

Обзор сообщений по неблагоприятным побочным реакциям с июня 2009 г. по июнь 2010 г.

А. С. Колбин¹, Д. Ю. Белоусов²

¹ — Региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств по Санкт-Петербургу и Северо-западному округу, г. Санкт-Петербург

² — ООО «Центр фармакоэкономических исследований», г. Москва

Введение

Применение любого лекарственного препарата имеет целью вызвать развитие определённых реакций организма. Однако реакции эти могут быть не только терапевтическими, способствующими борьбе с болезнью, но и побочными — иногда нежелательными, но чаще всего — неблагоприятными [2].

Неблагоприятные побочные реакции (НПР) ухудшают качество жизни пациента, препятствуют проведению длительных курсов терапии. Последствия НПР часто требуют дополнительного лечения, что увеличивает время выздоровления и его стоимость. Таким образом, снижение побочного действия лекарственных средств (ЛС) является необходимым условием рациональной фармакотерапии [2].

Врач при назначении любого ЛС обязан учитывать весь возможный спектр результатов взаимодействия организма и препарата как чужеродного организму вещества. Он должен быть готов к появлению нежелательных явлений. Для этого необходимы не только исследования по выявлению подобных явлений, как на стадии создания препарата (доклинического и клинического исследования), так и при клиническом применении в пострегистрационном периоде, но и сбор сведений, и доступность к информации об НПР, что входит в сферу направлений фармакологического надзора (фармаконадзора) [2].

Фармаконадзор — это комплекс научных исследований и видов деятельности, связанные с обнаружением, оценкой, анализом и предотвращением побочных эффектов или любых других проблем, вызванных препаратом [26].

Далее мы представляем Вам наиболее важные и интересные сообщения по НПР, собранным за период 06.2009–06.2010 гг. Агентством по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов США (FDA) [12], Европейским Агентством по изучению лекарственных препаратов (ЕМЕА) [31], Агентством по регулированию лекарственных средств и изделий медицинского назначения Великобритании (MHRA) [21] и Федеральным центром мониторинга безопасности лекарственных средств РФ (ФЦ МБЛС) [22].

Ботулинический токсин типа А и В: риск распространения действия токсина, внесение предупреждения в инструкцию по применению

FDA по результатам обзора безопасности рекомендовало производителям препаратов ботулинического токсина (Ботокс, Миоблок) добавить в инструкцию по применению предупреждение, внесенное в рамку, о риске распространения действия токсина от места введения.

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

FDA рекомендовало производителям указанных ЛС разработать стратегию управления рисками (СУР) для данных препаратов, включающую предоставление полной информации о безопасности, и разъяснение о том, что препараты ботулинического токсина не должны чередоваться.

СУР будет включать также руководство для пациентов, которое информирует о рисках для пациентов,

членов их семей и лиц, осуществляющих за ними уход. Кроме того, FDA затребовало у производителей данные по безопасности применения указанных препаратов у взрослых и детей со склонностью к спазмам для оценки сигналов о серьёзных рисках, связанных с распространением действия токсина из зоны инъекций.

В пострегистрационном обзоре безопасности препаратов ботулинического токсина, представленном FDA, содержится следующая информация:

- НПП, 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, серьёзных НПП, потребовавших проведения искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ). Зарегистрированы случаи НПП со смертельным исходом;
- большинство НПП, наблюдаемых у взрослых, возникали при использовании ботулинического токсина при спастичности мышц (показание, не одобренное FDA), и церебральной дистонии. В некоторых случаях потребовалась госпитализация больных, установка желудочного зонда и осуществление ИВЛ. Случаи смертельных исходов у взрослых нельзя определённо связать с применением ботулинического токсина, т.к. они могли быть следствием течения имеющихся у больных заболеваний.

В базе данных ВОЗ имеется более 752 сообщения о НПП на ботулинический токсин типа А [30]:

- Число зарегистрированных НПП: 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 лёгких — 18;
 - угнетение дыхания — 4.

Побочные эффекты варениклина

ФЦ МБЛС обращает внимание на необходимость усиления контроля за применением препарата ва-

рениклин (Чампикс, фирма Пфайзер). В настоящее время появляется всё больше данных, свидетельствующих о связи этого препарата с психическими нарушениями.

Случаи таких НПП, которые проявляются изменениями в поведении, агитацией, депрессией, суицидальными мыслями или суицидами зарегистрированы в Великобритании, Канаде, Новой Зеландии, Австралии и других странах. Зарегистрированы и другие серьёзные НПП на фоне лечения препаратом.

В этой связи в ряде стран (Великобритания, Новая Зеландия, США) ведётся интенсивный мониторинг безопасности варениклина, который предусматривает не только выявление всех случаев НПП, разработку рекомендаций по его применению, но и предоставление соответствующей информации врачам, фармацевтам и пациентам, которая должна быть нацелена на их подготовку в обеспечении безопасной терапии.

В РФ Чампикс находится в статусе рецептурного препарата и может быть назначен только специалистом после тщательной оценки соотношения риск/польза для каждого конкретного больного.

Ниже перечислены НПП, которые выявлены при клинических исследованиях Чампикса или в пострегистрационном периоде. Частота НПП не зависела от возраста, пола или расы.

Возможные НПП

Очень часто развивающиеся НПП (у 1 и более больных из 10):

- головная боль, нарушения сна, ненормальные сновидения;
- тошнота.

Часто развивающиеся НПП (у 1 и более больных из 100):

- повышение аппетита, нарушения вкуса, сухость во рту;
- сонливость, усталость, головокружение;
- рвота, запоры, диарея, дискомфорт в желудке, нарушения пищеварения.

Редкие НПП — более 1 больного на 1000:

- имеются сообщения о сердечных приступах, галлюцинациях, депрессии, суицидальных мыслях и суицидах, реакциях гиперчувствительности (отёк лица и языка) у пациентов, пытающихся бросить курить с помощью Чампикса;
- панические состояния, затруднения в умственной деятельности, смена настроения,

агрессия, возбуждение, потеря ориентации, снижение либидо;

- нарушения сердечного ритма, увеличение артериального давления, увеличение скорости сердечных сокращений;
- потеря аппетита, жажда, увеличение массы тела;
- тремор, трудности в координации действий, в разговорной речи, утрата тактильной чувствительности, увеличение мышечного напряжения;
- нарушения зрения, конъюнктивит, сухость глаз, раздражение глаз, боль в глазах, скотома, изменение цвета склеры, расширение зрачков, миопия, повышенное слезотечение, расширение зрачков, повышенная чувствительность к свету;
- кровь в рвотных массах, раздражение желудка, жжение в области сердца, абдоминальные боли, нарушения стула, кровь в кале, язвы на слизистой рта, боли в области дёсен, обложенный язык;
- кожная сыпь, грибковые инфекции, покраснение кожи, мышечные подёргивания, акне, повышенная потливость;
- боли в области грудной клетки и рёбрах, скованность в суставах, мышечные спазмы;
- глюкоза в моче, повышенный объём мочи и частое мочеиспускание, острая почечная недостаточность, задержка мочи;
- увеличение срока менструации, вагинальные выделения, изменения в сексуальной сфере;
- инфекции органов грудной клетки, боли и воспаление синусов;
- лихорадка, ознобы, слабость, вирусные инфекции, укорочение дыхания, кашель, заложенность носа, выделения из носа.

Риск развития венозной тромбоэмболии, связанный с приёмом нейролептиков

МНРА оповестило специалистов в области здравоохранения о возможном повышенном риске развития венозной тромбоэмболии, связанном с применением нейролептиков. Согласно Drug Safety Update, анализ сообщений, полученных на территории Европы, а также результаты эпидемиологических исследований нейролептиков показали, что полностью исключить причинно-следственную связь между применением исследуемой группы препаратов и повышенным риском венозной тромбоэмболии нельзя [27].

МНРА сообщает, что в странах ЕС информация для врачей и пациентов, относительно безопасности всех препаратов — нейролептиков, будет обновлена в соответствии с новыми данными. Инструкции по применению клозапина, оланзапина и арипипразола, уже содержат предупреждения о риске развития тромбоэмболии.

Безопасность эрлотиниба

Препарат эрлотиниб (Тарцева, фирмы «Хоффманн-ля Рош Лтд») увеличивает риск развития перфораций ЖКТ в результате взаимодействия его с такими ЛС как:

- кортикостероиды;
- нестероидные противовоспалительные средства;
- химиотерапевтические препараты на основе таксанов;
- препараты, подавляющие рост сосудов опухоли (ингибиторы сосудистого фактора роста VEGF), которые становятся всё более популярными в клинической онкологии.

Также фирма «Хоффманн-ля Рош Лтд» распространила письмо-предостережение, адресованное медицинским работникам, о риске образования буллёзных и эксфолиативных заболеваний кожи, позволяющих предположить развитие синдрома Стивена-Джонсона, а также перфорации или изъязвления роговицы на фоне приёма Тарцевы.

Эрлотиниб применяется для лечения пациентов с местно-распространённым или метастатическим немелкоклеточным раком лёгкого, у которых предшествующая химиотерапия была не эффективной. Эрлотиниб в комбинации с гемцитабином показан для терапии пациентов с местно-распространённым, неоперабельным или метастатическим раком поджелудочной железы.

В базе данных ВОЗ, Vigibase, имеются сообщения о следующих НПР [28]:

- отслоение кожи — 28 сообщений;
- буллёзная сыпь — 19;
- интерстициальная язва — 17;
- изъязвления кожи — 8;
- эксфолиативный дерматит — 5;
- изъязвления роговицы, включая перфорацию — 4;
- дуоденальная перфорирующая язва — 2;
- перфорирующая язва желудка — 2;
- многоформная эритема — 1;
- синдром Стивенса-Джонсона — 1.

Риск развития истинной эритроцитарной аплазии при комбинированной терапии препаратом микофенолата мофетил и другими иммунодепрессантами

Фирма «Хоффманн-ля Рош Лтд» опубликовала информацию о риске развития истинной эритроцитарной аплазии (ИЭА) при комбинированной терапии препаратом микофенолата мофетил (СеллСепт) и ЛС, включающими другие иммунодепрессанты (алемтузумаб, такролимус, азатиоприн).

Данная информация была рассмотрена и подтверждена ЕМЕА [21].

СеллСепт является иммунодепрессантом, применяемым в комбинации с циклоспорином и кортикостероидами для профилактики отторжения трансплантата у взрослых пациентов, перенёвших операцию пересадки почки, сердца или печени, а также у детей и подростков (2–18 лет) после трансплантации почки.

В настоящее время имеется 41 сообщение о развитии ИЭА, связанной с приёмом СеллСепта одновременно с другими ЛС, которые могли способствовать развитию ИЭА (алемтузумаб, такролимус, азатиоприн, ко-тримаксозол). В 16 случаях снижение дозы (4 случая) или отмена (12 случаев) препарата привели к улучшению состояния.

При развитии у пациентов ИЭА специалистам следует рассматривать вопрос о необходимости снижении дозы или отмены препарата.

ИЭА представляет собой разновидность анемии, при которой отмечается селективное снижение предшественников эритроцитов в костном мозге. Критериями постановки диагноза являются:

- содержание эритробластов менее 5%;
- удовлетворительный уровень насыщенности костного мозга клетками и уровень ретикулоцитов периферической крови составляет менее 10000 мм³.

Изменений в других компонентах крови, таких как тромбоциты и лейкоциты, не отмечается.

ИЭА может наблюдаться при следующих заболеваниях: синдром Даймонда-Блэкфана (врождённая ИЭА), тимомы, хроническая лимфоцитарная лейкемия, вирусные инфекции (парвовирус В19, вирус Эпштейн-Барра, вирусные гепатиты, человеческий Т-лимфотропный вирус, инфекционный паротит), системная красная волчанка, аутоиммунные заболевания, пересадка костного мозга или стволовых клеток.

К препаратам, которые также могут вызывать развитие ИЭА относятся: противоэпилептические средства (фенитоин, карбамазепин, вальпроат натрия), азатиоприн, хлорамфеникол, сульфанилами-

ды, изониазид, прокаинамид, рекомбинантный человеческий эритропоэтин.

Есть информация о лекарственном взаимодействии СеллСепта с ципрофлоксацином и амоксициллином+клавулановой кислотой, следствием чего явилось снижение средней сывороточной концентрации микофеноловой кислоты приблизительно в 50% случаев.

Концентрация микофеноловой кислоты в сыровотке больных нормализовалась в течение 3-х дней после отмены сопутствующего препарата.

Высказывается предположение о том, что в основе развития данного лекарственного взаимодействия лежит изменение кишечной флоры под влиянием антибиотиков, что приводило к нарушению кишечнопечёночной рециркуляции микофеноловой кислоты.

Об отзыве с фармацевтического рынка стран ЕС гемифлоксацина

23 июня 2009 г. компания Menarini International Operations Luxembourg S. A. уведомила ЕМЕА о своём решении отозвать регистрационное удостоверение на антибактериальный препарат гемифлоксацин (Фактив), таблетки 320 мг. Заявка на получение регистрационного удостоверения на Фактив была подана в ЕМЕА 26 марта 2008 года. До отзыва препарата с рынка он находился под наблюдением Комитета по Применению Медицинских Препаратов у Человека (СНМР) ЕМЕА [24, 31].

Отзыв лицензии был основан на мнении СНМР о недостаточности данных для заключения о положительном соотношении польза/риск в отношении препарата Фактив.

Фактив был зарегистрирован и разрешён к медицинскому применению для терапии инфекционных заболеваний по следующим показаниям: внебольничная пневмония, в том числе вызванная полирезистентными штаммами, обострение хронического бронхита, острый синусит.

О дополнениях в инструкции по применению препарата этравири

В пострегистрационный период появились сообщения о развитии у больных на фоне приёма препарата этравири (Интеленс, фирмы Janssen Pharmaceutica N.V., Бельгия) тяжёлых аллергических реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, мультиформная эритема, а также реакция гиперчувствительности в виде сыпи, реже — нарушений функции печени. При

появлении вышеперечисленных симптомов рекомендуется немедленно прекратить приём препарата.

Этравирин является ненуклеозидным ингибитором обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека — ВИЧ-1. Применяется для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека ВИЧ-1, у взрослых пациентов, которые получали антиретровирусные препараты, включая больных с резистентностью к ненуклеозидным ингибиторам обратной транскриптазы в составе комбинированной терапии.

Новая информация, касающаяся безопасности препарата метронидазол

Справка о дополнениях, внесённых FDA в инструкции по применению препарата метронидазол (Флагил), раствора для внутривенного введения [16].

В раздел «Предостережения» внесена следующая информация:

- при введении метронидазола возможно развитие асептического менингита. Появление симптомов асептического менингита происходит в течение нескольких часов после введения препарата, и полностью разрешаются при прекращении его введения.
- В раздел «Побочные реакции» внесена следующая информация:
- асептический менингит, нейропатия зрительного нерва, дизартрия;
- синдром Стивенса-Джонсона, сухость слизистых ротовой полости, вульвы и вагины.

Безопасность препарата цефепим

Справка о дополнениях, внесённых FDA в инструкции по применению цефепима (Максипима), порошка для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения [17].

В раздел «Предостережения» внесена следующая информация относительно неврологических расстройств при приёме препарата:

- необходимо доводить до сведения пациентов, что при приёме препарата Максипим могут развиваться побочные эффекты со стороны нервной системы, включая признаки энцефалопатии (расстройство сознания, спутанность сознания, галлюцинации, ступор, кома), миоклонус, припадки;
- при появлении вышеуказанных симптомов необходимо изменить дозировку препарата или прекратить его приём.

Важные сведения о безопасности снотворных средств и риске развития поведенческих отклонений, обусловленных не полным пробуждением

Министерство здравоохранения Канады (Health Canada) приняло решение о внесении изменений в информацию о препаратах, используемых для кратковременной терапии бессонницы [9].

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 ЛС данной группы возможно развитие сомнамбулических реакций в виде снохождения, разговоров, приготовления и потребления пищи, а также вождения автотранспорта во сне. Как правило, впоследствии пациенты не помнят эти эпизоды.

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 данных осложнений, вследствие применения снотворных средств. Пациентам необходимо сообщать обо всех подозреваемых НПР своему лечащему врачу. В случае развития такого рода поведенческих отклонений, обусловленных не полным пробуждением, следует рассматривать возможность отмены препарата.

Отмена препарата должна проводиться только после консультации специалиста, так как резкое прекращение приёма 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 не полным пробуждением, относятся флуразепам, нитразепам, темазепам, триазолам, зопиклон, золпидем и залеплон.

В России данные препараты зарегистрированы под следующими торговыми наименованиями:

- нитразепам — нитразепам;
- зопиклон — Торсон, Сомнол, Имован, Релаксон, Слипвэлл;
- золпидем — Зонадин, Зольсана, Гипноген, Нитрест, Ивадал, Санвал, Сновител;
- залеплон — Анданте.

Фосампренавир — возможное развитие дислипидемии и инфаркта миокарда

Появились данные о том, что при использовании препарата фосампренавир (Телзир, ГлаксоСмит-Кляйн Трейдинг ЗАО, Россия) возможно развитие дислипидемии и инфаркта миокарда [13, 29].

Фосампренавир относится к классу ингибиторов протеаз и показан для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в составе комбинированной терапии с другими антиретровирусными средствами.

Для подтверждения взаимосвязи между приёмом фосампренавира и развитием инфаркта миокарда был проведён анализ французской базы данных ВИЧ-инфицированных больных, который показал, что эта связь существует. Вероятно, что развитие подобных НПР связано со склонностью данной группы препаратов повышать уровень липидов в крови, поэтому, при лечении фосампренавиром рекомендуется постоянно контролировать уровень холестерина и триглицеридов в крови и состояние больных.

Комбинированная антиретровирусная терапия может приводить к перераспределению жира в организме (липодистрофия): уменьшению жира в подкожной клетчатке на периферии и в области лица, увеличению жира в области живота и на внутренних органах, гипертрофию грудных желёз, а также скоплению жира в дорсо-цервикальной области.

При решении вопроса о степени достоверности причинно-следственной связи фосампренавира и инфаркта миокарда, липидных нарушений необходимо помнить и о том, что сам вирус иммунодефицита человека может вызывать подобные изменения и осложнения.

Развитие рака молочной железы у мужчин, проходивших курс лечения финастеридом

Медицинское агентство Великобритании сообщило информацию о вероятности развития рака молочной железы (РМЖ) у мужчин, проходивших курс лечения финастеридом [5].

Финастерид является противоопухолевым гормональным препаратом, конкурентным и специфическим ингибитором 5- α -редуктазы II типа — внутриклеточного фермента, который превращает тестостерон в более активный андроген — дигидротестостерон.

Финастерид в дозе 5 мг показан для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы с целью уменьшения размеров простаты, увеличения максимальной скорости оттока мочи, и снижения риска возникновения острой задержки мочи, требующей катетеризации или хирургического вмешательства, включая трансуретральную резекцию предстательной железы и простатэктомии.

Кроме того, финастерид используется в дозе 1 мг для лечения андрогенной алопеции с целью уменьшения выпадения и стимулирования роста волос.

К ноябрю 2009 года в Великобритании было зарегистрировано 50 случаев развития РМЖ у мужчин, принимавших препарат финастерид в дозе 5 мг, и 3 случая, когда доза препарата составляла 1 мг. В общей популяции частота появления РМЖ составляет:

- у мужчин, не принимающих финастерид, 3–8 на 100000 в год;
- у тех пациентов, которые проходят курс лечения финастеридом, — 7–8 на 100000 в год.

Анализ всех данных, касающихся развития этого грозного осложнения, показывает, что нельзя исключать риск развития РМЖ вследствие применения финастерида.

Информация и рекомендации для специалистов:

- в ходе клинических и пострегистрационных испытаний появились сообщения о развитии РМЖ у пациентов, леченных финастеридом в дозе 1 мг и 5 мг;
- необходимо, чтобы пациент немедленно сообщил своему лечащему врачу о появлении таких симптомов, как припухлость, болезненность или выделения из соска молочной железы.

В РФ препарат финастерид зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями:

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

Безопасность препарата диданозин

FDA 29 января 2010 г. объявило о том, что диданозин (Видекс, Bristol-Myers Squibb Company, США) может вызывать такое тяжёлое осложнение как нецирротическая портальная гипертензия (НЦПГ) [14]. Диданозин, нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы (НИОТ), является одним из самых старых антиретровирусных препаратов. Он был разрешён к применению в США в 1991 г. и был вторым препаратом, одобренным FDA для лечения ВИЧ-инфекции. Предупреждение о риске развития НЦПГ при приёме диданозина внесено в листок-вкладыш, наряду с предшествующими предупреждениями о рисках развития молочного ацидоза и гепатомегалии со стеатозом. Решение о внесении такого предупреждения было принято на основании сообщений, полученных FDA через Систему Учёта Неблагоприятных Событий, а также на основании результатов швейцарского исследования «случай-контроль» [23]. В FDA получили 42 сообщения о развитии НЦПГ у ВИЧ-инфицированных больных, принимающих диданозин. Четверо больных умерли. Смерть в 2-х случаях наступила по причине кровотечения из варикозно-расширенных вен пищевода, в одном случае — по причине печёночной недостаточности и в 1 случае — при причине многоорганной недостаточности, сепсиса, молочного ацидоза и кровоизлияния в мозг. Выздоровление от НЦПГ наступило только у 3-х больных, которым была проведена трансплантация печени. Все больные с НЦПГ принимали диданозин длительно (от нескольких месяцев до нескольких лет), их возраст на момент постановки диагноза был от 10 до 66 лет. 26 больных были мужского пола, 14 — женского и для 2-х больных пол неизвестен. FDA рекомендует врачам обсуждать с больными возможность развития НЦПГ при приёме диданозина. При этом FDA отмечает, что у некоторых больных польза от приёма диданозина перевешивает риски развития побочных явлений, включая НЦПГ. FDA предлагает врачам тщательно мониторировать принимающих диданозин больных на предмет портальной гипертензии и варикозного расширения вен пищевода. Эзофагогастродуоденоскопия должна выполняться у всех пациентов с подозрением на наличие портальной гипертензии.

ЕМЕА рекомендует приостановить действие лицензии на продажу всех лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин

ЕМЕА завершило анализ безопасности лекарственных препаратов, содержащих сибутрамин.

СНМР пришёл к заключению, что риск при использовании данных препаратов превышает пользу и рекомендовал приостановить действие лицензии на их продажу на территории Европейского Союза [11].

В России лекарственный препарат сибутрамин зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями: Меридиа (Abbot, Германия), Голдлайн (Ranbaxy, Индия), Слимия (Torrent, Индия), Линдакса (Zentiva, Чехия) и другие. Данные препараты применяются для лечения ожирения у лиц с индексом массы тела (ИМТ) > 30 кг/м² и более, а также алиментарного ожирения с ИМТ > 27 кг/м² и более, осложнённым сахарным диабетом 2 типа или дислипотеинемией, в сочетании с диетой и физической нагрузкой.

Заключение СНМР основано на обзоре результатов исследования SCOUT (Sibutramine Cardiovascular Outcomes), в ходе которого было выявлено повышение риска развития у больных серьёзных, сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт или инфаркт миокарда, при приёме сибутрамина по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо.

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 в исследовании принимали участие, в том числе пациенты, у которых имелись противопоказания к использованию данного препарата (сердечно-сосудистые заболевания). Кроме того, у некоторых больных продолжительность терапии превышала рекомендуемую.

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 пришёл 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 приём препарата самостоятельно без предварительной консультации с лечащим врачом.

Безопасность препарата бортезомиб

FDA информирует специалистов о внесении новых предостережений в действующую инструкцию по медицинскому применению препарата бортезомиб (Велкейд, фирмы Janssen-Cilag International N. V., Бельгия) [15], которая будет содержать следующие сведения:

- у пациентов с печёночной недостаточностью должна быть проведена коррекция стартовой дозы препарата;
- метаболизм бортезомиба преимущественно осуществляется печёночными ферментами. У пациентов с нарушением функции печени (тяжёлая и средняя форма) происходит накопление препарата, что требует снижения его стартовой дозы и контроля развития токсических эффектов.

Препарат Велкейд предназначен для лечения множественной миеломы в составе комбинированной терапии, а так же мантийноклеточной лимфомы у пациентов, получавших ранее лекарственное средство первой линии терапии.

В РФ препарат бортезомиб зарегистрирован под следующими торговыми названиями:

- Велкейд (Janssen-Cilag International N. V., Бельгия),
- Бортезомиб (Фарм-Синтез ЗАО, Россия).

Симвастатин в высоких дозах повышает риск миодистрофии

19 марта 2010 г. в информационном бюллетене FDA сообщило, что согласно обзору результатов изучения безопасности препаратов пациенты, принимающие самую высокую из одобренных управлением дозировок симвастатина были подвержены высокому риску развития миопатии по сравнению с теми, кто принимал более низкие дозы препаратов, содержащих симвастатин или другие статины [10].

Результаты исследования SEARCH показали, что у 52 из 6031 пациентов, принимавших симвастатин в дозировке 80 мг, развивалась миодистрофия по сравнению с 1 из 6033 пациентов, принимающих 20 мг препарата. Кроме того, у 11 пациентов в группе получавших более высокую дозировку развивался рабдомиолиз, в то время как он не развивался

ни у одного пациента, принимавшего более низкие дозы препарата.

FDA отмечает, что развитие миопатии является известным побочным эффектом всех статинов. Работникам здравоохранения важно взвешивать вероятные риски и известную пользу применения симвастатина по сравнению с другими методами лечения по снижению уровня холестерина, прежде чем принять решение о назначении симвастатина, указывают в FDA.

Эксенатид может нести угрозу рака

9 апреля 2010 г. на веб-сайте FDA была опубликована рецензия экспертов данного регуляторного агентства относительно аналога глюкагоноподобного пептида, парентерально вводимого препарата эксенатид (Баета®, фирма «Eli Lilly&Co. Ltd.»), и препарата Bydureon® пролонгированного действия для введения 1 раз в неделю. Эксперты отмечают, что у врачей и пациентов может сложиться ложное ощущение безопасности в отношении потенциальных рисков развития рака при применении данных средств.

Curtis Rosebraugh, глава бюро оценки лекарственных средств II (Office of Drug Evaluation II) Центра по оценке и исследованиям лекарственных средств (Center for Drug Evaluation and Research) FDA, отметил, что внутривенное введение аналога глюкагоноподобного пептида пролонгированного действия эксенатида демонстрирует картину, подобную той, которая наблюдалась при исследованиях безопасности препарата лираглутид (Victoza®), фирмы Novo Nordisk A/S [10].

Эксенатид: острая почечная недостаточность

FDA информирует специалистов об изменениях, внесённых в инструкцию по применению лекарственного препарата эксенатид (Баета®) [1].

В инструкцию добавлена следующая информация:

- на фоне применения препарата Баета® возможно развитие острой почечной недостаточности. Противопоказанием к назначению препарата является серьёзное нарушение функции почек (клиренс креатинина <30 мл/мин) или терминальные стадии почечных заболеваний;
- врачам следует брать под особый контроль пациентов с нарушением функции почек (клиренс креатинина 30–50 мл/мин), которым увеличивают дозу Баеты® с 5 до 10 мкг;

- лечащим врачам следует внимательно следить за появлением признаков почечной дисфункции и рассматривать необходимость прекращения приёма Баеты® при появлении подозрения на её развитие.

Изменения в инструкции вызваны сообщениями о нарушении функции почек, вплоть до острой почечной недостаточности, в результате лечения препаратом. С апреля 2005 г. по октябрь 2008 г. 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.

Препарат рекомендован для лечения сахарного диабета типа 2 в качестве дополнительной терапии к метформину, производным сульфонилмочевины, тиазолиндиону, комбинации метформина и производных сульфонилмочевины или метформина и тиазолиндиона в случае отсутствия адекватного гликемического контроля. Баета® является мощным стимулятором инкретина (глюкагоноподобный пептид-1), усиливающего глюкозозависимую секрецию инсулина и оказывающего другие гипогликемические эффекты препарата (улучшение функции β-клеток, подавление неадекватно повышенной секреции глюкагона).

НПР, ассоциированные с применением ЛС относящихся к группе ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа

ФЦ МБЛС обращает внимание на высокий риск развития серьёзных (включая случаи летального исхода) НПР, ассоциированных с применением ЛС относящихся к группе ингибиторов фосфодиэстеразы 5 типа (ИФДЭ-5), таких как силденафил, тадалафил и варденафил [3, 4, 6–8, 19, 25].

В настоящее время ЛС, относящиеся к группе ИФДЭ-5 широко применяются в медицинской практике для лечения эректильной дисфункции у мужчин.

В 2008 г. в Нидерландах зарегистрировано 2 случая возникновения у больных 62 и 57 лет серьёзных НПР, потребовавших госпитализации после применения варденафила. После кратковременного неоднократного приёма препарата у пациентов появились жалобы, характерные для тромбоэмболии лёгочной артерии (ТЭЛА). В стационаре диагноз был подтверждён инструментальными методами исследования и назначено соответствующее лечение [19].

Случай развития ТЭЛА наблюдали *Chen et al.* [3] у пациента 54 лет в результате применения тадалафила (через 1 час после приёма препарата).

Клинически ТЭЛА может проявляться такими симптомами как диспноэ, боль в груди, кровохаркание, гипоксия, тахикардия. Зарегистрировано несколько случаев внезапной сердечной смерти.

Другими тромботическими осложнениями, ассоциированными с применением ЛС из данной группы, являются тромбоз глубоких вен конечностей и сетчатки, инфаркт миокарда, инсульт и транзиторные ишемические атаки.

Обращает на себя внимание случай развития тромбоза глубоких вен нижней конечности, тяжёлого тромбоза геморроидального сплетения и церебрального венозного синуса у мужчины 57 лет, принимавшего регулярно силденафил, дважды в неделю, более 12 недель.

Развитие серьёзных и жизнеугрожающих осложнений в результате применения препаратов этой группы возможно также вследствие их взаимодействия с другими препаратами, например, с α-адреноблокаторами, нитропруссидом натрия, нитратами и донаторами NO.

В базе данных Eudravigilance к 2009 г. зарегистрировано 5 сообщений о тромбоэмболических осложнениях, связанных с применением ИФДЭ-5. В двух случаях ТЭЛА привела к летальному исходу.

В базе данных ВОЗ имеются сообщения о развитии следующих НПР в связи с применением ИФДЭ-5:

НПР	Препараты		
	Силденафил	Тадалафил	Варденафил
ТЭЛА	16	1	3
Эмболические и тромботические осложнения различной локализации	93	14	1

О безопасности препарата оланзапин у подростков

К настоящему времени установлено, что с применением препарата оланзапин (Зипрекс®, фирма «Eli Lilly & Co. Ltd.») у подростков 13–17 лет с шизофренией или биполярными расстройствами связан более высокий, чем у взрослых, риск развития ожирения и гиперлипидемии [12].

Кроме того, препарат у данной возрастной категории пациентов может быть причиной более выра-

женного седативного эффекта, повышения уровня липопротеидов низкой плотности, триглицеридов, пролактина, и печёночных трансаминаз.

Врачам следует иметь также в виду, что лечение Зипрексом® должно проводиться в рамках комплексной программы, предусматривающей проведение психологических, социальных и обучающих мероприятий.

Препарат Зипрексом® не рекомендован для больных младше 13 лет.

О безопасности препарата летрозол

FDA рекомендовало внести следующие дополнения в инструкцию по применению летрозола [18, 22]:

- летрозол может приводить к снижению плотности костной ткани (ПКТ), в связи с чем, больным показан мониторинг ПКТ в процессе терапии препаратом. По некоторым данным, при двухлетней терапии летрозолом у больных наблюдается снижение плотности бедренной кости в среднем на 3,8 %, по сравнению с 2 % в группе больных, получавшей плацебо. Статистической разницы уменьшения костной плотности поясничных позвонков в группе, получавшей летрозол, и в группе, получавшей плацебо, не наблюдалось;
- больным, получающим летрозол, следует проводить определение уровня холестерина. К настоящему времени получены данные о том, что у больных, получавших летрозол, повышение общего холестерина встречалось в 1,5 раза чаще, чем у больных, получавших тамоксифен. 25 % пациентам, принимавших летрозол, потребовались препараты, понижающие уровень липидов (против 16 %, в группе тамоксифена).

В РФ препарат летрозол зарегистрирован под следующими торговыми наименованиями:

- Фемара (Novartis Pharma AG, Швейцария);
- Экстраз (Верофарм, Россия);
- Летрозол (Jiangsu Hengrui Medicine Co. Ltd, Китай);
- Летротера (Laboratory Tuteur S. A. C.I. F.I. A., Аргентина);
- Летроза (Anstar AG, Швейцария);
- Летрозол-Тева (Teva Pharmaceuticals Europe B. V., Нидерланды).

Применение антидепрессантов во время беременности повышает риск выкидыша

Женщины, принимающие антидепрессанты во время беременности, имеют 68 % риск выкидыша, сообщают канадские медики Университета Монреаля [20].

В Канаде и США антидепрессанты широко используются беременными женщинами — до 3,7 % женщин будут использовать их в какой-то момент в течение первого триместра. Специалисты решили провести масштабное исследование рисков антидепрессантов для плода, включив в обзор свыше 5 тыс. женщин, которые перенесли выкидыш или имели нормальные роды. Из числа женщин, у которых случился выкидыш, 5,5 % принимали антидепрессанты во время беременности.

Было доказано, что препараты класса селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИ-ОЗС/SSRI), особенно пароксетин, а также венлафаксин существенно повышали риск выкидыша. Чем выше были суточные дозы потребления препаратов, тем выше становился риск неудачного исхода беременности. Кроме того, сочетание различных антидепрессантов в два раза увеличивало риск выкидыша.

Литература

1. Безопасность лекарств и фармаконадзор. — 2010. — № 1. -С. 23–24.
2. Осложнения фармакотерапии. Неблагоприятные побочные реакции лекарственных средств. Том I//Д. В. Рейхарт, Ю. Б. Белоусов, Д. Ю. Белоусов, С. Б. Болевич, П. А. Воробьев, К. Г. Гуревич, Д. Е. Колода, М. В. Леонова, В. А. Мефодовский, Г. В. Раменская, Е. Р. Рубцова, М. Р. Сакаев — М.: Литтерра, 2007. — 256 с. — (Серия «Осложнения фармакотерапии»).
3. Chen H., Wang C., Chuang S., Wang C. Pulmonary embolism after tadalafil ingestion. Pharm World Sci 2008;30 (5):610–2.
4. Corbin J. D., Francis S. H., Webb D. J. Phosphodiesterase type 5 as a pharmacologic target in erectile dysfunction. Urology. 2002;60 (2 Suppl 2):4–11.
5. Drug Safety Update, Volume 3, Issue 5, December 2009, p.3.
6. European SmPC of sildenafil (Viagra®). (version date: 13–11–2008) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/>
7. European SmPC of tadalafil (Cialis®). (version date: 13–11–2008) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/>
8. European SmPC of vardenafil (Levitra®). (version date: 19–8–2008) <http://www.emea.europa.eu/humandocs/>
9. <http://labclinpharm.ru>
10. <http://www.apteka.ua>

11. <http://www.ema.europa.eu/pressoffice/presshome.htm>
12. <http://www.fda.gov>
13. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm192699.htm>
14. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm199343.htm>
15. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm198424.htm>
16. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm181980.htm>
17. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm186896.htm>
18. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm208703.htm>
19. <http://www.lareb.nl/>
20. <http://www.medvestnik.ru>
21. <http://www.mhra.gov.uk>
22. <http://www.regmed.ru/>
23. Kovari H. *et al.* Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 49: 626–35, 2009.
24. Press Release Doc. Ref. EMEA/382408/2009, London, 23.06.2009
25. Rufa A., Cerase A., Monti L., Dotti M. T., Giorgio A., Sicurelli F., Federico A. Recurrent venous thrombosis including cerebral venous sinus thrombosis in a patient taking sildenafil for erectile dysfunction. *J Neurol Sci* 2007;260 (1–2):293–5.
26. The importance of pharmacovigilance. WHO, 2002
27. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, № 4, p.1
28. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, № 4, p.2
29. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, № 5
30. WHO Pharmaceuticals Newsletter, 2009, № 3, p.1
31. www.emea.europa.eu
32. www.healtheconomics.ru