследований, финансируемых ЕС, касающихся неблагоприятных побочных реакций (НПР) [1].

К приоритетным направлениям исследований относятся:

- отдаленные последствия применения метилфенидата у детей и подростков, назначаемого с целью коррекции синдрома дефицита внимания с гиперактивностью [2];
- отдаленные НПР на иммуномодуляторы [3];
- отдаленные НПР со стороны костной системы при использовании бифосфонатов [4];
- применение лекарственных средств (ЛС) во время беременности [5];
- суицидальное поведение, ассоциированное с использованием определенных препаратов [6];
- вопросы безопасности использования антипсихотических средств у пациентов с деменцией [7].

В группе иммуномодуляторов интерес представляют исследования с целью:

- выявления факторов риска развития неврологических нарушений, злокачественных новообразований или оппортунистических инфекций;
- влияния длительности и/или интенсивности иммуносупрессии на вероятность развития неврологических нарушений, злокачественных новообразований или оппортунистических инфекций [3].

Планируется проведение исследований с целью выявления влияния на психоневрологический статус (суицидальное поведение) таких ЛС или групп ЛС как *монтелукаст*, *варениклин*, *селективные ингибиторы обратного захвата серотонина* и *антипсихотические средства* [6].

#### Список литературы

1. European Medicines Agency. Announcement of European Medicines Agency priorities for adverse drug reaction research. Internet Document: [1 page], 4 Aug 2009. Available from: <http://www.emea.europa.eu>
2. European Medicines Agency. EMEA 2010 Priorities for Drug Safety Research: Long-term effects in children and in young adults of methylphenidate in the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). Internet Document: [1 page], 4 Aug 2009. Available from: <http://www.emea.europa.eu>
3. European Medicines Agency. EMEA 2010 Priorities for Drug Safety Research: Long term adverse effects of immunomodulators. Internet Document: [1 page], 4 Aug 2009. Available from: <http://www.emea.europa.eu>
4. European Medicines Agency. EMEA 2010 Priorities for Drug Safety Research: Long-term adverse skeletal effects of bisphosphonates. Internet Document: [1 page], 4 Aug 2009. Available from: <http://www.emea.europa.eu>
5. Eriksson M. Prilocaine reduces injection pain caused by propofol. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 39: 210–213, Feb 1995
6. European Medicines Agency. EMEA 2010 Priorities for Drug Safety Research: Suicidal behaviour in relation to certain drug use (antidepressants, antipsychotics, varenicline, montelukast). Internet Document: [1 page], 4 Aug 2009. Available from: <http://www.emea.europa.eu>
7. European Medicines Agency. EMEA 2010 Priorities for Drug Safety Research: Safety aspects of antipsychotics in demented patients. Internet Document: [1 page], 4 Aug 2009. Available from: <http://www.emea.europa.eu>

#### ОСЕЛЬТАМИВИР

#### (ТАМИФЛЮ): возможные ошибки при дозировании препарата

Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦ МБЛС) и компания Roche Laboratories Inc., предупреждают медицинских работников и фармацевтов о возможных ошибках, связанных с дозированием жидких форм Осельтамивира (Тамифлю, суспензия для приема внутрь). Подобные предупреждения помещены на сайтах Фармаконадзора ФЦ МБЛС, FDA (США) и Минздрава Канады.

ФЦ МБЛС и компания Roche Lab. подготовили соответствующие письма-предостережения с объяснениями, каким образом необходимо дозировать данный препарат. Обычно врачи назначают препараты в жидких лекарственных формах в миллилитрах (мл) или с использованием чайных ложек.

Однако, согласно инструкции, Осельтамивир следует дозировать в миллиграммах (мг). Прилагаемый к препарату дозатор имеет маркировку только в миллиграммах (градации доз 30, 45 и 60 мг), а не в миллилитрах или чайных ложках. Именно с этими разночтениями могут быть связаны ошибки в дозировании при приеме препарата Осельтамивир.

С целью предупреждения ошибок при дозировании препарата рекомендуется следующее:

- в случае назначения врачом препарата в миллиграммах, фармацевт должен обратить на это внимание пациента и объяснить ему, как нужно пользоваться препаратом и дозирующим устройством, которое находится в упаковке препарата;
- в случае назначения врачом препарата в миллилитрах или «чайными ложками», аптечный работник должен заменить дозирующее устройство, входящее в упаковку, на соответствующую, но откалиброванную в миллилитрах или чайных ложках.

#### Список литературы

1. Reactions, 2009, 1272, стр. 2
2. US FDA. FDA public health alert: potential medication errors with Tamiflu for oral suspension. Internet document: [2 pages]. 25 Sep 2009. Available from: URL: <http://www.fda.gov>
3. Health Canada. Health Canada: Potential Medication Errors with Liquid Tamiflu. Media Release: 25 Sep 2009. Available from: URL: <http://www.hc-sc.gc.ca>

4. Roche. Important prescribing information. Internet document: [5 pages], 23 Sep 2009. Available from: URL://www.fda.gov

**МЕЛАМИН: руководство FDA по предотвращению контаминации ЛС меламинам во время их производства или изготовления в аптеке**

По мнению Агентства по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США (FDA), определенные фармацевтические ингредиенты, используемые при производстве или изготовлении в аптеке лекарственных средства, должны проходить проверку на содержание синтетического меламина. Прием внутрь значительных количеств меламина может привести к почечной недостаточности и смерти. FDA подготовило руководство по предотвращению контаминации лекарственных средств меламинам.

Помимо указания на компоненты, которые необходимо проверять на содержание меламина, руководство также содержит описание методов проведения такого рода тестов.

**Справка ФЦ МБЛС о химическом веществе меламина.**

***Не следует путать с меланином!***

Меламин — химическое вещество, объем мирового производства которого в 2007 г. составил более 1 млн. т. Применяют в производстве меламина-формальдегидных смол (пластмассы, клеи, лаки), ионообменных смол, дубителей, гексахлормеламина, используемого в производстве красителей и гербицидов. Меламин применяется при производстве удобрений, а также в качестве небелкового источника азота для домашнего скота. Однако в 1978 году был сделан вывод о «неприемлемости применения меламина в качестве небелкового источника азота, так как он медленнее и недостаточно полно гидролизует по сравнению с другими подобными соединениями — например, мочевиной. Меламин использовался некоторыми недобросовестными производителями при производстве пищевых продуктов для повышения измеряемой при анализе концентрации белка, однако, такая фальсификация пищевых продуктов явилась не просто не этичной, но и опасной для здоровья потребителей.

Меламин широко применяется в производстве пластмассы. Однако, меламинам пластик, по некоторым данным, (4,2) может представлять реальную опасность при использовании его не по назначению, а именно для производства посуды. Посуда из такого пластика (главным образом, китайского производства) достаточно распространена, в России ее можно встретить в продаже в любом регионе. При контакте с жидкостями пластик, в особенности горячий, начинает активно выделять содержащийся в материале формальдегид. Эмиссия формальдегида в пищу продолжается все время использования, так как содержание его в пластмассе очень велико. Дополнительно усиливают эмиссию трещины и царапины на поверхности посуды. Формальдегид токсичен, обладает аллергенным, мутагенным и канцерогенным действием, может провоцировать кожные заболевания, заболевания внутренних органов. Отдельную опасность может представлять нанесенный на посуду рисунок, так как для него используются краски с высоким содержанием тяжелых металлов (свинец, кадмий, марганец), а стойкость красок остается под вопросом.

В 2008 году в Китае разразился крупный скандал по поводу отравления детей меламинам.

Китайские следственные органы установили, что крупнейший в Китае производитель сухого молока, специально подмешивал опасный для здоровья меламинам в свою продукцию. Китайские правоохранительные органы установили, что в течение многих месяцев компания добавляла меламинам в сухое молоко, чтобы повысить показатель уровня белков, что позволяло формально отнести произведенный продукт к числу соответствующих ГОСТу.

Власти Китая установили, что массовое отравление грудных младенцев в стране произошло не из-за ошибки в процессе производства продуктов питания, а в результате осознанного действия производителя.

Число детей, отравившихся в Китае некачественной молочной продукцией, уже составило, по данным Минздрава КНР, около 53 тысяч. У большинства детей диагностировано поражение почек. Эксперты определили, что оно вызвано содержащимся в сухом молоке

веществом меламин, которое приводит к образованию почечных камней.(3)

Формально меламиновая посуда не запрещена в России, так как считается, что при соблюдении технологии ее производства и использовании для декоративных целей и непищевых продуктов она безопасна.

Меламин не входит в перечень материалов, разрешенных Минздравом России для контакта с пищей. Существует требование, согласно которому любая посуда и столовые принадлежности из меламин должны маркироваться штампом «melamine». Однако имеются случаи продажи посуды на территории России, произведенной с использованием меламин, в качестве столовых принадлежностей. (6)

#### **Руководство для фармацевтической промышленности.**

Риск загрязнения фармацевтических компонентов меламином (Guidance for Industry: Pharmaceutical Components At Risk for Melamine Contamination).

#### *Список литературы*

1. Reactions weekly 22 aug 2009, №1265
2. US FDA. FDA Issues Pharmaceutical Industry Guidance on Preventing Melamine Contamination. Media Release: 6 Aug 2009. Available from: URL: <http://www.fda.gov>
3. <http://www.zhulebino.ru/index.php?p=1&nid=1487/p-102>  
Посуда из меламин — ваша смерть в тарелке супа!  
4 мая 2005
4. <http://rian.ru/world/20080922/151497962.html>  
Крупнейший в Китае производитель умышленно добавлял меламин в молоко  
22/09/2008
5. <http://news.finance.ua/ru/~2/0/all/2008/10/05/139092>  
Меламин: отравы в свободной продаже  
05.10.2008
6. <http://ru.wikipedia.org>
7. Роковая посуда  
<http://www.prpc.ru/ld/111/dishes.shtml>

#### **СТАТИНЫ: обратимые формы когнитивных расстройств, включая амнезию**

Применение лекарственных средств из группы статинов может быть ассоциировано с некоторыми «временными, обратимыми когнитивными неблагоприятными побочными реакциями (НПР)», включая амнезию.

Исследование эффектов статинов было проведено в США среди пациентов, обратившихся с жалобами на когнитивные нарушения и/или патологию памяти. Для установления причинно-следственной связи между лекарственными средствами группы статинов и когнитивными нарушениями использовались критерии шкалы Наранжо.

Из 171 пациента, принявшего участие в эксперименте, когнитивные НПР, по степени достоверности, были распределены следующим образом:

- определенные — 20;
- вероятные — 108;
- возможные — 43.

Проявления данных реакций наблюдались в период от 1 дня до 480 недель (в среднем 20 недель) после начала терапии. К концу исследования НПР сохранялись у 10% пациентов, прекративших прием статинов. Примечательно, что из 171 участника исследования потерю памяти наблюдали у 15 (9%) пациентов, принимавших статины. У данных больных был поставлен диагноз — транзиторная глобальная амнезия длительностью 6–48 часов.

Обычно НПР, вызванные статинами, снижали качество жизни пациента примерно на 3.5 пункта (диапазон шкалы от +10 до -10) по всем семи областям значений, включая эмоциональное состояние, социальную и профессиональную области.

#### *Список литературы*

1. Reactions weekly 22 aug 2009, №1266
2. Pharmacotherapy Jul 2009, №7, 29: 800–811

## ● АДМИНИСТРАТИВНЫЕ МЕРЫ

### «АНДРОГЕЛЬ» (МНН ТЕСТОСТЕРОН): *вирилизация у детей*

**США.** FDA сообщает об изменениях, внесенных в инструкцию по применению препарата Андрогель (МНН тестостерон).

*В инструкцию добавлена следующая информация:* в постмаркетинговом периоде выявлены случаи развития вирилизации у детей после местного применения Андрогеля.

Вирилизация проявлялась такими симптомами как увеличение клитора или пениса, преждевременное развитие лобковых волос, усиление эрекции и агрессивное поведение.

<http://www.fda.gov>

### БАЕТА (ЭКСЕНАТИД): *риск развития тяжелого панкреатита и поражения почек*

**Великобритания.** Эксенатид рекомендован для лечения диабета 2 типа в комбинации с метформином.

В контрольно-разрешительные органы Великобритании (МНРА) поступили сообщения о подозреваемых неблагоприятных реакциях (НПР) на эксенатид (Баета). Некоторые из НПР закончились летальным исходом. Летальные исходы осложнений ассоциировались с некротическим и геморрагическим панкреатитом. В связи с этими данными специалистам было рекомендовано прекращать лечение эксенатидом и вновь его не назначать больным, у которых возникал панкреатит.

Согласно информации МНРА, в Великобритании к февралю 2009 года было зарегистрировано 9 сообщений о развитии некротического или геморрагического панкреатита, 2 из них со смертельным исходом.

К настоящему времени во всем мире препарат был назначен приблизительно 800 000 пациентам. К сентябрю 2008 года было зарегистрировано 396 сообщений о случаях развития панкреатита, 80% из которых трактовались, по степени достоверности причинно-следственной связи, как «возможные». В нескольких сообщениях отмечалось возобновление НПР при повторном назначении препарата.

Информация о возможности развития этих НПР была внесена в инструкцию по применению Баеты.

Кроме того, в МНРА поступило 7 сообщений об острой почечной недостаточности, связанной с приемом эксенатида.

В связи с этим МНРА напоминает, что эксенатид не рекомендуется назначать пациентам с тяжелым поражением почек и почечной недостаточностью.

- WHO Pharmaceutical Newsletter, 2009, №2, 3
- Drug Safety Update, МНРА, 2009, 9, 2

### БАЕТА (ЭКСЕНАТИД): *острая почечная недостаточность*

**США.** Агентство по контролю безопасности лекарственных препаратов и пищи (FDA) информирует специалистов об изменениях, внесенных в инструкцию по применению лекарственного препарата Баета (эксенатид).

Данное решение FDA связано с появлением сообщений о нарушении функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности, в результате лечения препаратом.

Баета (эксенатид) является мощным стимулятором инкретина (глюкагоноподобный пептид-1), усиливающего глюкозозависимую секрецию инсулина и оказывающего другие гипогликемические эффекты препарата (улучшение функции бета-клеток, подавление неадекватно повышенной секреции глюкагона).

Препарат Баета (эксенатид) рекомендован для лечения сахарного диабета 2 типа в качестве дополнительной терапии к метформину, производным сульфонилмочевины, тиазолидиону, комбинации метформина и производных сульфонилмочевины или метформина и тиазолидиона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля.

С апреля 2005 года по октябрь 2008 года в FDA поступило 78 сообщений о развитии острой почечной недостаточности на фоне лечения препаратом Баета. В некоторых случаях почечная недостаточность развивалась на фоне существующих почечных заболеваний или у пациентов с факторами риска развития почечной недостаточности.

В инструкцию по применению Баеты в настоящее время внесли следующую информацию:

- на фоне применения препарата Баета (эксенатид) возможно развитие острой почечной недостаточности. Противопоказанием к назначению препарата является серьезное нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) или терминальные стадии почечных заболеваний;
- под особый контроль врачам следует брать пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), которым увеличивают дозу Баеты от 5 мкг до 10 мкг;
- лечащим врачам следует внимательно следить за появлением признаков почечной дисфункции и рассматривать необходимость прекращения приема Баеты (эксенатида) при появлении подозрения на ее развитие.

– <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm>

## БОТУЛИНИЧЕСКИЙ ТОКСИН ТИПА А И В: *риск распространения действия токсина*

**США.** Агентство по контролю лекарств и пищевых продуктов США (FDA) по результатам обзора данных о безопасности препаратов ботулинического токсина (Ботокс, Миоблок) рекомендовало производителям внести в инструкцию по их применению предупреждение о риске распространения действия токсина от места введения препарата.

Препараты ботулинического токсина рекомендованы для временного сглаживания межбровных морщин, лечения косоглазия, блефароспазма и повышенного потоотделения.

FDA также рекомендовало производителям указанных препаратов разработать стратегию управления рисками (СУР) для данных препаратов, которая должна включать полную информацию о безопасности, и разъяснение о нецелесообразности чередования применения токсинов типов А и В.

СУР должна включать также руководство для пациентов, членов их семей, в котором следует предоставить информацию о рисках для пациентов.

Кроме того, FDA затребовало у производителей данные по безопасности указанных пре-

паратов при их назначении взрослым и детям со склонностью к спазмам для оценки сигналов о серьезных рисках, связанных с распространением действия токсина из зоны инъекций. В пострегистрационном обзоре безопасности препаратов ботулинического токсина, представленном FDA, в настоящее время содержится следующая информация:

- неблагоприятные побочные реакции (НПР), наблюдаемые при применении препаратов ботулинического токсина у детей, чаще возникали при лечении спастичности мышц при детском церебральном параличе — заболевании, которое не значится в числе показаний для применения (в США). Распространение токсина из места инъекции приводило к появлению симптомов ботулизма, серьезных НПР, потребовавших проведения искусственного дыхания. Зарегистрированы случаи НПР со смертельным исходом;
- большинство НПР, наблюдаемых у взрослых, возникали при использовании ботулинического токсина при спастичности мышц (показание, не одобренное FDA) и церебральной дистонии. В некоторых случаях НПР были причиной госпитализации больных, установки желудочного зонда и проведения искусственной вентиляции легких. Случаи смертельных исходов у взрослых нельзя было определенно связать с применением ботулинического токсина, т.к. они могли быть следствием течения имеющихся у больных заболеваний.

В базе данных ВОЗ имеется 752 сообщения о НПР на ботулинический токсин типа А. Число зарегистрированных НПР: 1017, из них:

Дисфагия — 249.  
Блефароптоз — 203.  
Слабость мышц — 185.  
Одышка — 133.  
Диплопия — 60.  
Паралич лицевых мышц — 49.  
Нарушение речи — 48.  
Ботулизм — 32.  
**Смертельные исходы — 22.**  
Аспирация легких — 18.  
Угнетение дыхания — 4.

– WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, №3, 1  
– <http://www.who.int>

*Справка: в России ботулинический нейротоксин типа А зарегистрирован под торговыми наименованиями **Диспорт** и **Ботокс**.*



## **ВОЛЬТАРЕН-1% ЭМУЛЬГЕЛЬ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ: гепатотоксичность**

**США.** FDA внесло дополнения в инструкцию по применению препарата Вольтарен (Диклофенак натрия) в лекарственной форме — 1% эмульгель для местного применения — относительно вероятности развития поражений печени.

В раздел «Предостережения» внесена следующая информация:

- в период терапии препаратом возможно повышение уровня ферментов печени;
- в клинических исследованиях выявлено значительное повышение уровня АСТ у 2% из 5700 пациентов (уровень АЛТ в исследованиях не определялся);
- все значимые повышения уровня трансаминаз были обнаружены до появления клинической симптоматики и развивались в течение двух месяцев после начала использования Диклофенака;
- имеются постмаркетинговые сообщения о лекарственной гепатотоксичности, развившейся независимо от срока использования препарата;
- при длительной терапии препаратом рекомендуется периодически контролировать уровень трансаминаз в плазме крови, так как тяжелые поражения печени возможны без предварительной симптоматики;
- для уменьшения риска развития нарушений функции печени желателно назначать препарат в минимально эффективных дозах короткими курсами.

— <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186449.htm>

## **ГИДРОКСИЗИН: риск развития некроза кожи и язв**

**Япония.** Министерство здравоохранения Японии (МЗЯ) предупреждает специалистов здравоохранения о риске развития некроза кожи и язв в месте инъекции гидроксизина гидрохлорида.

Гидроксизин относится к транквилизаторам, рекомендован для купирования тревоги, психомоторного возбуждения при неврологических, психических и соматических заболеваниях; в качестве седативного средства, при

премедикации в анестезиологии; в симптоматической терапии зуда. Препарат применяется в широкой терапевтической практике с 1966 года.

С апреля 1994 по сентябрь 2008 года в Японии зарегистрировано 45 сообщений о побочных реакциях в месте инъекции препарата. Кроме того, сообщается о 9 случаях развития язв и некроза кожи в месте инъекции гидроксизина, исходом которых были некротомия или пересадка кожи.

МЗЯ на основании анализа всех подобных случаев потребовало от производителей препарата внести соответствующие дополнения в инструкцию по применению препарата. Рекомендовано также внести предупреждение о риске массирования места инъекции (после инъекции).

**Комментарии ФЦ МБЛС.** Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦМБЛС) напоминает специалистам здравоохранения, что инъекционная форма гидроксизина предназначена только для внутримышечных инъекций, и препарат не следует вводить внутривенно, внутриартериально или подкожно. При внутримышечном введении необходимо убедиться, что игла не попала в какой-либо сосуд. При введении под кожу препарат может вызвать повреждение тканей.

— WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, №3, 4  
— <http://www.who.int>

*Справка: в России гидроксизин зарегистрирован под торговым наименованием **Атаракс**.* ■

## **ИНТЕЛЕНС (ЭТРАВИРИН): синдромы Стивена-Джонсона, Лайелла и многоформная эритема**

**США.** FDA приняло решение о внесении в инструкцию по применению препарата Интеленс (Этравирин) следующей информации:

имеются сообщения о развитии серьезных, жизнеугрожающих кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и многоформная эритема. При появлении симптомов вышеуказанных реакций гиперчувствительности необходимо немедленно прекратить прием препарата.

В раздел «Побочные реакции» внесены дополнения о риске развития этих серьезных осложнений, которые могут заканчиваться летальным исходом. Кроме того, в перечень возможных НПР внесена недостаточность функции печени.

Препарат Интеленс (Этравирин) относится к нуклеозидным ингибиторам транскриптазы ВИЧ-1 и используется для лечения ВИЧ-инфекции у взрослых пациентов, получавших атиретровирусные препараты, включая больных с резистентностью к нуклеозидным ингибиторам транскриптазы (в составе комбинированной терапии).

– <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186431.htm>

### **ЛЕКСИВА (ФОСАМПРЕНАВИР КАЛЬЦИЯ): нефролтиаз**

**США.** FDA сообщает об изменениях, внесенных в инструкцию по применению препарата Лексива (МНН — фосампренавир кальция) в лекарственной форме таблетки и суспензия для приема внутрь.

Лексива (фосампренавир) — противовирусное (ВИЧ) средство, ингибитор протеазы, неактивный предшественник ампренавира. Гидролизуетсся с образованием неорганического фосфата и активного ампренавира. Ампренавир является непептидным конкурентным ингибитором протеазы ВИЧ, который предотвращает расщепление полипептидных прекурсоров, необходимых для репликации вируса. Сам фосампренавир практически не обладает противовирусной активностью, а его активный метаболит ампренавир, является высокоэффективным избирательным ингибитором репликации ВИЧ-1 и ВИЧ-2.

В инструкцию по применению препарата внесена информация о том, что при лечении препаратом у больных может развиваться нефролтиаз.

При появлении клинических его проявлений показаны либо временное прекращение терапии, либо отказ от применения препарата.

В листке-вкладыше для больного приведены данные о признаках и симптомах, связанных с камнеобразованием в почках.

– <http://www.fda.gov>

### **МИЗОПРОСТОЛ: проникновение в грудное молоко**

**США.** FDA приняло решение о внесении дополнений в инструкцию по применению мизопростола.

В раздел «Фармакокинетика» внесена следующая информация:

после однократного приема таблетки Мизопростола, его метаболит — мизопростоловая кислота — обнаруживается в грудном молоке. Максимальная концентрация мизопростоловой кислоты в грудном молоке достигается через час после перорального приема и составляет 7,6 пг/мл (Cv 37%) при приеме 200 мг Мизопростола и 20,9 пг/мл (Cv6 2%) при приеме 600 мг Мизопростола. Концентрация мизопростоловой кислоты в грудном молоке снижается до 1 пг/мл через 5 часов после приема препарата.

Раздел «Применение с осторожностью» дополнен следующей информацией:

*При лактации.* Активный метаболит мизопростола — мизопростоловая кислота экскретируется в грудное молоко. Хотя сообщений о развитии каких-либо неблагоприятных побочных реакций у детей, находящихся на грудном вскармливании матерью, принимающей Мизопростол, не зарегистрировано, рекомендуется соблюдать осторожность при назначении мизопростола в этот период.

Раздел «Побочные реакции» дополнен сведениями о том, что в период терапии мизопростолом возможны:

- озноб;
- реакции гиперчувствительности, анафилактические реакции.

Мизопростол рекомендован для профилактики и лечения язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, для профилактики и лечения эрозивно-язвенных поражений ЖКТ на фоне терапии НПВС. В России препарат применяется также в комбинации с Мифепристомом для прерывания беременности на ранних сроках (до 42 дней аменореи).

В РФ Мизопростол зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями: Артротек, Мизопростол, Миролют, Сайтотек.

– <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186422.htm>

### ОСЕЛТАМИВИР: *нейропсихические нарушения*

**США.** Педиатрический комитет FDA рекомендует включить в инструкцию по применению оселтамивира (тамифлю) предостережение о риске развития нейропсихических нарушений у больных, заболевших гриппом и принимающих оселтамивир.

Инструкция будет содержать следующую информацию:

- в пострегистрационном периоде применения препарата появились сообщения, в основном из Японии, о развитии делирия, аномального поведения, которое сопровождалось самоповреждениями, в отдельных случаях с летальными исходами у больных, принимавших препарат во время гриппа;
- эти осложнения наблюдались преимущественно у детей, часто имели острое начало и быстрое разрешение;
- хотя роль препарата в этих нарушениях точно не установлена, с целью раннего выявления признаков аномального поведения рекомендован тщательный контроль состояния больных в период гриппозной инфекции, принимающим оселтамивир;
- в случае появления нейропсихических симптомов у больных, по мнению комитета, каждый раз следует оценивать соотношение риска и пользы для конкретного пациента.

В базе данных ВОЗ имеются сообщения о следующих НПР (140 за период с 2000–2008 гг.):

Бессонница 34  
Потемнение сознания 26  
Анорексия 23  
Галлюцинации 23  
Ажитация 14  
Нервозность 13  
Беспокойство — 11

- Dear Health-care Professional letter from Roche, February 2008 (www.fda.gov)
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186449.htm>

### ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ФОСФАТ НАТРИЯ: *обновление информации по их безопасности*

**США.** Агентство по контролю безопасности лекарств и пищевых продуктов (FDA) проана-

лизировало сообщения о развитии острой почечной недостаточности, связанной с приемом препаратов, основанных на фосфате натрия. Данные лекарственные средства используются для очищения кишечника при подготовке к колоноскопии. Примечательно, что в некоторых случаях развитие почечной недостаточности наблюдалось и у лиц, у которых в анамнезе не было каких-либо почечных заболеваний.

FDA потребовало от производителей этих лекарственных средств дополнить инструкцию по их применению соответствующими предостережениями, разработать и внедрить систему управления рисками, связанными с применением этих препаратов.

По мнению FDA, необходимо провести дополнительные постмаркетинговые исследования с целью оценки риска развития острой почечной недостаточности вследствие применения данных препаратов.

В свете новых данных, *FDA рекомендует отказаться от использования безрецептурных слабительных, основанных на фосфате натрия.* Пациенты должны использовать эти препараты в соответствии с предписанием лечащего врача.

В РФ слабительное средство, содержащее фосфат натрия, зарегистрировано под торговым наименованием Флит Фосфо-сода.

- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103354.htm>

### ПРЕПАРАТЫ ЦЕНТРАЛЬНОГО ДЕЙСТВИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ И ПРОСТУДЫ: *ограничение применения у детей*

**Канада.** Агентство здравоохранения *Канады* сообщает, что результаты анализа данных о препаратах центрального действия, предназначенных для лечения кашля и простуды, позволили прийти к выводу о том, что они не должны назначаться детям в возрасте до 6 лет. В настоящее время агентство договаривается с производителями этих препаратов о внесении соответствующих изменений в инструкцию по их применению и на упаковку.

**Новая Зеландия.** В декабре 2007 года Комитет по контролю безопасности лекарственных препаратов (ККБЛП) Новой Зеландии провел анализ данных о безопасности и эффективно-

сти препаратов для лечения кашля и простуды у детей, и рекомендовал отказаться от применения этих препаратов у детей в возрасте до 2 лет. Решение основывалось на отсутствии очевидной их эффективности у детей этой возрастной группы, отсутствии четких сведений о дозах для детей этого возраста и высокой токсичности при передозировке. Принято решение также внести соответствующее предостережение (не применять у детей до 2-х лет) на упаковке.

*Изменения касаются препаратов, содержащих бромгексин, бромфенирамин, хлорфенирамин, декстрометорфан, дифенгидрамин, доксиламин, гвайфенезин, ипекуану, оксиметазолин, фенилэфрин, фолкодин, прометазин, псевдоэфедрин, трипролидин и ксилометазолин.*

ККБЛП продолжает работу по оценке безопасности и эффективности препаратов для лечения кашля и простуды у детей старше 2 лет.

- WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, №3, 2
- <http://www.who.int>

### **РАПАМУН (СИРОЛИМУС): не рекомендуется использование при трансплантации печени и легких**

**США.** FDA приняло решение о внесении в инструкцию по применению препарата Рапамун (Сиролимус) следующей информации:

- препарат не рекомендован для использования с целью профилактики отторжения трансплантата при пересадке печени или легких;
- эффективность и безопасность использования препарата Рапамун в качестве иммуносупрессивной терапии для профилактики отторжения трансплантата печени не установлена. Такое показание к применению препарата в действующей инструкции отсутствует;
- *использование Рапамуна как иммуносупрессанта при пересадке печени может привести к увеличению смертности, повреждению трансплантата и тромбозу печеночной артерии;*
- в клинических исследованиях было установлено, что в группе пациентов, находящихся на лечении ингибиторами кальциневрина, наблюдалось увеличение смертности при переводе их на Рапамун по сравнению с группой пациентов, продолжающих лечение только ингибиторами кальциневрина.

Препарат Сиролимус является иммунодепрессивным препаратом, который используется в сочетании с ГКС и циклоспорином для профилактики отторжения трансплантата у взрослых больных с низким и умеренным иммунологическим риском после трансплантации почки.

- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm187076.htm>

### **САЛИЦИЛАТ-СОДЕРЖАЩИЕ ОРАЛЬНЫЕ ГЕЛИ: ограничения по применению у детей**

**Великобритания.** Контрольно-разрешительные органы Великобритании (МНРА) распространили решение комиссии по лекарственным средствам о запрете использования местных оральных обезболивающих препаратов, содержащих салицилаты, у детей и подростков до 16 лет.

Данное решение было принято в связи с публикацией случая развития у ребенка 20 месяцев предположительно синдрома Рея, связанного с использованием зубного геля, содержащего холина салицилат. При более детальном рассмотрении выяснилось, что данные симптомы не были связаны с синдромом Рея, а скорее всего, явились следствием токсического воздействия лекарственного средства в результате его чрезмерного применения.

К апрелю 2009 в МНРА поступило 3 сообщения о подозреваемых серьезных НПР, связанных с использованием у детей местных оральных гелей, содержащих холина салицилат. Во всех случаях подозревался синдром Рея, однако ни в одном из них он не был подтвержден.

Таким образом, с целью исключения даже гипотетической вероятности развития синдрома Рея при злоупотреблении данными лекарственными средствами у детей, было принято решение о введении противопоказания к применению этих и других местных оральных ЛС, содержащих салицилаты, у детей и подростков до 16 лет.

**Ирландия.** После принятия решения об ограничении использования местных оральных препаратов, содержащих салицилаты у детей в Великобритании, Коллегия по лекарственным средствам Ирландии (Irish Medicines

Board — IMB) подготовила рекомендации, согласно которым соотношение риск — польза от назначения данных средств является положительным при условии их применения в соответствии с утвержденной инструкцией.

Согласно рекомендациям IMB использовать оральные гели, содержащие холина салицилат, следует крайне осторожно, коротким курсом и исключительно с частотой, указанной в инструкции по применению. По мнению IMB риск при применении короткими курсами местных оральных препаратов, содержащих салицилаты, в качестве средств для облегчения состояния при прорезывании зубов, крайне низок.

В IMB не поступало ни одного сообщения о НПР на данные препараты.

Комитет считает, что риск развития токсических осложнений связан в первую очередь с неправильным их использованием или передозировкой.

- Advisory, Warning and Recall Notices, IMB, 23 April 2009 ([www.imb.ie](http://www.imb.ie))
- Safety warnings and messages for medicines, MHRA, 23 April 2009 ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk))

### **СИТАГЛИПТИН (ЯНУВИЯ) И СИТАГЛИПТИН/МЕТФОРМИН (ЯНУМЕТ): острый панкреатит**

**США.** FDA доводит до сведения специалистов информацию о возможности развития острого панкреатита у пациентов, использующих препараты Ситаглиптин (Янувия) и Ситаглиптин/метформин (Янумет).

Ситаглиптин относится к новому классу противодиабетических средств, входящих в фармакологическую группу ингибиторов дипептидилпептидазы 4, используется в комплексе с диетой и физической нагрузкой для контроля уровня глюкозы в крови при лечении сахарного диабета II типа у взрослых.

В период с 16 октября 2006 года по 9 февраля 2009 года в FDA поступило 88 сообщений о развитии острого панкреатита у пациентов, принимающих ситаглиптин. В двух случаях острый панкреатит был в тяжелой форме — геморрагической и некротической.

В 19 случаях из 88 острый панкреатит развивался в течении 30 дней от начала приема ситаглиптина или ситаглиптина/метформина. В 47 случаях применение ситаглиптина было прекращено; в 45 случаях развитие острого

панкреатита наблюдали у больных с такими факторами риска, как сахарный диабет, ожирение, повышение уровня холестерина и триглицеридов в крови.

Основываясь на этих данных, FDA рекомендует производителям препаратов ситаглиптин и ситаглиптин/метформин внести следующую информацию в инструкцию по их применению:

- препарат может быть причиной развития острого панкреатита, включая такие его тяжелые формы, как геморрагический и некротический;
- врачам следует осуществлять дополнительный контроль состояния пациентов с целью своевременного выявления признаков острого панкреатита после начала лечения или увеличения дозировки ситаглиптина или ситаглиптина/метформина. При подозрении на его развитие необходимо немедленно прекращать прием этих препаратов;
- ситаглиптин ранее не изучался на пациентах, имевших в анамнезе панкреатит. С осторожностью требуется применять Ситаглиптин и ситаглиптин/метформин у пациентов, у которых ранее был острый панкреатит.

#### **Рекомендации врачам.**

- Необходимо отслеживать признаки развития острого панкреатита, такие как тошнота, рвота, отсутствие аппетита, длительная сильная боль в животе, иррадиирующая в спину.
- При подозрении на острый панкреатит прием препарата следует прекратить.
- При подозрении на острый панкреатит необходимо начать поддерживающую терапию, контролировать уровень амилазы, электролитов, кальция, глюкозы в крови.
- Необходимо информировать пациентов о симптомах, характерных для острого панкреатита, и в случае их появления рекомендовать больным обращаться к лечащему врачу.
- Информировать пациентов о риске развития панкреатита и о том, что они не должны прекращать прием препаратов без предварительной консультации с врачом.

- <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm>

### **СНОТВОРНЫЕ СРЕДСТВА: риск развития поведенческих отклонений, обусловленных неполным пробуждением**

**Канада.** Министерство здравоохранения Канады приняло решение о внесении изменений в информацию о препаратах, используемых для кратковременной терапии бессонницы.

Снотворные средства назначаются в медицинской практике с целью лечения бессонницы, проявляющейся такими симптомами как затруднение засыпания или частые пробуждения в течение ночи и ранние утренние часы.

Согласно новым сведениям у пациентов, находящихся на терапии лекарственными средствами (ЛС) данной группы, возможно развитие комплекса поведенческих отклонений, обусловленных неполным пробуждением, сомнамбулических реакций в виде снохождения, разговоров, приготовления и потребления пищи, а также вождения автомобиля в сонном состоянии. Как правило, впоследствии пациенты не помнят эти эпизоды.

В связи с этими данными особое внимание рекомендуется уделять условиям применения данных ЛС. В частности снотворные средства не должны использоваться совместно с алкоголем или в дозе, превышающей рекомендуемую. Следует с осторожностью принимать снотворные средства совместно с другими препаратами, способными вызывать сонливость (транквилизаторы, антиконвульсанты, наркотические обезболивающие, некоторые антигистаминные средства, а также препараты для лечения беспокойства и депрессии).

Родственники, друзья, либо лица, осуществляющие уход за больным, должны быть предупреждены о риске развития данной патологии. Пациентам необходимо сообщать обо всех подозреваемых неблагоприятных побочных реакциях (НПР) своему лечащему врачу. В случае развития такого рода поведенческих отклонений, обусловленных неполным пробуждением, рекомендуется отказаться от приема препарата у таких больных.

Отмена препарата должна проводиться только после консультации со специалистом, так как резкое прекращение приема данных ЛС может привести к развитию симптомов отмены.

Пациентам не следует принимать снотворные средства более 7–10 дней подряд.

К снотворным средствам, обладающим потенциальным риском развития комплекса

поведенческих отклонений, обусловленных неполным пробуждением, относятся флуразепам, нитразепам, темазепам, триазолам, зопиклон, золпидем и залеплон.

В России данные препараты зарегистрированы под следующими торговыми наименованиями:

<i>Нитразепам</i>	—	нитразепам;
<i>Зопиклон</i>	—	торсон, сомнол, имован, релаксон, слипвэлл;
<i>Золпидем</i>	—	зонадин, зольсана, гипноген, нитрест, ивадал, санвал, сновител;
<i>Залеплон</i>	—	анданте.

Флуразепам, Темазепам, Триазолам не зарегистрированы на территории Российской Федерации.

– <http://www.hc-sc.gc.ca/index-eng.php>

### **СТАТИНЫ: серьезные НПР**

**Великобритания.** Статины — группа препаратов, применяемых для лечения больных с гиперхолестеринемией и для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний.

В Великобритании на основании анализа данных клинических исследований, спонтанных сообщений о НПР, литературы пришли к выводу о необходимости обратить особое внимание медицинских работников на возможность развития серьезных НПР, характерных для всех представителей группы статинов.

Новые рекомендации для медицинских работников включают следующую информацию:

- больных следует предупреждать о том, что все статины могут иногда вызывать депрессию, нарушения сна, потерю памяти и сексуальные расстройства;
- с применением статинов в редких случаях могут быть связаны интерстициальные поражения легких. Больным следует рекомендовать обращаться к врачам в случае появления у них таких симптомов, как нарушение дыхания, непродуктивный кашель и ухудшение общего состояния (например, усталость, потеря веса, лихорадка).

– [www.mhra.gov.uk/grugsafetyupdate](http://www.mhra.gov.uk/grugsafetyupdate)  
MHRA and CHM, February 2008, 1, 7, 2

**Справка.** В России зарегистрированы следующие статины:

*Симвастатин* — зарегистрирован под торговым наименованием Вазилип, Симвастатин, Симплакор, Симвастатин-Тева, СимваГексал, Зокор форте, Симтин, Зорстат, Симвалимит, Зоста, Симвастатин, Симвастатин Ликонса, Атеростат, Симвастатин Алкалоид, Синкард, Симвастерол, Атеростат, Акростат, Липотек Кардио, Симло, Симвалип, Симвастатин Алкалоид, Симвастатин-Ферейн, Акталипид, Холвасим, Овенкор, Авестатин, Зокор, Симвор, Симвакол, Легомир, Симгал.

*Розувастатин* — зарегистрирован под торговым наименованием Мертенил, Крестор.

*Аторвастатин* — зарегистрирован под торговым наименованием Липитор, ТГ-тор, Торвакард, Атомакс, Липона, Аторвокс, Аторис, Аторвастатин, Аторвастатин-Тева, Липримар, Тулип, Липтонорм.

*Правастатин* — зарегистрирован под торговым наименованием Правастатин.

*Ловастатин* — зарегистрирован под торговым наименованием Ловастатин, Холетар, Апекстатин, Кардиостатин, Ловастатин, Ловакор, Мевакор, Медостатинр, Ровакор.

*Церивастатин* — зарегистрирован под торговым наименованием Липобай.



## ● ИНФОРМАЦИЯ ИЗ ФЦ МБЛС

### АНАЛИЗ СООБЩЕНИЙ О НПР НА МЕТАМИЗОЛ НАТРИЯ (АНАЛЬГИН, ДИПИРОН), ПОСТУПИВШИХ В ФЦ МБЛС

Астахова А.В., Торопова И.А., Серикова М.А.

Метамизол натрия (анальгин) относится к числу препаратов, которые очень широко применяется в лечебной практике в России, несмотря на ограничения, или даже изъятие с фармрынка в ряде стран мира. Согласно материалам ВОЗ, метамизол натрия (анальгин) выведен с фармацевтического рынка более чем в 30 странах, или его применение резко ограничено и строго контролируется. Среди этих стран — США, Великобритания, Дания, Италия, Германия, Австралия и др.

Такие административные решения в значительной степени основывались на данных международного исследования, проведенного в 8 медицинских центрах 7 стран с 1980 по 1986 гг., в ходе которого выявлен высокий относительный риск развития такого грозного осложнения как агранулоцитоз при приеме метамизола натрия.

Ежегодное потребление чистого метамизола натрия (анальгина) в России превышает 530 тонн (около 7 таблеток по 500 мг в год на каждого человека).

По данным некоторых исследований, более 20% педиатров для купирования лихорадки рекомендуют использовать Анальгин; около 20% взрослых в качестве жаропонижающего средства применяют Анальгин. При этом обращает на себя внимание, что около 70% родителей в выборе анальгетика-антипиретика для ребенка опираются на советы врача.

Вопросу безопасности метамизола натрия посвящены многие зарубежные исследования.

Так, в таблице 1 приводятся данные некоторых эпидемиологических исследований, в которых был просчитан относительный риск развития НПР на некоторые жаропонижающие препараты, включая и метамизол натрия.

Помимо агранулоцитоза, метамизол натрия может вызывать анафилактический шок, коллаптоидное состояние, в том числе и у детей вследствие критического снижения температуры тела (ниже 36°C). К сожалению, побочные эффекты метамизола натрия в виде развития жизнеугрожающих состояний часто бывают непредсказуемы.

В Швеции метамизол натрия использовался с 1934 года. В 1974 году он был выведен из обращения в связи с регистрацией большого числа случаев лекарственного агранулоцитоза (1 : 3000). В 1995 году метамизол натрия был вновь разрешен для применения по более узким показаниям: краткосрочное применение при острой, умеренной или выраженной боли, возникающей при повреждении тканей (после хирургических вмешательств, при почечной или печеночной колике). Однако после повторной регистрации метамизола натрия в Швеции вновь стали регистрировать случаи агранулоцитоза. Особую настороженность вызывало то, что некоторые из них были связаны с использованием таблетированных форм препарата.

Т а б л и ц а 1

Относительный риск развития НПР на различные препараты по данным обзора нескольких эпидемиологических исследований (Martinez C, Weidman E., 1995)

Препараты	НПР		
	Агранулоцитоз	Анафилаксия	ЖКТ-кровотечение
Метамизол	16.0	3.6	1.6
Парацетамол	1.2	1.9	1.1
Ацетилсалициловая кислота	2.0	3.6	3.7
Диклофенак	1.0	6.5	4.2
Индометацин	6.6	—	7.2



Согласно данным статистического исследования частота побочных реакций составила 1:1700, что значительно превысило ожидаемую, после чего продажа метамизола натрия была прекращена 28 апреля 1999 года.

Несмотря на широкое применение препарата, в России не проводились специальные исследования, посвященные безопасности метамизола натрия.

В этой связи интерес представляли результаты анализа сообщений о НПР на метамизол натрия, зарегистрированных в базе данных ФЦ МБЛС с точки зрения выявления спектра НПР, а также оценки «сообщаемости» о НПР.

В результате за период с 24.11.2008 по 10.11.2009 в базе данных ФЦ МБЛС зарегистрировано 50 сообщений о НПР на метамизол натрия, в том числе 3 случая развития НПР у детей.

Из 50 сообщений о НПР на метамизол натрия — в 42 случаях зарегистрировано развитие серьезных НПР, в 16 случаях НПР явились причиной госпитализации или ее продления, в 2-х случаях осложнение закончилось летальным исходом.

НПР на метамизол возникали при различных путях его введения:

- внутримышечно — 24 случая (48%);
- перорально — 17 случаев (34%);
- внутривенно — 9 случаев (18%).

В 27 случаях НПР возникали при стационарном лечении. При амбулаторном лечении и самолечении НПР развились в 15 и 8 случаях соответственно.

Степень достоверности причинно-следственной связи «НПР-лекарство» в сообщениях о НПР на Метамизол натрия (МНН) распределялась следующим образом:

- «определенная» — 6 сообщений;
- «вероятная» — 23 сообщения;

- «возможная» — 17 сообщений;
- «сомнительная» — 2 сообщения;
- «условная» — 1 сообщение;
- «неклассифицируемая» — 1 сообщение.

Выявленные НПР классифицировались на типы А и В, клинические проявления которых представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, реакции типа А зарегистрированы у 5 больных, получавших метамизол натрия в виде либо монотерапии, либо в сочетании с другими препаратами. Примечательно, что в 3-х из 5-ти случаев НПР наблюдались в ответ на прием препарата в виде таблеток. Клинически НПР типа А характеризовались поражениями крови. Причинно-следственная связь в развитии токсической зернистости нейтрофилов в двух зарегистрированных случаях классифицирована как «вероятная», появление лейкопении — как «вероятная» и «возможная», тромбоцитопении — «возможная».

Обращает на себя внимание, из числа НПР типа А, случай развития токсической зернистости нейтрофилов у женщины 23 лет с апоплексией яичников, острым метрозандрометритом, которой для купирования болевого синдрома был назначен баралгин (МНН — метамизол натрия) в суточной дозе, превышающей рекомендуемую более, чем в 2 раза. После 2-ой инъекции препарата наблюдали потерю сознания и выявили токсическую зернистость нейтрофилов.

Осложнение закончилось выздоровлением без последствий после отмены препарата и проведения корригирующей терапии. Степень достоверности причинно-следственной связи — «вероятная».

**В базе данных ФЦ МБЛС имеется 3 сообщения о развитии НПР на метамизол натрия у детей (1 год, 4 года и 5 лет).** Во всех 3-х случаях препарат был назначен внутримышечно в связи с гипертермией.

Т а б л и ц а 2

Типы НПР на метамизол, зарегистрированные в ФЦ МБЛС за 2009 г.

НПР типа А 5 сообщений		НПР типа В 45 сообщений	
Лейкопения	2	Крапивница	13
		Отек Квинке	10
Токсическая зернистость нейтрофилов	2	Анафилактический шок	9
		Аллергический дерматит	9
Тромбоцитопения	1	Токсикодермия	3

Клинические проявления НПР аллергического генеза включали крапивницу, острую крапивницу и токсикодермию. В пользу лекарственного происхождения НПР свидетельствовало то, что отмена препарата приводила к регрессу осложнений. Исход осложнений — благоприятный.

В 2-х случаях связь «лекарство — НПР» классифицирована как «вероятная», еще в одном случае причинно-следственная связь отнесена к категории «возможная», в связи с тем, что одновременно с метамизолом натрия ребенку 5 лет ввели прокаин — препарат, который мог быть и часто является причиной развития подобных осложнений.

**Обращают на себя внимание два летальных исхода на фоне применения метамизола натрия**, в которых препараты назначались с нарушением рекомендаций инструкции по медицинскому применению.

*Наблюдение 1.* Больному 51 года с облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей и сахарным диабетом были назначены одновременно следующие препараты с целью снижения температуры:

- Метамизол натрия (анальгин) по 3 таблетки в сутки, в течение трех дней;
- Антигриппин (Парацетамол + Хлорамфеникол малеат + Аскорбиновая кислота) по 3 таблетки в сутки, также в течение трех дней;
- Парацетамол по 3 таблетки в сутки (точная доза не указывается), которые он принимал в течение трех дней.

Через 3 дня от начала приема перечисленных препаратов у больного появились геморрагическая сыпь, недостаточность печени и почек. Больному были назначены глюкокортикоиды (дозы и продолжительность терапии не указаны), подозреваемые препараты были отменены. Предпринятые меры с целью коррекции осложнений были неэффективны, наступил летальный исход.

Возможно, что возникновение НПР у данного больного было связано с передозировкой препаратов для конкретного больного, который одновременно получал парацетамол в чистом виде и в составе антигриппина.

Известно, что совместное применение парацетамола с метамизолом натрия может приводить к взаимному усилению токсического действия препаратов на печень и почки, что не было учтено при их назначении данному больному. В связи с этим причинно-следственная связь поражений печени и почек с последовав-

шим летальным исходом можно отнести к категории «возможная» исходя из тех данных, которые были представлены в карте-извещении.

*Наблюдение 2.* Летальный исход у беременной 34 лет (срок беременности неизвестен) возник на фоне применения 3-х ЛС, в числе которых, помимо ревалгина, содержащего метамизол натрия, были но-шпа (дротаверин) и платифиллин.

Ревалгин назначали для снятия болевого синдрома, дротаверин — спазма шейки матки, платифиллин — для коррекции родовой деятельности. Препараты назначались одновременно в течение двух дней, после чего у пациентки появилась слабость, боль в животе и месте инъекции. В месте инъекции, на правой ягодице, сформировался плотный инфильтрат, чувствительный при пальпации. Другие лекарственные средства, которые получала больная, включали: актовегин в/в, рибоксин в/в, аскорбиновая кислота в/в.

Несмотря на отмену препаратов, состояние больной ухудшилось с последующим летальным исходом, вероятно, в связи с развитием эндометрита.

Причинно-следственная связь летального исхода с приемом только метамизола натрия в сочетании с 2-мя другими препаратами определена как «сомнительная». Однако, следует обратить внимание в данном случае на то, что беременной женщине был назначен ревалгин — препарат, который, согласно инструкции по медицинскому применению, противопоказан для использования в период беременности, особенно, в первом триместре и последние 6 недель. Противопоказан для применения во время беременности и рибоксин.

**Анализ случаев анафилактического шока на метамизол натрия показал, что у четырех больных из 9 не были учтены анамнестические данные.** В анамнезе у пациентов были реакции в виде сыпи, отека Квинке и даже (у одного) анафилактического шока на прием препарата. Это свидетельствует о том, что данные НПР были предсказуемы и предотвратимы.

#### **Комментарии ФЦ МБЛС.**

Зарегистрированные в базе данных ФЦ МБЛС неблагоприятные побочные реакции на метамизол натрия в основном отнесены к категории реакций аллергического генеза. Анализ случаев НПР выявил у некоторых больных ряд факторов, которые способствовали их развитию: не учитывались анамнестические данные

у больных, препарат назначался в дозах, превышающих рекомендуемые, не учитывались последствия взаимодействия одновременно назначаемых препаратов. Очевидно, что малочисленность сообщений в базе данных, не отражает истинного положения дел, касающихся безопасности метамизола натрия, особенно, если принять во внимание широкое его применение в России. В этой связи ФЦ МБЛС обращается ко всем медицинским работникам с просьбой информировать ФЦ обо всех случаях НПР на метамизол натрия, которые наблюдаются в клинической практике, что будет способствовать принятию, в случае необходимости, своевременных административных решений.

Особый интерес представляет случаи влияния препарата на картину крови, применение его у детей.

ФЦ МБЛС напоминает о том, что согласно действующей инструкции на территории РФ метамизол натрия разрешен для применения у больных всех возрастных групп и только у детей до 5 лет лечение этим препаратом рекомендуется проводить под наблюдением врача. По мнению ФЦ МБЛС медицинским работникам следует уделять большее внимание последствиям использования метамизола натрия у больных всех возрастов и учитывать зарубежный опыт его применения при назначении препарата в своей повседневной практике.

#### *Список литературы*

1. Пособие для врачей, Москва 2003. Рациональное применение жаропонижающих средств у детей
2. Pharmaceuticals: restrictions in use and availability. WHO, 2008

## КРАТКИЙ ОТЧЕТ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА МОНИТОРИНГА БЕЗОПАСНОСТИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ (ФЦМБЛС) РОСЗДРАВНАДЗОРА О РАБОТЕ ЗА 2009 ГОД

За отчетный период ФЦМБЛС проводил работу по следующим направлениям.

### 1. Работа по организации выявления и регистрации неблагоприятных побочных реакций (НПР) на лекарственные средства

1.1. Сотрудниками центра проводилась постоянная консультативная работа с работниками органов управления здравоохранением субъектов РФ и региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств (ЛС) по вопросам организации фармаконадзора в регионах, а также с медицинскими и фармацевтическими работниками по вопросам безопасности ЛС.

На начало отчетного периода в России функционировало **30** Региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств (РЦМБЛС). В 2009 году открылся еще **21** РЦМБЛС. Таким образом, на конец отчетного периода в России был организован **51** РЦМБЛС. Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦМБЛС) учитывал только центры, предоставившие копии приказов о своем официальном открытии.

Все РЦМБЛС тесно сотрудничают с местными ЛПУ, ФЦМБЛС, территориальными Управлениями Росздравнадзора, Росздравнадзором. В ряде регионов, в которых пока отсутствуют РЦМБЛС, функции сбора и передачи сообщений о НПР взяли на себя территориальные Управления Росздравнадзора (Астраханская область, Орловская область, Красноярский край, Ставропольский край, Костромская область). Однако, существуют регионы, которые и в отсутствие РЦМБЛС, имеют активно работающие ЛПУ в области мониторинга безопасности лекарственных средств (Волгоградская область, Вологодская область, Курская область, Республика Карелия, Ивановская область, Карачаево-Черкесская республика). 28 РЦМБЛ базируются на центрах контроля качества и сертификации лекарственных средств; 12 региональных центров основались на базе ЛПУ; 3 — на информационно-методических центрах, 5 — на базе высших профессиональных учебных заведений.

В целях повышения эффективности работы системы Фармаконадзора в России, в сентябре 2009 года ФЦМБЛС разослал анкеты всем

функционирующим РЦМБЛС с вопросами об оснащенности центров, о выявленных сложностях в организации работы и просьбой внести предложения по оптимизации сотрудничества. Присланные ответы в настоящее время анализируются.

### 2. Систематизация сообщений о НПР и неэффективности ЛС

2.1 За период с 1 января по 31 декабря 2009 г. в базу данных «АИС Росздравнадзора» поступило **6057** (5675 первичных и 382 повторных) сообщений о НПР на ЛС и о неэффективности ЛС. По сравнению с 2008 г. число сообщений о НПР на территории РФ увеличилось почти в 5 раз (*график 1*).

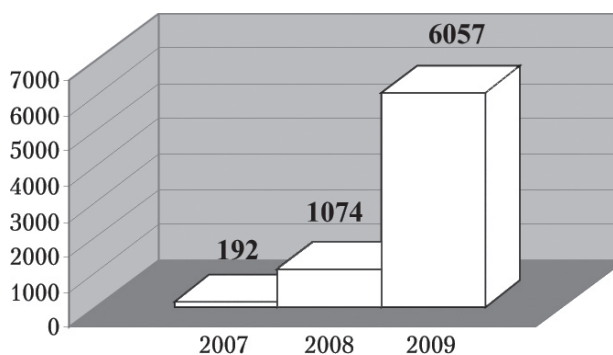


График 1. Число сообщений о НПР, полученных ФЦМБЛС за последние 3 года

Из 6057 сообщений, поступивших за 2009 год, **2602 (43%)** сообщений внесены в базу сотрудниками ФЦМБЛС. Из 6057 сообщений о НПР:

- **2477 о серьезных НПР** и **3580 о несерьезных**.
- **486 сообщений о неэффективности терапии** лекарственными препаратами.
- **120 сообщений о НПР с летальными исходами**
- **У 679 пациентов** развитие НПР повлекло **госпитализацию или ее продление**, из них 653 случая с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи «НПР–ЛС».
- **130 сообщений о развитии НПР у беременных**
- **В 5 777 сообщениях** упоминалось **1 подозреваемое ЛС**, а в **279 сообщениях** в развитии НПР **подозревались 2–3 ЛС**.

Наиболее часто в базу данных поступали сообщения, направленные врачами и сотруд-

никами региональных центров (3 336 сообщений). От фармацевтических компаний (ФК) было получено 2 721 сообщение. В таблицах 1 и 2 приводится перечень Региональных центров мониторинга безопасности лекарственных средств (МБЛ) и фармацевтических компаний, которые были наиболее активны в работе по фармаконадзору.

### 3. Анализ летальных исходов НПР

В 2009 году в ФЦ поступило 120 сообщений о развитии у пациентов летальных исходов, предположительно связанных с применением

лекарственных препаратов. Число лекарственных препаратов, с которыми были связаны летальные исходы, составило 148 (в нескольких сообщениях было 2–3 подозреваемых ЛС).

#### 3.1. Оценка достоверности причинно-следственной связи «НПР–лекарство».

Степени достоверности причинно-следственной связи НПР с развитием летальных исходов приведены в таблице 3.

Таким образом, зарегистрировано **79 сообщений** о развитии летальных исходов с высоким уровнем достоверности причинно-следственной связи «НПР-лекарство».

Т а б л и ц а 1

#### Региональные центры МБЛ, приславшие большее число сообщений о НПР

<i>Регионы</i>	<i>Число сообщений за отчетный период</i>
Москва	549
Алтайский край	472
Омская область	298
Астраханская область	204
Оренбургская область	135
Челябинская область	129
Республика Чувашия	127
Амурская область	116
Рязанская область	105
Хабаровский край	99
Санкт-Петербург	64

Т а б л и ц а 2

#### Фармацевтические компании, приславшие большее число сообщений о НПР

<i>Фармацевтические компании</i>	<i>Число сообщений за отчетный период</i>
ООО Шеринг-Плау	632
Ф.Хоффманн — Ля Рош Лтд.	440
ЗАО ГлаксоСмитКляйн	299
Санофи-Авентис групп АО	215
ООО «Новартис»	231
ООО Бристол Майерс Сквибб	136
Эли Лили Восток С.А. А.О	93
Мерк Шарп и Доум Идеа ИНК	64
Московское представительство Бофур Ипсан Фарма	43
ООО Алкон Фармацевтика	41

## 2.2. Группы препаратов, ставших причиной развития летальных исходов.

Распределение лекарственных средств (ЛС), вызвавших НПР с летальным исходом, по группам, представлены в таблице 4. В таблице 5 приведены НПР и их численность, которые стали причиной летальных исходов.

Как видно из таблицы, наиболее часто летальные исходы были связаны с НПР типа А, что можно объяснить тем, что эти НПР ассоциировались со специфическими препаратами, обладающими либо выраженными токсическими свойствами, либо с узкой шириной терапевтического действия (см. табл. 5).

Таблица 3

### Степени достоверности взаимосвязи «НПР–лекарство»

<i>Критерии достоверности причинно-следственной связи</i>	<i>Число сообщений</i>	<i>% от общего числа летальных исходов</i>
Вероятная	22	18,3%
Возможная	57	47,5%
Сомнительная	32	26,7%
Условная	6	5%
Неклассифицируемая	3	2,5%

Таблица 4

### Группы ЛС, вызвавших НПР с летальными исходами

<i>Группы препаратов</i>	<i>Число ЛС</i>	<i>% от общего числа летальных исходов</i>
Средства, используемые для лечения онкологических заболеваний, цитостатики	26	17,3%
Средства, влияющие на нервную систему	21	14%
Препараты, применяемые в анестезиологии и реаниматологии	19	12,7%
Антибиотики	9	6%
Средства, применяемые для профилактики отторжения трансплантата	9	6%
Средства, влияющие на свертывающую систему крови	7	4,7%
Средства для восполнения ОЦК, парентерального питания и средства детоксикации	6	4%
Средства, влияющие на гемопоэз	5	3,3%
Гормоны и антигормоны	5	3,3%
Противогрибковые препараты	4	2,7%
Средства со спазмолитическим действием	4	2,7%
Противовирусные препараты	3	2%
НПВС	3	2%
Интерфероны	3	2%
Сахароснижающие ЛС и инсулины	3	2%

<i>Группы препаратов</i>	<i>Число ЛС</i>	<i>% от общего числа летальных исходов</i>
Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	2	1,3%
Препараты для профилактики инфекционных заболеваний: вакцины и сыворотки	2	1,3%
Рентген-контрастные средства	2	1,3%
Контрацептивные препараты системного действия	1	0,7%
Средства, применяемые для лечения органов дыхания	1	0,7%
Средства, влияющие на репродуктивную систему женщин	1	0,7%
Гиполипидемические средства	1	0,7%
Диуретики	1	0,7%
Прочие ЛС	10	8%
Итого	148	

Таблица 5

**НПР с высокой степенью достоверности, которые привели к летальному исходу**

<i>НПР типа А (48 случаев)</i>	<i>НПР типа В (31 случай)</i>
<b>Сердечно-сосудистая система</b> (15 сл.): тромбоэмболия, сердечная недостаточность, геморрагический инсульт, инфаркт миокарда, кардиомиопатия	<b>Анафилактический шок</b> — 26 случаев
<b>Поражение ЖКТ</b> (10 сл.): желудочно-кишечное кровотечение, энтерит, колит, диарея	<b>Синдром Лайелла</b> — 4 случая
<b>Поражение печени</b> (5 сл.): Печеночная недостаточность	<b>Токсикодермия</b> — 1 случай
<b>Система крови</b> (5 сл.): повышенная послеоперационная кровоточивость, тромбоцитопения, лейкоз, гиперкоагуляция, панцитопения	
<b>Легочная система</b> (4 сл.): Легочное кровотечение, легочная инфильтрация, интерстициальный фиброз легких, пневмония	
<b>Поражение почек</b> (3сл.): Почечная недостаточность	
<b>Применение ЛС с целью суицида</b> — 2 случая	
<b>Угнетение иммунной системы</b> (2 сл.): Инфекционные осложнения	
<b>Интранатальная гибель плода</b> — 1 случай	
<b>Наркомания</b> — 1 случай	

На долю НПР аллергического характера, ставших причиной летального исхода, приходилась 31 побочная реакция от общего числа реакций с высокой степенью достоверности. Примечательно, что в 26 случаях из 31 причиной летального исхода был анафилактический шок.

Кроме серьезных неблагоприятных побочных реакций, ставших непосредственной причиной летального исхода, в этих сообщениях имелись указания на сопутствующие НПР.

#### **4. Анализ сообщений о серьезных НПР с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи «НПР–ЛС»**

Из 5675 сообщений о неблагоприятных побочных реакциях на лекарственные препараты для анализа было взято 1621 сообщение о развитии серьезных НПР с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи «НПР–ЛС».

Число подозреваемых лекарственных препаратов, применение которых привело к развитию неблагоприятных побочных реакций, составило 1780 (в нескольких сообщениях было указано 2–3 подозреваемых ЛС).

В таблице 6 приведена подробная информация о распределении числа сообщений о НПР, вызванных ЛС разных анатомо-терапевтических групп.

В таблице 7 приведены НПР наиболее часто отмечавшиеся при использовании препаратов различных анатомо-терапевтических групп.

Таким образом, наибольшее число НПР наблюдалось при использовании ЛС следующих групп:

- противомикробные средства;
- средства, используемые для лечения онкологических заболеваний и цитостатики;
- нестероидные противовоспалительные препараты и ненаркотические анальгетики.

Большое число сообщений на препараты первых трех групп (табл. 6) вероятно связано с их широким применением в медицинской практике.

Анализ сообщений показал, что большая часть сведений касалась НПР типа В (аллергического характера), которые клинически чаще проявлялись крапивницей. Другими распространенными НПР этого типа были: шок анафилактический, отек ангионевротический, токсикодермия, сыпь, зуд и другие.

#### **5. Информационно-аналитическая и образовательная работа**

5.1. ФЦМБЛС проводит постоянное мониторингирование официальных сайтов контрольно-разрешительных органов здравоохранения различных стран (США, Европейский Союз, Великобритания, Канада, Австралия, Новая Зеландия, ВОЗ) с целью выявления административных решений, связанных с безопасностью препаратов, а также последних данных по безопасности ЛС.

5.2. Проводится мониторинг специализированных зарубежных изданий, посвященных НПР, (Reactions weekly, WHO Pharmaceuticals newsletter, Australian Adverse Drug Reactions Bulletin, Drug Safety Update, Canadian Adverse Reaction Newsletter, Prescriber Update).

5.3. Осуществляется перевод и анализ зарубежных публикаций о НПР и лекарственных проблемах, на основе которых готовятся публикации, информационные справки для:

- журнала «Безопасность лекарств и фармаконадзор»;
- размещения информации на сайте фармаконадзора [www.regmed.ru](http://www.regmed.ru);
- региональных центров;
- Росздравнадзора.

5.4. Подготовлены и изданы 2 выпуска журнала «Безопасность лекарств и фармаконадзор».

5.5. Подготовлены и направлены 46 информационных писем для Региональных центров с целью распространения имеющейся информации о лекарственных проблемах.

5.6. С целью принятия соответствующих административных мер в Росздравнадзор подготовлены и направлены 47 информационных материалов.

5.7. Проводится подготовка еженедельных отчетов для Росздравнадзора об административных решениях, принятых в различных странах мира, связанных с проблемами безопасности лекарственных средств.

5.8. Ведется анализ сообщений базы АИС Росздравнадзора на предмет выявления назначений ЛС с нарушением предписаний инструкции (off-label).

5.9. Ведется анализ базы данных НПР ВОЗ Vigibase, данные которой используются при подготовке информационных материалов и статей.

5.10. Готовится информация для сайта ФГУ НЦЭСМП по разделу «фармаконадзор».



Таблица 6

**ЛС разных терапевтических групп, вызвавших серьезные НПР с высокой степенью достоверности причинно-следственной связи**

<i>Анатомо-терапевтические группы ЛС</i>	<i>Число сообщений о НПР</i>
Противоинфекционные средства	605
Средства, используемые для лечения онкологических заболеваний, цитостатики	130
Нестероидные противовоспалительные средства и ненаркотические анальгетики	124
Средства, влияющие на ЦНС	85
Средства, влияющие на сердечно-сосудистую систему	84
Рентген — контрастные вещества	54
Витамины и минералы	51
Вакцины и сыворотки	48
Средства для восполнения ОЦК, парентерального питания и средства детоксикации	44
Средства, влияющие на свертывающую систему крови	41
Средства, влияющие на иммунную систему	40
Лекарственные средства, применяемые в анестезиологии и реаниматологии	34
Средства, влияющие на гемопоэз	33
Сахароснижающие ЛС (включая инсулины)	31
Средства, применяемые для лечения органов дыхания	29
Местные анестетики	28
Средства, влияющие на функцию ЖКТ	26
Средства со спазмолитическим действием	18
Гормоны и антигормоны	17
Интерфероны	9
Антигистаминные препараты	9
Препараты крови	8
Средства, применяемые в офтальмологии	4
Препараты, влияющие на обмен железа	2
Прочие ЛС	80
<b>Итого:</b>	<b>1621</b>

## НПР, вызванные ЛС разных групп

<i>Группы ЛС</i>	<i>Наиболее часто встречавшиеся серьезные НПР</i>	<i>Другие серьезные НПР</i>
Противоинфекционные средства	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Шок анафилактический</li> <li>• Снижение остроты слуха</li> <li>• Нефрит интерстициальный</li> <li>• WPW-синдром</li> <li>• НПР со стороны нервно-психической сферы в виде расстройств сна, частичной потери сознания, депрессии</li> <li>• Лекарственный гепатит</li> </ul>
Средства, влияющие на нервную систему	Дискинетический синдром, психомоторное возбуждение, агрессивность, тревога	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Крапивница</li> <li>• Анафилактический шок</li> <li>• Лейкопения</li> <li>• Тромбоцитопения</li> <li>• Злокачественный нейролептический синдром</li> </ul>
Препараты для лечения сердечно-сосудистых заболеваний	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Фиброзирующий альвеолит</li> <li>• Кровохарканье</li> <li>• Отек ангионевротический</li> <li>• Анафилактический шок</li> <li>• Тромбоцитопеническая пурпура</li> </ul>
Нестероидные противовоспалительные препараты	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Лайелла</li> <li>• Шок анафилактический</li> <li>• Геморрагический инсульт</li> <li>• Отек ангионевротический</li> <li>• Гастрит эрозивный</li> <li>• Тромбоцитопения</li> </ul>
Витамины и микроэлементы, витаминоподобные препараты	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Удушье</li> <li>• Отек ангионевротический</li> </ul>
Средства, используемые для лечения онкологических заболеваний, цитостатики	Поражения печени, нефриты, полинейропатии	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Клоники — тонические судороги</li> <li>• Менингизмы</li> <li>• Отек ангионевротический</li> <li>• Крапивница</li> <li>• Депрессия</li> </ul>
Вакцины и сыворотки	Реакции в месте введения препарата	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Крапивница</li> <li>• Желудочковая экстрасистолия</li> <li>• Отек ангионевротический</li> <li>• Шок анафилактический</li> </ul>
Средства, влияющие на свертывающую систему крови	Кровотечения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Крапивница</li> <li>• Аллергические реакции</li> <li>• Шок анафилактический</li> </ul>
Средства, влияющие на желудочно-кишечный тракт	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отек ангионевротический</li> </ul>
Гормоны и антигормоны	Крапивница	Изъязвления полости рта

<i>Группы ЛС</i>	<i>Наиболее часто встречавшиеся серьезные НПР</i>	<i>Другие серьезные НПР</i>
Рентген — контрастные средства	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Отек ангионевротический</li> <li>• Тахикардия</li> <li>• Гипотония</li> </ul>
Средства, применяемые для лечения органов дыхания	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Синдром Лайелла</li> <li>• Бронхоспазм</li> <li>• Отек ангионевротический</li> </ul>
Средства для восполнения ОЦК, парентерального питания и средства детоксикации	Шок анафилактический	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Крапивница</li> <li>• Боль за грудиной</li> <li>• Боль в эпигастральной области</li> <li>• Аллергические реакции</li> </ul>
Интерфероны	Лейкопения	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Неврастения</li> <li>• Шок анафилактический</li> <li>• Депрессия</li> <li>• Возбуждение</li> </ul>
Сахароснижающие ЛС (включая инсулины)	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Дерматит</li> <li>• Токсикодермия</li> <li>• Реакции на месте введения</li> <li>• Одышка</li> </ul>
Средства, применяемые в офтальмологии	Реакции в месте введения, включавшие гипопион, увеит геперимию глаза, отек век	
Средства, влияющие на гемопоз	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Одышка</li> <li>• Головокружение</li> <li>• Отек ангионевротический</li> </ul>
Антигистаминные препараты	Аллергические реакции, в виде сыпи, отеков, гиперемии кожи	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Шок анафилактический</li> <li>• Удушье</li> <li>• Боли за грудиной</li> <li>• Тахикардия</li> </ul>
Средства, влияющие на репродуктивную систему у женщин	Отек лица, затруднения дыхания, слабость, гиперплазия эндометрия, инфаркт миокарда, кардиогенный шок	
Средства со спазмолитическим действием	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Реакции на месте введения</li> <li>• Тахикардия</li> <li>• Тошнота</li> <li>• Гипотония</li> </ul>
Средства, влияющие на иммунную систему	Крапивница.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ощущения страха</li> <li>• Тахикардия</li> <li>• Гипертермия</li> <li>• Судороги</li> </ul>
Препараты, влияющие на обмен железа	Крапивница	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Аллергические реакции</li> </ul>

5.11. Ведется база рассылки журнала «Безопасность лекарств и фармаконадзор», которая включает в настоящее время 1300 адресов, в том числе:

- региональные центры мониторинга безопасности лекарственных средств;
- управления здравоохранения субъектов Российской Федерации;
- клинические учреждения РАМН, Минздравсоцразвития, Росмедтехнологий;
- медицинские ВУЗы Российской Федерации;
- медицинские библиотеки;
- лечебно-профилактические учреждения Москвы и регионов;
- фармацевтические компании — отечественные и зарубежные.

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

- российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (Москва, апрель 2009 г.);
- международной Конференции МОО «Фармакоэкономические исследования» (Москва, декабрь 2009);
- конференции Фарммедобращение-2009 (Москва, октябрь 2009).

5.13. Сотрудники ФЦ МБЛС выступили с докладами по фармаконадзору и безопасности ЛС на:

- международном конгрессе по фармакологии (Варна, НРБ, октябрь 2009);
- международной Конференции Международной академии информатизации;

- конференциях «Организация системы фармаконадзора в России», которые были организованы в:

- Тверской области (март 2009);
- Ярославской области (апрель 2009);
- Новосибирской области (май 2009);
- Амурской области (июль 2009);
- Рязанской области (октябрь 2009);
- Сердоловской области (октябрь 2009);
- Республике Саха (Якутия) (декабрь 2009);
- на заседании общества «Нефро-лига» по защите прав пациентов с хронической почечной недостаточностью (октябрь 2009).

5.14. В таблице 8 приводится перечень информационных писем, направленных в Росздравнадзор и Региональные центры.

## 6. Международное сотрудничество

6.1. ФЦ МБЛС принимает активное участие в Программе Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по международному мониторингу лекарственных средств.

В ВОЗ направлено 132 сообщения о серьезных НПР на ЛС, имевших место на территории Российской Федерации.

6.2. Из ВОЗ поступает информация о НПР (Signal), журнал Reactions Weekly, которая анализируется и доводится до сведения медицинских и фармацевтических работников.

Т а б л и ц а 8  
Информационные письма, направленные Федеральным центром в Росздравнадзор и Региональные центры в 2009 году

Дата	Препараты	Содержание письма	Ссылки на источник
Январь 2009	<b>Римонабанд</b> (Акомплиа, Зимулти)	Отзыв разрешения на продажу во всех государствах ЕС	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a>
Февраль 2009	<b>Раптива</b> (Эфализумаб)	Информация о приостановлении действия лицензии на продажу препарата на территории стран ЕС	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a>
Февраль 2009	<b>Низорал</b> (кетоназол)	Информация Агентства по контролю безопасности лекарственных средств Великобритании (MHRA) об ограничении показаний к применению таблетированной формы в связи с риском серьезных гепатотоксических реакций и наличием других эффективных альтернативных лекарственных средств	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor/medicines/index.htm?QueryText=dDocType%2b%253cmatches%253e%2b%2560DrugSafetyMessage%2560%2b%253cAND%253e%2b%2560Data%2b%253cand%253e%2b%2560NHSNetOnly%2b%253cmatches%253e%2b%2560No%2560%2b%253cand%253e%2b%253cnot%253e%2b%2528xDisplayInList%2b%253cmatches%253e%2b%2560No%2560%2529&amp;PageNumber=1">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor/medicines/index.htm?QueryText=dDocType%2b%253cmatches%253e%2b%2560DrugSafetyMessage%2560%2b%253cAND%253e%2b%2560Data%2b%253cand%253e%2b%2560NHSNetOnly%2b%253cmatches%253e%2b%2560No%2560%2b%253cand%253e%2b%253cnot%253e%2b%2528xDisplayInList%2b%253cmatches%253e%2b%2560No%2560%2529&amp;PageNumber=1</a>
Февраль 2009	<b>Лариам (мефлохин)</b>	Информация Агентства по контролю лекарственных средств и пищевых продуктов США (FDA) о случаях заболевания пневмонией, в том числе эозинофильной, вплоть до летального исхода	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111085.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111085.htm</a>
18.03.09	<b>Фарестон</b> (торемифен)	Информация Европейского медицинского агентства (EMA) о риске увеличения интервала QT	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a>
18.03.09	<b>Зигрис (дротрекोगин альфа)</b>	Информация FDA о развитии серьезных кровотечений у пациентов с начальным риском развития кровотечений	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm092099.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm092099.htm</a>

Дата	Препараты	Содержание письма	Ссылки на источник
18.03.09	<b>Эксиджад</b> (деферазирокс)	Информация ЕМЕА о риске развития панци- топении	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a>
27.04.09	<b>Ливил</b> (тиболон)	Информация из журнала Drug Safety Update об увеличении риска развития рецидива рака у женщин с диагностированным раком груди или подозрением на него, а также у женщин с раком груди в анамнезе	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor%20medicines/DrugSafetyUpdate/index.htm">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor medicines/DrugSafetyUpdate/index.htm</a>
09.05.09	<b>Фосампренавир</b> (Телзир)	Информация фармацевтической компании ГлаксосмитКляйн о возможном повышении риска развития инфаркта миокарда у взрос- лых лиц, инфицированных ВИЧ	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm192699.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm192699.htm</a>
25.06.09	<b>Пироксикам</b>	Канада. Отмена показания к применению для купирования острой боли и лихорадки	<a href="http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2009/2009_102-eng.php">http://www.hc-sc.gc.ca/ahc-asc/media/advisories-avis/_2009/2009_102-eng.php</a>
Август 2009	<b>Чампикс</b> (Варениклин)	Информация о риске развития нейропси- хических симптомов и рекомендации FDA и ЕМЕА по безопасности использования препарата	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a>
24.09.2009	<b>Фактив</b> (гемифлоксацин)	Отзыв заявки на централизованную реги- страцию в ЕС	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a>
Сентябрь 2009	<b>Нейролептики</b>	Информация МНРА о повышении риска венозной тромбоэмболии	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor%20medicines/Safetywarningsandmessagesforherbalmedicines/index.htm">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsalertsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor medicines/Safetywarningsandmessagesforherbalmedicines/index.htm</a>

Дата	Препараты	Содержание письма	Ссылки на источник
Сентябрь 2009	<b>Блокаторы фактора некроза опухоли — Ремикейд (Инфликсимаб), Энбрел (Этарнецепт), Хумира (Адалимумаб)</b>	FDA информирует о риске развития лимфомы и других раковых заболеваний у детей и подростков	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm109340.htm</a>
Сентябрь 2009	<b>Тарцева (Эрлотиниб)</b>	Информация из Нидерландов о риске развития перфорации ЖКТ по данным WHO Pharmaceuticals newsletter	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor medicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalso nthesafetyofmedicines/CON049041">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor medicines/Monthlylistsofinformationforhealthcareprofessionalso nthesafetyofmedicines/CON049041</a>
02.09.09	<b>Гидроксизин (Гидроксилин, Атаракс)</b>	Информация МЗ Японии о развитии некроза и язв на месте инъекции препарата	<a href="http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/index.html">http://www.who.int/medicines/publications/newsletter/en/index.html</a>
02.09.09	<b>Препараты центрального действия для лечения кашля и простуды — бромгексин, бромфенирамин, хлорфенирамин, декстрометорфан, дифенгидрамин, доксиламин, гвайфenesин, ипекакуана, оксиметазолин, фенилэфрин, фолкодин, проментазин, псевдоэфрин, трипролидин, ксилометазолин</b>	МЗ Канады не рекомендует назначение препаратов детям до 6 лет Комитет по контролю безопасности лекарственных препаратов Новой Зеландии внесит ограничение по использованию данных препаратов у детей до 2-х лет	<a href="http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor medicines/CON038908">http://www.mhra.gov.uk/Safetyinformation/Safetywarningsandrecalls/Safetywarningsandmessagesfor medicines/CON038908</a>
02.09.09	<b>Ботулинический токсин типа А и Б (Ботокс, Миоблок)</b>	Информация FDA о риске распространения действия токсина	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm175011.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm175011.htm</a>

Дата	Препараты	Содержание письма	Ссылки на источник
16.09.09	<b>Интеленс (Этравирин)</b>	Информация FDA о развитии тяжелых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, нарушение функции печени	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm180579.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm180579.htm</a>
16.09.09	<b>Абилифай (Арипипразол)</b>	Информация FDA об увеличении летальности при лечении старческой деменции (использование «не по показаниям»). Применение у детей с целью лечения психических расстройств и депрессивных состояний увеличивает частоту появления суицидального поведения. Побочные эффекты: лейкопения, нейтропения, агранулоцитоз, развитие судорожных припадков, нарушение регуляции температуры тела, дисфагия	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094303.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094303.htm</a>
16.09.09	<b>СеллСепт (Микофенолата мофетил) и Майфортик (Микофеноловая кислота)</b>	Информация ЕМЕА и FDA о развитии стинной эритроцитарной аплазии (ИЭА)	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a> <a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm181306.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm181306.htm</a>
23.09.09	<b>Прометазин гидрохлорид (Пипольфен)</b>	Информация FDA о серьезных поражениях тканей (включая гангрену, потребовавшую ампутации конечности), при внутривенном введении препарата	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm182169.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm182169.htm</a>
23.09.09	<b>Аколат (Зафирлукаст), Сингуляр (Монтелукаст)</b>	Информация FDA о нейропсихических расстройствах (возбуждение, враждебность, депрессия, нарушение сна, усталость, сомнамбулизм, суицидальный напор, тремор) у детей, подростков и взрослых	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165489.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm165489.htm</a>



Дата	Препараты	Содержание письма	Ссылки на источник
30.09.09	<b>Ситаглиптин (Янсувия) и Ситаглиптин/Метформин (Янумет)</b>	Информация FDA о риске развития острого панкреатита	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183768.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183768.htm</a>
30.09.09	<b>Эксиджад (Деферазирокс)</b>	FDA сообщают о риске развития острой почечной недостаточности, желудочно-кишечных кровотечениях; у пожилых пациентов с цитопенией — смертельных исходов	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183861.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm183861.htm</a>
07.10.09	<b>Низорал (Кетоконазол)</b>	Информация FDA о развитии реакций гиперчувствительности, вплоть до анафилактики	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182006.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182006.htm</a>
07.10.09	<b>Тасигна (Нилотиниб)</b>	Информация FDA о том, что препарат является индуктором ферментов СУР2В6, СУР2С8, СУР2С9, что может приводить к снижению концентрации препаратов, обмен которых осуществляется при участии этих ферментов. Этот эффект не подтвержден для Варфарина	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182234.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182234.htm</a>
07.10.09	<b>Золадекс (Гозерелин)</b>	FDA информирует о том, что препарат может вызывать опухолевые образования надпочечников, психические расстройства	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182245.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182245.htm</a>
14.10.09	<b>Лариам (Мефлохин гидрохлорид)</b>	FDA не рекомендует комбинировать с галопрантрином и кетоконазолом ввиду риска развития угрожающего жизни удлинения интервала QT и информирует о том, что на концентрацию Лариама в плазме крови оказывают влияние ингибиторы и индукторы СУР450	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111085.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm111085.htm</a>

Дата	Препараты	Содержание письма	Ссылки на источник
14.10.09	<b>Зелдокс (Зипрасидон)</b>	FDA сообщает о риске развития лейкопении/нейтропении, агранулоцитоза	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094303.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm094303.htm</a>
21.10.09	<b>Лексива (Фосампренавир кальция)</b>	FDA сообщает о развитии нефролитиаза при использовании данного препарата	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm192699.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm192699.htm</a>
21.10.09	<b>Андрогель (Тестостерон)</b>	Информация FDA о развитии вирусизации у детей в результате контакта с гелем, что проявлялось такими симптомами как увеличение клитора или пениса, преждевременное развитие лобковых волос, усиление эрекции и агрессивное поведение	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm161874.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm161874.htm</a>
28.10.09	<b>Вольгарен Эмульгель (Диклофенак натрия)</b>	FDA доводит до сведения специалистов информацию о гепатотоксических эффектах препарата	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186449.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186449.htm</a>
03.11.09	<b>Максипим (Цефепим)</b>	FDA информирует о развитии неврологических расстройств (энцефалопатия)	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186896.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186896.htm</a>
03.11.09	<b>Флагил (Метронидазол)</b>	FDA информирует о появлении постмаркетинговых сообщений, указывающих на вероятность развития асептического менингита, нейропатии зрительного нерва, дизартрии, синдрома Стивенса-Джонсона, сухости слизистых ротовой полости, вульвы и вагины	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm181980.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm181980.htm</a>
11.11.09	<b>Баета (эксенатид)</b>	FDA информирует о вероятности развития нарушений функции почек, острой почечной недостаточности	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm188703.htm</a>

Дата	Препараты	Содержание письма	Ссылки на источник
11.11.09	<b>Mersarex (иклаприм)</b>	Отзыв заявки на централизованную регистрацию в странах ЕС	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a>
11.11.09	<b>Ramvoscid (оритаванцин)</b>	Отзыв заявки на централизованную регистрацию в странах ЕС	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a>
18.11.09	<b>Инванз (эртапенем)</b>	FDA доводит до сведения специалистов информацию о развитии судорожных приступов на фоне одновременного приема карбопенемов и вальпроевой кислоты/вальпроата натрия	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm190404.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm190404.htm</a>
18.11.09	<b>Китрил (Гранисетрон)</b>	По данным FDA препарат может вызывать удлинение интервала QT	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm187526.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm187526.htm</a>
18.11.09	<b>Арикстра (Фондапаринукс натрия)</b>	Информация FDA о возможности развития анемии, бессонницы, гипокалиемии, инфекции мочевой системы, помрачении сознания	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182229.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm182229.htm</a>
25.11.09	<b>Абилифай (Арипипразол)</b>	Отзыв заявки на централизованную регистрацию расширенных показаний к применению препарата на территории ЕС	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a>
25.11.2009	<b>Лопид (гемфиброзил)</b>	Информация FDA о том, что взаимодействие с репаглиндром приводит к тяжелой гипогликемии	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm171207.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm171207.htm</a>

Дата	Препараты	Содержание письма	Ссылки на источник
25.11.2009	<b>Видекс (Диданозин)</b>	FDA сообщает, что совместный прием диданозина с аллопуринолом или рибавирином приводит к увеличению концентрации диданозина, что может вызывать тяжелые поражения печени с летальным исходом, периферическую нейропатию, панкреатит, гиперлактаемия или лактоацидоз	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm171207.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm171207.htm</a>
01.12.2009	<b>Флит Фосфо-сода (Фосфат натрия)</b>	Информация FDA об отмене использования в качестве безрецептурного слабительного	<a href="http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103354.htm">http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm103354.htm</a>
01.12.2009	<b>Онкофаг</b>	Отзыв централизованной регистрации на территории стран ЕС	<a href="http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm">http://www.emea.europa.eu/pressoffice/presshome.htm</a>
01.12.2009	<b>Клопидогрел (Плавикс)</b>	Информация FDA о взаимодействии Клопидогрела с ингибиторами протонной помпы	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm</a>
22.12.2009	<b>Аденозин</b>	FDA приняло решение о включении в инструкцию по медицинскому применению препарата Аденозин новой информации о развитии фибрилляции предсердий на фоне внутривенного введения препарата. Фибрилляция предсердий может развиваться через 1,5–3 минуты после введения препарата и длиться до 6 часов	<a href="http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194088.htm">http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm194088.htm</a>

## ● КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

### АНТИХОЛИНЕРГИЧЕСКИЕ

#### **ПРЕПАРАТЫ:** *снижение когнитивных процессов у пожилых пациентов*

По данным исследования, проведенного в трех Французских городах, лекарственные средства, обладающие антихолинергическим действием, могут быть причиной снижения когнитивных процессов и развития деменции у пожилых пациентов.

В исследование было включено 6912 участников (средний возраст  $\approx 73,7$  лет) с установленным уровнем когнитивной деятельности, деменцией, которые применяли антихолинергические средства. Когнитивные нарушения определялись как отклонение от базовых величин в сторону понижения более чем на 6 пунктов значений, полученных при проведении установочного тест Айзека (метод исследования воспроизведения устной речи) или более чем на 2 пункта при проведении теста Бентона (ТЗПБ; метод оценки зрительной памяти).

Многофакторный анализ показал, что использование антихолинергических средств ассоциировано с риском снижения когнитивных процессов, имеющих различные проявления в зависимости от пола. У женщин назначение данных ЛС было связано с отклонениями теста Айзека, но не ТЗПБ, в то время как у мужчин наблюдалась обратная тенденция — снижение значений ТЗПБ, но не теста Айзека.

При сравнительном анализе пациентов никогда не принимавших антихолинергические средства и принимавших их в течение 4 лет последние оказались в группе риска развития деменции и болезни Альцгеймера. Данный модифицированный риск не наблюдался у участников, переставших принимать антихолинергические препараты за время проведения исследования.

- Reactions weekly 22 aug 2009, №1265
- Archives of Internal Medicine 169: 1317–1324, №14, 27 Jul 2009

#### **АНТИДЕПРЕССАНТЫ:** *риск развития суицидального поведения*

США. Риск развития суицидального поведения во время лечения антидепрессантами,

по результатам проведенного мета-анализа, имеет сильную связь с возрастом. Он увеличивается у пациентов младше 25 лет, незначителен в возрастной группе 25–64 года и снижается у больных старше 65 лет.

Для исследования риска развития суицидального поведения, ассоциированного с применением антидепрессантов у взрослых пациентов, специалисты FDA провели мета-анализ 372 двойных «слепых» рандомизированных исследований. Мета-анализ включал 99 230 пациентов, принимавших антидепрессанты или «плацебо» с целью терапии большой депрессии (45,6%), других депрессивных расстройств (4,6%), иных психиатрических патологий (27,6%) и прочих не поведенческих нарушений (8,7%). Для лечения или активного контроля применялось 18 антидепрессантов.

В результате было выявлено 8 случаев завершённого суицида, 134 случая попыток самоубийства и 378 случая появления суицидальных мыслей. Суицидальная направленность мышления и суицидальное поведение наблюдались крайне редко у пациентов с не психиатрической патологией. Риск развития суицидального поведения при использовании антидепрессантов имел сильную связь с возрастом при сравнении с результатами, полученными на больных, получавших плацебо.

- Reactions weekly 22 aug 2009, №1266
- <http://www.bmj.com>

#### **БАЕТА (ЭКСЕНАТИД): панкреатит**

Россия. В Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (ФЦМБЛС) поступило сообщение о развитии у больной 62 лет панкреатита через 2 недели от начала приема Баеты в дозе 10 мкг, назначенного для терапии сахарного диабета 2 типа. У пациентки на фоне лечения появились сильные, с трудом переносимые, боли в эпигастральной области. Отмена препарата сопровождалась исчезновением симптомов. Последующая терапия только метформином не сопровождалась подобными симптомами.

Ранее больная получала Баету в меньшей дозе и переносила его хорошо.

Причинно-следственная связь Баеты с панкреатитом классифицировалась как «вероятная».

ФЦМБЛС призывает специалистов здравоохранения быть бдительными в отношении раннего выявления этого тяжелого осложнения при назначении Баеты, и просит сообщать обо всех НПР, вызываемых данным препаратом.

### **БОТОКС: диплопия, офтальмоплегия**

**Россия.** В Федеральный центр мониторинга безопасности лекарств Росздравнадзора поступило сообщение о неблагоприятной побочной реакции (НПР) на лекарственное средство Ботокс (Ботулинический нейротоксин типа А-гемагглютинин комплекс).

Женщине 35 лет амбулаторно вводили препарат Ботокс по стандартной схеме для коррекции мимических морщин. После внутримышечного введения 35 ЕД препарата в область надбровья, развилась диплопия и офтальмоплегия. При исследовании электровозбудимости п. abducens и иннервируемой им мышцы, выявилось нарушение нервно-мышечной проводимости. После проведения курса плазмафереза все симптомы глазодвигательных расстройств уменьшились.

Обращает на себя внимание тот факт, что пациентке в надбровную область введено 35 ЕД Ботулинического токсина типа А, хотя в инструкции по применению препарата, зарегистрированного в России, имеется указание: «Общее количество препарата, введенного в эту область, как правило, не превышает 25 ЕД». В инструкции, одобренной Агентством по контролю пищевых продуктов и лекарств США (FDA), рекомендуемая максимальная доза препарата, назначаемого с целью коррекции мимических морщин, составляет 20 ЕД.

*Заключение.* Наблюдаемая НПР вероятно связана с введением Ботокса в дозе, превышающей рекомендуемую, и относится к числу известных НПР на данный препарат.

В инструкции по применению Ботокса отмечается, что при передозировке возможно развитие пареза мышц, в которые был введен препарат.

### **БУПИВАКАИН: неврологический дефицит после проведения спинальной анестезии**

**Бразилия.** После спинальной анестезии бупивакаином (маркаином) с целью проведения операции на варикозно расширенных венах у пациента 48 лет развился стойкий ассиметричный неврологический дефицит.

Мужчине было произведено однократное введение 3.0 мл 0.5% гипербарического раствора бупивакаина (5 мг/мл). Операция прошла без осложнений, однако в послеоперационном периоде во время неврологического обследования был установлен моторный дефицит в правой нижней конечности, не измененные рефлексы стопы, отсутствие коленного и Ахиллова рефлексов справа, а также снижение всех типов чувствительности ниже уровня T10. На основании данных электромиографического исследования высказано предположение о наличии полирадикулопатии. Сенсорные функции у больного были постепенно восстановлены через несколько недель, однако, проявления моторного и сенсорного дефицита сохранялись спустя два года.

#### **Комментарий автора:**

«В отсутствии иных приемлемых объяснений, авторы считают, что развитие нарушений у данного пациента связано с нейротоксичностью бупивакаина».

– Reactions weekly 22 aug 2009, №1266

### **ВАРЕНИКЛИН: остановка сердца**

**Франция.** У пациентки 23 лет произошла остановка сердца на фоне приема варениклина, который она принимала для облегчения отказа от курения.

В анамнезе у женщины курение с 17 лет, прием оральных контрацептивов и приступы мигрени, купируемые приемом парацетамола (ацетаминофена). В сентябре 2007 пациентка наблюдалась у кардиолога по поводу ощущения сердцебиения. На ЭКГ были выявлены парные желудочковые комплексы с короткими интервалами, трансформировавшиеся в желудочковую бигеминию с наличием двух очагов экстрасистолии. Во время проведения ЭХО-КГ обнаружена митральная недостаточ-

ность первой степени и незначительное балло- нирование створок клапана.

Лекарственная терапия не назначалась, и пациентка более не обращалась за по- мощью к кардиологу. В это же самое время женщина начала принимать варениклин в дозе 2 мг/сутки для отвыкания от курения. Три недели спустя во время стрессовой си- туации, связанной с проведением экзамена, у нее развилась фибрилляция желудочков, приведшая к остановке сердца.

После проведения электро-импульсной те- рапии синусовый ритм был восстановлен. По- следующих неврологических осложнений не отмечалось. Пациентке были назначены бета- адреноблокаторы в связи со стойкой желудоч- ковой экстрасистолией, а также имплантирован автоматический дефибриллятор. На ЭХО–КГ отмечались: снижение скорости трансмитраль- ного кровотока, расщепление задне-медиальной папиллярной мышцы, нормальная фракция выброса и теледиастолический диаметр левого желудочка равный 50 мм. На ангиосцинтигра- фии сердца выявлен изолированный очаг дис- кинезии в правом желудочке.

Таким образом, причиной остановки сердца явилась внезапная фибрилляция желудочков.

#### Комментарий автора.

Причинно-следственная связь «НПР–ле- карство» отнесена к категории «вероятная».

#### Комментарий редакционного коллектива.

Поиск, проведенный в базах данных Adis- Base, Medline и Embase, не выявил каких-либо полученных ранее сообщений об остановке сердца, связанной с приемом варениклина. База данных ВОЗ о НПР содержит 14 сообще- ний такого рода.

- Reactions weekly 12 sep. 2009, №1269
- Therapie 64: 65–66, №1, Jan-Feb 2009 – France

#### **ВАРЕНИКЛИН (ЧАМПИКС): сообщение о суициде**

В журнале Reactions Weekly описан случай развития суицида при применении Чампикса (варениклин), препарата, используемого в на- стоящее время с целью облегчения отказа от курения.

Мужчина 39 лет был найден мертвым со вскрытыми венами в своем доме. Варениклин

был назначен в дозировке 1 таблетка (1 мг) 2 раза в день в течение нескольких месяцев. В анамнезе у пациента не было отмечено пси- хических заболеваний, депрессии или попы- ток суицида, не было выявлено предраспола- гающих причин или событий для суицида.

При лабораторном исследовании — кон- центрация варениклина в крови составляла 10 нг/мл.

Авторы этого наблюдения полагают, что ва- рениклин мог быть причиной возникновения этого грозного психического нарушения.

- Reactions Weekly, 2009, 1251, 33

#### **ИНСУЛИНОВЫЕ РУЧКИ: только для индивидуального применения**

**США.** FDA обращает внимание специали- стов и пациентов на недопустимость примене- ния инсулиновых ручек и картриджей «вто- рыми» лицами, так как это может привести к передаче вирусов гепатита, ВИЧ или других инфекций, которые могут распространяться гематогенным путем.

Инсулиновые ручки и картриджи предна- значены исключительно для индивидуаль- ного использования, даже если иглы меняются регулярно. Так как гематогенная инфекция может длительное время сохраняться в самой ручке, при ее использовании другим пациен- том возможно распространение инфекции.

- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm182500.htm>

#### **ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА: метгемоглобинемия**

**Новая Зеландия.** Установлено, что неко- торые лекарственные средства могут вызы- вать метгемоглобинемию (МГ). Клинически она проявляется головной болью, усталостью, цианозом, тахипноэ, диспноэ, тахикардией, нарушением сознания, инфарктом миокарда. В тяжелых случаях метгемоглобинемия может приводить к летальному исходу.

#### **Факторы риска в развитии МГ.**

- Местное или инъекционное введение мест- ных анестетиков, таких как бензокаин, ли-

докаин (лигнокаин), пилокарпин и тетракаин (аметокаин).

- Использование амилнитрита (или других нитратов или нитритов), хлорохина, сульфаниламидов, дапсона, примахина.
- Возраст (дети до 3 месяцев составляют высокую группу риска, т.к. они более чувствительны к оксидантному стрессу).
- Системные инфекции.
- Анемия.
- Наличие врожденной метгемоглибинемии или дефицита фермента глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы.

– www.medsafe.govt.nz

### **ЛИДОКАИН В КОМБИНАЦИИ С ХЛОРГЕКСИДИНОМ В ВИДЕ ГЕЛЯ: анафилаксия**

**Великобритания.** Лидокаин 2% в виде геля в сочетании с 0,05% раствором хлоргексидина широко используются при проведении урологического обследования, а также для симптоматического лечения уретритов, сопровождающихся болевыми симптомами.

В Великобритании с 1990 года зарегистрировано 19 сообщений о подозреваемых НПР в результате применения данного геля.

В 11 из 19 случаев у больных наблюдали анафилаксию, которая у некоторых из них носила жизнеугрожающий характер.

Агентство по контролю безопасности ЛС предупреждает медицинских работников о риске развития этого грозного осложнения при совместной терапии лидокаином и хлоргексидином в виде геля.

Больным, использующим анестетические препараты, рекомендуется обращать внимание на наличие в их составе хлоргексидина, и врачи должны их предупреждать о риске возникновения тяжелых аллергических реакций на такие препараты даже при их местном применении.

– WHO Drug information 2009, 23, 2,10

### **РЕТИНОЛ: дислипидемии**

**США.** После перорального приема ретинола, отпускаемого без рецепта (витамин А), у пациента 56 лет с гиперхолестеринемией раз-

вилась дислипидемия (гиперхолестеринемия не является показанием к лечению этим препаратом). Мужчина, получавший аторвастатин с 1999 начал принимать витаминные препараты с марта 2005, включая ретинол 8000 МЕ/день, а также ретинол в мультивитаминном комплексе в дозировке 3500 МЕ/день. Также в таблетке содержалось 25 000 МЕ бета каротина. На фоне такого лечения уровень липидов в сыворотке крови больного стал повышаться. В феврале 2006 года уровень общего холестерина составил 780 мг/дл, триглицеридов — 923 мг/дл, липопротеинов низкой плотности — 530 мг/дл в сравнении с 204, 265, 78 мг/дл соответственно перед началом приема витаминов.

Пациенту был назначен фенофибрат. Жена больного стала отмечать у него истончение края бровей и, заподозрив токсическое действие ретинола, посоветовала прекратить прием витаминов. Отказ от витаминных комплексов был ассоциирован со снижением уровня липидов крови. Фенофибрат был также отменен и с ноября 2007 года пациент переведен на розувастатин. Год спустя после прекращения использования витаминного комплекса липидный профиль вернулся к исходному уровню перед началом приема витаминных препаратов. Брови также восстановились спустя несколько месяцев.

#### **Комментарий автора.**

Данное сообщение является первым случаем развития дислипидемии, ассоциированной с приемом очень больших доз безрецептурных препаратов витамина А.

- Reactions weekly 22 aug 2009, №1266
- Journal of Clinical Lipidology 3: 205–207, №3, May–Jun 2009 USA

### **РИТУКСИМАБ: прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (МЛЭП)**

**Великобритания.** Ритуксимаб в комбинации с метотрексатом рекомендован для лечения ревматоидного артрита (активная форма) у взрослых при непереносимости или неадекватном ответе на другие режимы терапии, включающие один или более ингибиторов факторов некроза опухоли (ФНО — альфа). Кроме того, ритуксимаб используется для лечения неходжкинской лимфомы и хрониче-



ской лимфоцитарной лейкемии в комбинации с химиотерапией.

В сентябре 2009 года появилось сообщение о развитии мультифокальной лейкоэнцефалопатии (МЛЭП) с летальным исходом у пациента с ревматоидным артритом, который ранее не проходил курс лечения метотрексатом и ингибиторами ФНО. Это третий зарегистрированный случай развития мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентов, получающих ритуксимаб для лечения ревматоидного артрита. Кроме того, были зарегистрированы случаи развития МЛЭП у пациентов, принимающих ритуксимаб для лечения других аутоиммунных заболеваний.

Специалистам необходимо помнить, что ритуксимаб не является препаратом первой линии при лечении ревматоидного артрита.

– Drug Safety Update, volume 3, Issue 5, December 2009, 7

### **ФИНАСТЕРИД: возможность развития рака молочной железы у мужчин**

**Великобритания.** *Появились сообщения о развитии рака молочной железы у больных, проходивших курс лечения Финастеридом. Пациенты должны быть проинформированы о том, что при появлении припухлости, болезненности или выделений из молочной железы необходимо немедленно сообщить об этом своему лечащему врачу.*

Финастерид является специфическим ингибитором 5-альфа-редуктазы II типа — внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген — дигидротестостерон (ДГТ), в результате чего снижается его концентрация в плазме крови и ткани предстательной железы. Препарат в дозировке 5 мг используется для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы, так как ее увеличение зависит от превращения тестостерона в ДГТ. Также, Финастерид уменьшает концентрацию ДГТ в коже волосистой части головы, что позволяет использовать данный препарат для лечения андрогенной алопеции с целью уменьшения выпадения и стимулирования роста волос. В этих случаях препарат применяется в дозе 1 мг.

К ноябрю 2009 года в Великобритании было зарегистрировано 50 случаев развития рака молочной железы у мужчин, принимав-

ших Финастерид в дозе 50 мг, и в 3 случаях при приеме в дозе 1 мг.

Согласно статистическим данным 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.

Снижение уровня ДГТ под влиянием Финастерида приводит к повышению количества тестостерона и эстрадиола. Колебания концентраций гормонов могут стать причиной повышения риска развития рака молочной железы у мужчин, несмотря на то, что соотношение тестостерон/эстрадиол не изменяется.

Анализ всех данных о препарате свидетельствует о том, что нельзя исключать его влияния на развитие рака молочной железы.

Информация и рекомендации для специалистов, назначающим Финастерид:

- в ходе клинических и пострегистрационных испытаний появились сообщения о развитии рака молочной железы у пациентов, получающих Финастерид в дозе 1 мг и 5 мг.
- необходимо информировать пациентов о необходимости обращения к врачу в случае появления у них таких симптомов, как припухлость, болезненность или выделения из соска молочной железы.

В РФ препарат Финастерид зарегистрирован под следующими торговыми названиями: Пенестер, Финастерид, Финпрос, Проскар, Простерид, Финаст, Альфинал.

– Drug Safety Update, Volume 3, Issue 5, December 2009, 3

### **ФОСАМПРЕНАВИР (ЛЕКСИВА): потенциальный инфаркт миокарда**

Фармацевтическая компания ГлаксоСмит-Кляйн и регулирующие органы здравоохранения США и Канады информируют медицинскую общественность о возможности развития дислипидемии и инфаркта миокарда в результате применения фосампренавира.

Фосампренавир относится к классу ингибиторов протеаз и рекомендован для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в составе комбинированной

терапии с другими антиретровирусными средствами.

Для подтверждения взаимосвязи между приемом Фосампренавира и развитием инфаркта миокарда был проведен анализ французской базы данных о ВИЧ-инфицированных больных.

В результате было высказано предположение о том, что развитие подобных неблагоприятных побочных реакций связано со склонностью данной группы препаратов повышать уровень липидов в крови.

В связи с этими данными при лечении Фосампренавиром рекомендуется контролировать уровень холестерина и триглицеридов в крови до начала и периодически во время терапии.

Комбинированная антиретровирусная терапия может приводить к перераспределению жира в организме (липодистрофия) в сторону уменьшения жира в подкожной клетчатке на периферии и в области лица. Кроме того, воз-

можно появление гипертрофии грудных желез, а также скопления жира в дорсо-цервикальной области.

Однако необходимо помнить о том, что сам вирус иммунодефицита человека может оказывать влияние на липидный профиль и вызывать ишемическую болезнь сердца, что следует учитывать при оценке степени достоверности причинно-следственной связи «НПР-лекарство».

Фармацевтическая компания ГлаксоСмит-Кляйн планирует внести соответствующие предостережения в инструкцию по медицинскому применению Фосампренавира.

В РФ препарат Фосампренавир зарегистрирован под торговым наименованием Телзир.

- WHO Pharmaceuticals newsletter 2009, №5
- <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm192699.htm>
- <http://dictionary.reference.com/browse/nitritoid+reaction>

## ● БАДЫ И ИХ КОМПОНЕНТЫ

### ГИНКО БИЛОБА: взаимодействие с эфавиреном

**Нидерланды.** У ВИЧ инфицированного пациента 47 лет развилась вирусемия на фоне одновременного приема Эфавирена и Гинко билобы.

Данному пациенту проводилась терапия антивирусными препаратами в течение 10 лет. В последние 2 года он принимал Эфавирен (доза не установлена) в комбинации с Эмтрицитабином и Тенофовиром. В конце 2007 года проводили геномные исследования, которые показали развитие вирусемии, а также мутацию генов K103N и M184V обратной транскриптазы вируса.

Одновременно с противовирусными препаратами пациент принимал в течение нескольких месяцев Гинко билобу (доза и показания не установлены).

Несколько раз в течение 2 лет у больного измеряли концентрацию эфавирена в плазме (табл. 1), которая, как, оказалось, была снижена в течение длительного времени, что привело к вирусемии.

Пациент успешно был переведен на терапию альтернативным противовирусным препаратом.

Авторы данной статьи допускают, что терпеноиды, входящие в экстракт Гинко билобы, при совместном приеме с противовирусными

препаратами могут вызывать негативные фармакокинетические реакции, как и с любыми другими индукторами цитохрома 3A4.

#### Комментарий редакции.

Поиск по базам данных «Adisbase», «Medline» и «Embase» не выявил подобных случаев взаимодействия между Эфавиреном и Гинко билоба. В базе данных ВОЗ зарегистрировано 5 сообщений о неблагоприятных реакциях при взаимодействии Эфавирена и Гинко билоба, но случаев вирусемии не зарегистрировано.

- «Reaction Weekly» 29 авг. 2009, №1267
- AIDS 23: 1184–1185, 1 Jun 2009, №9 – Netherlands

### СРЕДСТВА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ МАССЫ ТЕЛА: серьезные НПР

**США.** FDA информирует медицинскую общественность и пациентов о новых данных, касающихся средств для увеличения массы тела и коррекции фигуры, которые часто применяются в качестве альтернативных анаболиков в спортивной медицине.

Хотя эти средства продаются как биологически активные добавки, в действительности они таковыми не являются. Это скорее новые

Таблица 1

#### Результаты измерений концентраций в плазме Эфавирена и РНК копий ВИЧ-1

Концентрация в плазме Эфавирена и РНК копий ВИЧ-1		
Дата	Концентрация эфавирена в плазме (мг/л)	РНК ВИЧ-1 (копии/мл)
18 декабря 2006	1.26	<50
14 февраля 2007	0.92	>50
12 декабря 2007	0.78	618
8 февраля 2008	0.48	1780

лекарственные препараты, которые не рассматриваются контрольно-разрешительными органами и не анализируются с точки зрения оценки безопасности и эффективности.

В FDA поступили сообщения о следующих серьезных НПР, связанных с применением этих средств, в составе которых присутствовали стероиды: поражения печени, инсульты, почечная недостаточность и легочная эмболия.

В связи с этими данными FDA рекомендует прекратить использование всех средств для коррекции массы тела, содержащих стероиды или стероидоподобные вещества.

Медицинским работникам при оценке состояния здоровья пациентов рекомендовано спрашивать их не применяют ли они какие-либо средства, приобретенные без рецептов, и БАДы.

– <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch>

### **АЛКАЛОИДЫ ПИРРОЛИЗИДИНА В СОСТАВЕ ТРАВЯНЫХ ЧАЕВ: *риск развития вено-окклюзивного поражения мезентериальных сосудов***

В литературе последних лет имеется довольно много сообщений, в которых приводится описание неблагоприятных побочных реакций и осложнений, связанных с применением различных трав, в том числе содержащих в своем составе алкалоиды пирролизидина (АП).

Данные вещества присутствуют более чем в 250 видах растений, в том числе широко известных и часто применяемых:

- Воловик лекарственный;
- Бурачник лекарственный;
- Белокопытник;
- Крестовик;
- Мать-и-мачеха;
- Окопник лекарственный;
- Посконник;
- Воробейник;
- Гелиотроп;
- Черно — корень лекарственный;
- Кипрей узколистный.

АП, как было достоверно установлено в исследованиях на животных и клиническом материале, обладают мутагенными и канцерогенными свойствами; оказывают токсическое воздействие на многие органы и системы, но

печень является основной мишенью их действия. Поражение печени проявляется характерным вено-окклюзивным синдромом с гепатомегалией, мегалоцитозом и угнетением клеточного митоза.

АП способны вызывать поражение сердечно-сосудистой системы, обусловленные пролиферацией эндотелиальных клеток, гипертрофией среднего слоя артериальных сосудов, легочной гипертензией, гипертрофией правого желудочка и образованием легочного сердца.

С применением трав, в составе которых имеются АП, может быть связано также поражение мезентериальных сосудов, о чем свидетельствует случай, описанный в журнале «Reactions weekly».

У пациента 54 лет после употребления травяного чая, содержащего АП, наблюдали развитие вено-окклюзивного воспалительного процесса в мезентериальных сосудах кишечника.

Мужчина обратился в больницу с жалобами на кровавый понос, вздутие и боли в левой части живота, не купируемые приемом антибактериальных средств, в течение 3 недель. На протяжении предшествовавших этому событию 2 месяцев пациент принимал травяной чай (количество не указано), который широко применялся в традиционной арабской медицине (показания к назначению не указаны). Во время проведения колоноскопии были выявлены участки воспаления с изъязвлениями в области нисходящей и прямой кишки. Во время проведения компьютерной томографии был выявлен сегментарный колит. Данные других исследований показали местное утолщение стенки кишечника без признаков гиперемии; нормальный приток артериальной крови; извитые, переполненные кровью, брыжеечные вены, свидетельствующие о нарушенном венозном дренаже и застойных явлениях в стенке толстого кишечника. При химическом исследовании образцов чая в его составе были обнаружены алкалоиды пирролизидина.

Мужчине была произведена левая гемиколонэктомия. Рецидивов заболевания спустя 6 месяцев не наблюдалось.

– Reactions weekly 2009, № 1254, p. 36

– Gut 58: 482 & 2009, № 4, p.544

– БЛФ 2000, №1, p. 86

## **БАД, СОДЕРЖАЩАЯ СИНЕФРИН: инфаркт миокарда у 24-летнего мужчины**

В настоящее время биологически активные добавки (БАД) находят все более широкое применение, особенно в развивающихся странах.

Особой популярностью пользуются БАДы для снижения веса или формирования атлетической фигуры.

Анализ литературных источников, а также клинических случаев, посвященных изучению безопасности этой продукции, выявил связь многих БАД, содержащих эфедрин, с развитием серьезных сердечно-сосудистых осложнений, которые стали причиной запрета на их применение в некоторых странах (США).

В США было зарегистрировано 92 хорошо документированных случая развития таких побочных эффектов БАД, как инфаркт миокарда, цереброваскулярные нарушения, судороги и летальные исходы, которые возникли у лиц в возрасте до 30 лет. Кроме того, были зафиксированы и другие серьезные побочные эффекты, включавшие нарушения сердечного ритма, психические симптомы, нарушения функции ЖКТ, тремор, бессоницу.

В ответ на такое решение FDA, принятое в 2004 году, появились новые БАДы, содержащие другие симпатомиметические субстанции, безопасность которых не изучалась. Многие из них содержали Синефрин — вещество по своей структуре сходное с действующим началом эфедры.

В журнале «Texas Heart Institute Journal» приводится описание одного случая, в котором представлены доказательства причинно-следственной связи приема БАД, содержащей Синефрин, с развитием инфаркта миокарда с подъемом ST-сегмента у 24-летнего мужчины.

Осложнение развилось через 4 часа после приема «Nutrex Lipo-6x» — «продукта», свободного от эфедрина.

Коронарная ангиография показала наличие выраженного диффузного тромбоза левой передней нисходящей коронарной артерии. У пациента не было выявлено факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, изменений в коагулограмме и приема запрещенных препаратов.

После проведения соответствующего лечения состояние больного нормализовалось.

По мнению авторов, возникшее у больного серьезное осложнение напрямую было связано с приемом биологически активной добавки «Nutrex Lipo-6x», в составе которой имелись различные симпатомиметические и стимулирующие вещества. Спазм коронарных сосудов авторы связывают с Синефрином, свойства и механизм действия которого сходны с эфедрином.

### **Комментарии ФЦ МБЛ.**

Биологически активные добавки (БАД) обычно содержат в своем составе витамины, минералы, травы, аминокислоты и диетические субстанции.

Продукция, основанная на травах, определяется как продукция, которая получается из растительного сырья и используется с целью улучшения здоровья человека.

Однако, на практике, оказывается, что она часто содержит и другие ингредиенты, например, вещества животного происхождения и минеральные компоненты.

Применяются такие БАДы в виде чаев, концентрированных экстрактов, пилюль, жидкостей.

К сожалению, с применением этих «диетических продуктов», могут возникать многочисленные проблемы в случае отсутствия у медицинских работников и населения нужных знаний в этой области.

Так, зачастую не учитывается тот факт, что побочные эффекты, вызываемые данными «продуктами», могут быть обусловлены определенными свойствами ее компонентов (например, содержать алкалоиды пирролизидина, обладающие мутагенными и канцерогенными свойствами, витамин А, обладающий тератогенными эффектами, вещества с минералокортикоидными эффектами и др.).

Осложнения могут быть следствием взаимодействия «продуктов» с лекарственными препаратами, присутствия различных загрязнителей, солей тяжелых металлов. Ситуация может осложняться еще и тем, что и врачи, и пациенты, не считая эту продукцию лекарствами, не связывают возникающие у больных проблемы с применением БАД, в связи с чем запаздывает или вообще отсутствует адекватная помощь больным.

Таблица 1

**Факторы риска в развитии НПР и токсических эффектов при использовании БАД  
и ЛС растительного происхождения**

<b>Факторы риска</b>	<b>Условия развития возможных осложнений</b>
<b>Нарушение условий использования</b>	Применение лекарственных средств с нарушением показаний
	Нарушение продолжительности применения (недели, месяцы)
	Применение с нарушением дозировки — употребление вещества в высоких дозах для достижения скорейшего результата
	Нарушение технологического процесса при производстве
	Лекарственные травы с ярко выраженными фармакологическими и токсическими свойствами
<b>Подмешивание лекарственных препаратов (НПВС, стероиды, антигистаминные средства, силденафил, сульфонилмочевина)</b>	Присутствие ЛС, приводящих к быстрому эффекту
<b>Лекарственное взаимодействие</b>	Одновременное применение с БАДами и травами нескольких ЛС, особенно с узкой широтой терапевтического действия (например, варфарин)
	Одновременное применение нескольких БАД или лекарственных трав
<b>Отравления тяжелыми металлами</b>	Применение средств традиционной китайской или мексиканской медицины или аюрведы в виде готовых лекарственных форм

В табл. 1 приводится перечень возможных проблем, связанных с применением этих веществ, отнесенных к пищевым добавкам.

В связи этими данными ФЦ МБЛС считает целесообразным разработать специальные рекомендации для медработников и пациентов по обеспечению безопасного применения БАД.

*Список литературы*

1. Texas Heart Institute Journal, 2009; 36 (6): 586-90
2. <http://www.fda.gov/Food/DietarySupplements/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/regulationsLaws/ucm079733.htm>
3. WHO: National policy on traditional medicine and regulation of herbal medicines. In, 2005

Технический редактор *Е. В. Матусовская*

Свидетельство о регистрации ПИ № ФС77-21648 от 22.08.2005  
Подписано в печать 16.03.2010. Печать офсетная. Усл. печ. л. 4  
Бумага офс. № 1. Тираж 3000 экз.

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

Сообщение:  первичное       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:  амбулаторное  стационарное

№ амбулаторной карты или истории болезни  
\_\_\_\_\_

Возраст: \_\_\_\_\_

Пол:  М  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<br>(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 ФЦ МБЛС Адрес: Москва, 127051, Петровский бульвар, д. 8. Тел. (495) 8 495 2346104 \* 3086, факс: 8 499 190 34 61, e-mail: ADR@regmed.ru