

Безопасность и эффективность лекарственных средств по результатам фармаконадзора в мире и Украине

Согласно международным требованиям и законодательной базе в Украине одной из главных задач фармаконадзора является информирование медицинской общественности и пациентов о выявленных побочных реакциях лекарств, об изменении в соотношении риск/польза при их медицинском применении, об изменениях и дополнениях в информации о препаратах, касающейся их безопасного применения. Осуществление контроля за безопасностью лекарственных средств при их медицинском применении – одно из основных направлений деятельности ГУ «Государственный фармакологический центр» МЗ Украины.

Предлагаем вниманию специалистов законодательных и контрольно-разрешительных органов, производителей лекарственных средств, владельцев торговых лицензий, сотрудников фармацевтических компаний, врачей, фармацевтов/провизоров и других специалистов, имеющих отношение к сфере обращения лекарственных средств, информацию о решениях регуляторных органов США, Канады, Великобритании, Новой Зеландии, касающихся безопасности применения некоторых ЛС.

Решения регуляторных органов

Цефтриаксон

Цефтриаксон – антибиотик цефалоспоринового ряда широкого спектра и длительного действия для парентерального применения. Он показан для лечения инфекций нижних дыхательных путей, мочевыводящих путей, бактериальной септицемии, инфекций кожи и ее производных, инфекционных заболеваний костей и суставов, а также менингита, вызванного чувствительными микроорганизмами. Цефтриаксон также показан при неосложненной гонорее и для профилактического назначения пациентам, у которых планируется проведение хирургических вмешательств.

Канада. Организация «Здоровье Канады» опубликовала Памятку для стационаров относительно назначения цефтриаксона. Памятка включает новые рекомендации, основанные на результатах двух недавно проведенных *in vitro* исследований, которые продемонстрировали повышенный риск появления преципитата кальция в плазме новорожденных.

- **Противопоказания.** Цефтриаксон противопоказан новорожденным при необходимости проведения лечения кальцийсодержащими в/в растворами, в том числе парентерального питания через Y-образный коннектор, из-за риска появления преципитата кальция.

- **Предостережения.** У пациентов других возрастных групп (кроме новорожденных) цефтриаксон и кальцийсодержащие растворы могут вводиться последовательно, если инфузионные линии тщательно промываются между инфузиями совместимой жидкостью.

Растворители, содержащие кальций, такие как раствор Рингера или раствор Хартмана, не следует применять для разведения флаконов с цефтриаксоном или для дополнительного разбавления разведенного флакона для в/в введения из-за риска выпадения осадка.

Сообщения о взаимодействии между кальцийсодержащими средствами для перорального введения, а также о взаимодействии между цефтриаксоном для в/м введения и кальцийсодержащими средствами (для в/в или перорального введения) отсутствуют.

Великобритания. Агентство по регулированию лекарственных средств и продуктов для здравоохранения Великобритании (MHRA) придало особое значение тому, что цефтриаксон нельзя назначать одновременно с кальцийсодержащими растворами (отличными от растворов, предназначенных для полного парентерального питания) для в/в введения из-за риска преципитации кальция. Цефтриаксон противопоказан новорожденным до 28 дней, которые

нуждаются во внутривенной терапии с применением кальцийсодержащих растворов, включая растворы для полного парентерального питания, а также тем, у которых зафиксирована желтуха, гипоальбуминемия или ацидоз, поскольку при этих заболеваниях вероятно недостаточность связывания билирубина. Пациентам с 28-го дня инфузии кальция и цефтриаксона рекомендуется проводить последовательно при условии промывания инфузионной линии между введением растворов или с помощью разных инфузионных линий на разных участках.

На основе анализа имеющихся данных MHRA заключает, что новорожденные (до 28 дней), в частности родившиеся раньше срока или с недостаточностью связывания билирубина, могут подвергаться более высокому риску преципитации кальция, чем пациенты более старшего возраста. Риск преципитации кальция у взрослых низок, однако с целью предосторожности цефтриаксон и кальций нельзя вводить одновременно в/в путем. MHRA также предостерегает, что некоторые растворы для полного парентерального питания содержат уровни кальция, сходные с таковыми в солевых растворах, таких как раствор Рингера или Хартмана. Степень риска при их введении с цефтриаксоном сопоставима.

Advisories, Warnings and recalls, Health Canada, 15 October 2009. www.hc-sc.gc.ca
Drug safety Update, MHRA, Vol. 3, Issue 3, October 2009. www.mhra.gov.uk

В Украине на сегодня зарегистрированы 109 ЛС, действующим веществом которых является цефтриаксон. В инструкцию по медицинскому применению оригинального препарата цефтриаксона Роцефин внесена указанная выше информация относительно безопасности применения этого средства с препаратами кальция. В инструкции генерических ЛС эта информация вносится по мере их перерегистрации.

Клопидогрель

Клопидогрель – антитромботическое средство, механизм антиагрегантного эффекта которого заключается в том, что он препятствует стимулирующему действию АДФ на пуриновые рецепторы тромбоцитов. При этом тромбоциты и гликопротеиновые рецепторы не активируются, что препятствует взаимодействию последних с фибриногеном.

США. Управление по контролю за качеством лекарственных средств и пищевых продуктов (FDA) предостерегает врачей и пациентов о взаимодействии между антитромботическим средством клопидогрелем (Плавиксом) и ингибитором протонной помпы омепразолом (Прилосеком и Прилосеком ОТС). Новые данные показывают, что при одновременном использовании клопидогреля и омепразола эффективность клопидогреля снижается. Применение клопидогреля и омепразола в различное время не уменьшает это взаимодействие.

Safety Information, US FDA, 17 November, 2009. www.fda.gov

В Украине на сегодня зарегистрированы 39 ЛС, действующим веществом которых является клопидогрель. В инструкцию по медицинскому применению оригинального препарата клопидогреля (Плавикса) внесена вышеуказанная информация относительно особенности одновременного применения с омепразолом. В инструкции генерических ЛС эта информация вносится по мере их перерегистрации.

Противокашлевые препараты и лекарственные средства, использующиеся при простудных заболеваниях

Новая Зеландия. Регуляторный орган Новой Зеландии (Medsafe) объявил о том, что Экспертная группа по лекарственным средствам от кашля и простуды (CCRG) пришла к заключению, что риск при применении препаратов этой группы у детей младше 6 лет превышает пользу. Поэтому CCRG рекомендовала не применять у детей этого возраста

следующие лекарственные препараты: бромфенирамин, хлорфенамин, декстрометорфан, дифенгидрамин, доксиламин, гвайфенезин, ипекакуану, фенилэфрин, фолкодин, прометазин, псевдоэфедрин и триптолидин. CCRG считает, что для лечения простудных заболеваний у взрослых и детей старше 2 лет должны быть рекомендованы ЛС, содержащие бромгексин, и интраназальные деконгестанты (окси- и ксилометазолин).

Prescriber Update Vol. 30, No.4, November 2009. www.medsafe.govt.nz

Диклофенак натрия

Диклофенак натрия – нестероидный противовоспалительный препарат, обладающий противовоспалительным, анальгезирующим и жаропонижающим действием.

В США внесены изменения в инструкцию по медицинскому применению всех лекарственных средств, содержащих диклофенак натрия, а именно: внесение новых предостережений о потенциальном развитии побочных реакций со стороны печени (гепатотоксичности).

В Украине на сегодня зарегистрированы 130 ЛС, действующим веществом которых является диклофенак. В инструкцию по медицинскому применению оригинального препарата диклофенака (Вольтарена) внесена указанная выше информация о его гепатотоксичности. В инструкции генерических ЛС эта информация вносится по мере их перерегистрации.

Этравирин

Этравирин – противовирусное средство. Используется для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека – ВИЧ-1, у взрослых пациентов, которые получали антиретровирусные (АРВ) препараты, в составе комбинированной терапии с ингибитором протеазы и другими АРВ-препаратами.

Канада. Врачи были проинформированы о риске развития тяжелых кожных реакций и реакций гиперчувствительности у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую этравирин (Интеленс). К тяжелым кожным реакциям относили синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и многоформную экссудативную эритему. Среди реакций гиперчувствительности сообщалось о сыпи, конституциональных нарушениях и дисфункции органов (редко), включая печеночную недостаточность. В рекомендациях подчеркивается важность немедленного прекращения приема этравирин (Интеленс) в случаях развития признаков или симптомов тяжелых кожных реакций или реакций гиперчувствительности, включая тяжелую форму сыпи и сыпь, сопровождающуюся лихорадкой, общим недомоганием, усталостью, язвенными поражениями в ротовой полости, конъюнктивитом, отеком лица, гепатитом, эозинофилией. Рекомендуется осуществлять мониторинг клинического статуса, определять уровень трансаминаз печени, а также начинать соответствующее лечение.

Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada 15 October 2009. www.hc-sc.gc.ca

В Украине на сегодня зарегистрировано одно ЛС (Интеленс), действующим веществом которого является этравирин. В инструкцию по медицинскому применению Интеленса внесена информация о риске развития тяжелых кожных реакций и реакций гиперчувствительности у пациентов, получающих комбинированную терапию, включающую этравирин.

Эксенатид

Эксенатид является гипогликемическим препаратом. FDA (США) уведомило специалистов об изменениях в инструкции по применению эксенатида (Баеты), а именно о внесении информации о нарушении функции почек, включая острую почечную недостаточность, у больных сахарным диабетом 2 типа и у лиц с почечной недостаточностью умеренной степени (клиренс креатинина 30-50 мл/мин).

Safety Information, US FDA 2 November 2009. www.fda.gov

В Украине на сегодня зарегистрирован один препарат (Баета), действующим веществом которого является эксенатид.

Анестетики для местного применения

FDA сообщило о 35 случаях развития хондролита (некроза и деструкции хряща) у пациентов, у которых осуществляли непрерывное внутрисуставное введение местных анестетиков (бупивакаина, хлорпрокаина, лидокаина, мепивакаина, прокаина, ропивакаина) при помощи эластомерного инфузионного устройства для контроля послеоперационной боли.

На сегодня не известно, какой именно фактор или сочетание факторов способствовало развитию хондролита в этих случаях. FDA заявляет, что однократные внутрисуставные инъекции местных анестетиков при ортопедических вмешательствах применялись в течение многих лет, и сообщения о развитии хондролита не поступали.

FDA подчеркивает, что в связи с этим рекомендуется не применять эластомерные инфузионные устройства для непрерывного внутрисуставного введения местных анестетиков после ортопедических вмешательств.

На основании сообщений о случаях развития хондролита FDA требует от производителей местных анестетиков и помповых систем, которые могут использоваться для введения местных анестетиков, внесения предостережений о риске.

[Safety Information, US FDA 13 November 2009. www.fda.gov](#)

Натализумаб

Натализумаб применяется для лечения рассеянного склероза с рецидивирующе-ремиттирующим течением у пациентов с высокой активностью заболевания, лечение которых β-интерфероном было неэффективным, или прогрессирующим течением заболевания.

Европейское агентство по лекарственным средствам (EMA) рекомендовало принять новые меры для минимизации риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), связанной с применением натализумаба (Тизабри), после проведенной Комитетом лекарственных средств для человека (CHMP) оценки пользы и риска применения препарата. В информацию о натализумабе (Тизабри) следует внести изменения и указать об увеличении риска развития ПМЛ через 2 года лечения.

[Press Release. Questions and answers, EMA, 21 January 2010. www.emea.europa.eu](#)

В Украине на сегодня зарегистрирован один препарат (Тизабри), действующим веществом которого является натализумаб. В инструкцию по медицинскому применению Тизабри внесена информация о риске развития МЛП и мерах по его минимизации.

Орципреналина сульфат

Орципреналина сульфат (Алупент, сироп) является неспецифическим β-агонистом; показан для лечения обратимой обструкции дыхательных путей и применяется в качестве поддерживающей терапии.

MHRA заявило о том, что орципреналина сульфат будет отозван с рынка на протяжении следующего года, поскольку недавно проведенная MHRA оценка продемонстрировала неблагоприятное соотношение польза/риск.

Анализ имеющихся литературных данных свидетельствует о том, что орципреналина сульфат значительно менее эффективен, чем сальбутамол, по степени и длительности бронходилатации, при этом данные клинических испытаний демонстрируют значительное повышение частоты побочных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, которые развиваются до наступления максимальной бронходилатации вследствие неселективного действия препарата.

[Drug safety Update, MHRA, Vol. 3. November 2009. www.mhra.gov.uk](#)

В Украине на сегодня зарегистрированы 2 ЛС, действующим веществом которых является орципреналина сульфат.

Озелтамивир

FDA (CJIA) выдало разрешение на применение озелтамивира (Тамифлю) при неотложных состояниях у детей младше 1 года.

Тамифлю (порошок для приготовления пероральной суспензии) разрешен для применения при лечении и профилактике гриппа у детей в возрасте старше 1 года. FDA уведомило врачей и фармацевтов об ограниченном количестве данных о безопасности и дозировании препарата при рассмотрении вопроса применения озелтамивира у тяжело больных детей младшего возраста с подтвержденным гриппом, вызванным вирусом гриппа А/Н1N1 Калифорния, и у тех, кто находился в контакте с подтвержденным случаем заболевания гриппом. Следует проводить тщательный мониторинг побочных реакций при применении озелтамивира (Тамифлю) у детей/младенцев. FDA также предостерегает, что не следует в плановом порядке использовать озелтамивир (Тамифлю)

для профилактики гриппа у младенцев младше 3 месяцев ввиду очень ограниченного количества фармакокинетических данных для определения дозировки, необходимой в этой возрастной группе. Профилактику гриппа озелтамивиром (Тамифлю) у младенцев младше 3 месяцев следует проводить в случае высокого риска развития тяжелого заболевания.

[Safety Information, US FDA 25 September 2009. www.fda.gov](#)

FDA сообщило о необходимости врачам указывать дозы препарата в мг, если дозатор, поставляемый с ЛС, имеет шкалу делений в мг. Фармацевты должны убедиться в том, что единицы измерения, указанные в рецепте, соответствуют таковым на дозаторе, поставляемом с препаратом. Если в рецепте указывается дозирование в мл, то дозатор в упаковке препарата следует заменить мерным устройством (например, шприцом), откалиброванным в мл.

[Safety Information, FDA 24 September 2009. www.fda.gov](#)

В Украине на сегодня зарегистрированы 15 ЛС, действующим веществом которых является озелтамивир. В инструкцию по медицинскому применению оригинального озелтамивира (Тамифлю) внесена вышеуказанная информация. Она также будет отображена в инструкциях к генерическим препаратам по мере их перерегистрации.

Прометазин

Прометазин является антигистаминным препаратом для системного применения.

Новая Зеландия. Регуляторный орган Medsafe рекомендовал выполнять инъекции прометазина только в тех случаях, когда польза значительно превышает риск у конкретного пациента. Medsafe предостерегает: инъекции прометазина оказывают сильное токсическое действие на стенку сосудов и окружающие ткани. Препарат применяется для устранения рвоты, аллергических реакций (включая анафилаксию); обладает седативным действием.

[Prescriber Update Vol. 30, № 4, November 2009. www.medsafe.govt.nz](#)

В Украине на сегодня зарегистрирован один препарат (Пипольфен), действующим веществом которого является прометазин.

Исследования

Применение транексамовой кислоты у больных травматологического профиля: результаты рандомизированного плацебо контролируемого исследования CRASH-2

Транексамовая кислота уменьшает риск развития кровотечений у пациентов, перенесших плановую операцию. В исследовании оценивалось влияние назначения коротких курсов транексамовой кислоты в раннем периоде на смертность, сосудистую окклюзию и потребность в переливании крови у больных травматологического профиля.

Методы

Рандомизированное контролируемое исследование проводилось в 274 больницах 40 стран. 20 211 взрослых больных травматологического профиля с обширным кровотечением (или с риском развития кровотечения) в пределах 8 ч после повреждения рандомизировали на группы приема транексамовой кислоты (вводимая доза 1 г более 10 мин, затем 1 г более 8 ч) и плацебо.

Результаты

10 096 пациентам была назначена транексамовая кислота, а 10 115 – плацебо, результаты 10 060 и 10 067 пациентов соответственно были проанализированы. Общая смертность была значительно ниже в группе пациентов, получавших транексамовую кислоту, по сравнению с группой плацебо: 1463 и 1613 человек (14,5 и 16%) соответственно (относительный риск (ОР) 0,91; 95% ДИ 0,85-0,97; p=0,0035). Количество пациентов группы приема транексамовой кислоты, умерших по причине кровотечения, было значительно ниже такового группы плацебо: 489 и 574 больных (4,9 и 5,7%) соответственно (ОР 0,85; 95% ДИ 0,76-0,96; p=0,0077).

Выводы

Результаты исследования свидетельствуют, что применение транексамовой кислоты способствовало снижению риска смерти у больных травматологического профиля с обширным кровотечением. На основании этих результатов можно заключить, что транексамовая кислота может применяться у этой группы больных.

[The Lancet, Early Online Publication, 15 июня 2010 doi:10.1016/S0140-6736\(10\)60835-5Cite or Link Using DOI](#)

Препарат против подагры может применяться в лечении заболеваний почек

По мнению испанских ученых, ЛС, используемое для лечения подагры, может оказывать положительное влияние у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) и уменьшать риск развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Исследователи из Мадрида изучили данные более 100 пациентов и обнаружили, что терапия аллопуринолом – ЛС, применявшимся в течение 40 лет для лечения подагры, – способствует уменьшению выраженности воспалительного процесса у пациентов с ХБП, замедляет прогрессирование болезни и снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений и потребность в госпитализации.

Результаты другого исследования, целью которого было обнаружение новых показаний к применению аллопуринола, показывают, что данный препарат может использоваться как доступная альтернатива дорогостоящим средствам для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Аллопуринол применяется прежде всего для лечения гиперурикемии – повышения уровня мочевой кислоты в крови. Эта патология может приводить к развитию подагры и, в конечном итоге, к почечной недостаточности. Высокий уровень мочевой кислоты может также увеличивать риск развития артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых заболеваний.

ХБП является распространенной патологией. Данное заболевание диагностировано у почти 26 миллионов американцев.

Группа ученых под руководством Мэриан Гоикочеа из госпиталя General Universitario Gregorio Marañon (Мадрид) провела исследование с участием 113 больных ХБП, которые получали аллопуринол в дополнение к базисной терапии либо принимали базисную терапию на протяжении более 2 лет. Авторы проанализировали частоту развития сердечно-сосудистых заболеваний и случаев госпитализации среди пациентов, включенных в исследование.

У больных, принимающих аллопуринол, было отмечено улучшение функции почек, а также значительное снижение уровней мочевой кислоты и маркера воспаления – С-реактивного белка.

Лечение аллопуринолом способствовало уменьшению риска сердечно-сосудистых заболеваний на 71% и снижению риска госпитализаций на 62% по сравнению с базисной терапией.

Исследователи сделали вывод, что, хотя аллопуринол оказывает положительное влияние при лечении пациентов с ХБП, необходимо проведение более масштабных проспективных исследований.

[По материалам Информационного агентства «Рейтер»](#)

β-Агонисты длительного действия (БАДД): новые требования к безопасности

В целях безопасности FDA требует применения стратегии управления рисками (REMS) и внесения изменений в информацию о ЛС на всю группу данных препаратов. REMS настаивает на внесении изменений в инструкцию по медицинскому применению, созданную специально для пациентов, и плана обучения врачей надлежащему использованию БАДДов. Эти изменения основаны на анализе исследований, проведенном FDA и продемонстрировавшем повышенный риск тяжелых обострений астмы, приводящих к госпитализации пациентов, а также к смерти некоторых больных, применявших БАДДы для лечения астмы.

Врачи должны принять во внимание следующие правила применения этих средств:

- монокомпонентные БАДДы следует назначать только в комбинации с противоастматическими средствами; они не должны применяться отдельно;

- БАДДы должны использоваться длительно только у пациентов, у которых не удается адекватно контролировать приступы заболевания при помощи противоастматических средств.

- БАДДы должны применяться в течение минимального периода времени, требуемого для контроля симптомов астмы; по возможности их прием следует прекратить после контроля над астмой. В дальнейшем состояние пациентов следует поддерживать при помощи противоастматических средств.

- Детям и подросткам, которым необходимо добавление БАДД к ингаляционному кортикостероиду, следует назначать комбинированное средство, содержащее как ингаляционный кортикостероид, так и БАДД.

FDA заключило, что польза БАДДов в улучшении симптомов астмы превышает потенциальный риск при условии, что они применяются в комплексе с противоастматическими средствами у пациентов, которые нуждаются в добавлении БАДДов.

[Drug Safety Communication.FDA. 2010 Questions and Answers: Long-Acting Beta Agonists.FDA. 2010 Press Release. 18 Feb. 2010](#)