

За сторінками журналу «WHO Pharmaceuticals Newsletter»

Кодеин

Ограничение использования кодеина в качестве анальгетика у детей и подростков до 18 лет

Великобритания. Медицинским агентством по лекарственным средствам и изделиям медицинского назначения Великобритании (MHRA) принято решение об ограничении использования кодеина в качестве анальгетика у детей и подростков до 18 лет. Основанием для принятия такого решения стал Европейский обзор по безопасности применения кодеина у детей, который был составлен в связи с зарегистрированными случаями редких, но опасных для жизни побочных реакций, в том числе смерти у детей, принимавших кодеин в качестве обезболивающего средства после тонзилэктомии, и/или аденоидэктомии. Известно, что кодеин превращается в печени в морфин при участии фермента CYP2D6, активность которого существенно отличается у различных индивидуумов. Это обуславливает индивидуальные отличия в выраженности как обезболивающего эффекта, так и развития непредсказуемых рисков развития побочных реакций. В связи с этим, MHRA рекомендует: Кодеин может использоваться для купирования острых болевых синдромов умеренной интенсивности у детей старше 12 лет и только в случаях, если не достигнуто адекватное обезболивание при использовании других анальгетиков (парацетамол или ибупрофен). Кодеин противопоказан: детям до 18 лет после тонзилэктомии, аденоидэктомии или обоих вмешательств из-за опасности развития обструктивного апноэ во сне; пациентам всех возрастных групп – сверхбыстрым метаболитам CYP2D6. Кодеин не рекомендуется для использования у детей с компрометированной дыхательной системой, нейромышечными расстройствами, тяжелыми нарушениями со стороны сердца, инфекциями верхних дыхательных путей и легких; политравмой или обширными хирургическими вмешательствами. При этих состояниях может возрастать токсичность морфина. У детей в возрасте от 12 до 18 лет максимальная суточная доза не должна превышать 240 мг, которая принимается в 4 приема с интервалом не менее 6 часов. Продолжительность применения не должна превышать 3 дня, и в случае отсутствия эффекта решение о продолжении приема кодеина принимает врач. Родителям и воспитателям описывают симптомы и признаки токсического действия морфина, а также предупреждают о необходимости прекратить прием препарата и немедленно информировать специалиста (врача) о развившихся у ребенка признаках и симптомах, которые включают: снижение сознания, сонливость, угнетение дыхания, точечные зрачки, отсутствие аппетита, запор, тошноту и рвоту. Кодеин не должны принимать кормящие матери из-за опасности его проникновения в организм ребенка с молоком матери.

Литература: WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2013. – № 4. – P. 4–5.

Диклофенак

Новые противопоказания и предосторожности (Общеввропейский обзор по безопасности для сердечно-сосудистой системы)

Великобритания. MHRA сообщает, что имеются данные, свидетельствующие о том, что риски для сердечно-сосудистой системы, связанные с применением диклофенака, подобны таким, которые наблюдаются при использовании селективных ингибиторов COX-2. В настоящее время прием Диклофенака противопоказан при ишемической болезни сердца, заболеваниях периферических сосудов, нарушениях мозгового кровообращения и застойной сердечной недостаточности (NYHA, II-IV). Специалистам здравоохранения предложено использовать у пациентов с этими состояниями альтернативное лечение. Вышеизложенное распространяется на лекарственные формы для системного применения (таблетки, капсулы, суппозитории, инъекции), но не касается форм для местного применения (гели или кремы), содержащих диклофенак. Также рекомендуется начинать лечение диклофенаком только после тщательного рассмотрения факторов, сопряженных со значительными рисками для сердечно-сосудистой системы (гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение). Повышение риска сердечных атак и приступов, связанных с применением неселективных НПВС, таких как диклофенак, связано с длительным применением в высоких дозах. Эти предосторожности были включены в инструкцию для медицинского применения и Британский Национальный формуляр. Комитет по оценке рисков Европейского агентства по лекарствам в последнее время рекомендовал обновить инструкцию по применению диклофенака на основании общеевропейского обзора по безопасности НПВС для сердечно-сосудистой системы. В обзоре приведены новые доказательства того, что риск развития артериального тромбоза при использовании диклофенака подобен таковому при примене-

нии селективных ингибиторов COX-2. В Объединенном королевстве диклофенак разрешен для безрецептурного отпуска в низких дозах (до 75 мг в день) для краткосрочного (3 дня) использования. При безрецептурном отпуске диклофенака фармацевты должны предпринять следующие шаги: задать вопросы, исключающие использование диклофенака пациентами с установленными сердечно-сосудистыми заболеваниями и пациентами с высокими факторами риска развития реакций со стороны сердечно-сосудистой системы; предупредить пациента о том, что до обращения к врачу диклофенак можно принимать не более 3 дней; посоветовать пациенту не использовать одновременно несколько НПВС.

Литература: WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2013. – № 4. – P. 5–6.

Кетоконазол

Риск развития фатальной токсичности для печени

Канада. Производители кетоконазола в содружестве с МЗ Канады пересмотрели Монографию продукта (PM) относительно риска потенциальной фатальной токсичности для печени. Кетоконазол ассоциируется с редкими случаями серьезной гепатотоксичности, включая печеночную недостаточность и смерть. Такой риск выявлен также у пациентов с отсутствием предшествующих заболеваний печени и других серьезных медицинских состояний. Гепатотоксичность и смерть были зарегистрированы при применении препарата в рекомендованных дозах и при продолжительности курса лечения, не превышающем 10 дней. В связи с этим был обновлен раздел Предосторожности PM следующими дополнительными инструкциями: таблетки кетоконазола предназначены для лечения серьезных или угрожающих жизни системных грибковых инфекций и не рекомендуются для применения при легкой и средней степени тяжести процесса; пероральный прием кетоконазола ассоциируется с токсическим поражением печени, включая случаи с фатальным исходом; у всех пациентов до начала лечения, на второй и четвертой неделе, а также ежемесячно после начала лечения должно быть проведено исследование функции печени. Лечение должно быть прекращено, если показатели повышены (более чем в 3 раза по сравнению с предельными значениями в норме), или если у пациентов развиваются клинические признаки или симптомы, свидетельствующие о поражении печени, такие как анорексия, тошнота, рвота, желтуха, усталость, боли в животе, темная моча или бледный стул. Врачам советуют учитывать риски фатальной токсичности кетоконазола при назначении противогрибковой терапии пациентам с известным риском проявления гепатотоксичности. Также рекомендуется проводить тщательный контроль пациентов, принимающих кетоконазол одновременно с другими потенциально гепатотоксическими препаратами, особенно при длительной терапии.

Литература: WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2013. – № 4. – P. 7.

Олмесартан медоксомил

Изменения в маркировке, включающие спру-подобную энтеропатию

США. FDA (USA) предупреждает, что олмесартан медоксомил (Benicar®, Benicar HCT®, Azor®, Tribenzor® и их генерические аналоги) могут вызывать проблемы со стороны кишечника, известные как спру-подобная энтеропатия. Симптомы спру-подобной энтеропатии включают тяжелую хроническую диарею со значительным снижением массы тела. FDA одобрила соответствующие изменения в маркировку этих лекарств. Спру-подобная энтеропатия не зарегистрирована для других блокаторов рецепторов ангиотензина II (ARB). Олмесартан медоксомил – блокатор рецепторов ангиотензина II, одобренный для лечения повышенного артериального давления как в виде монотерапии, так и в сочетании с другими антигипертензивными препаратами. Рекомендовано профессионалам в области здравоохранения объяснить пациентам, получающим препараты, содержащие олмесартан, о необходимости связаться с ними при развитии тяжелой хронической диареи со снижением массы тела даже в тех случаях, если симптомы разовьются через месяцы или годы после приема препарата. Пациенты, принимающие препараты, содержащие олмесартан, должны немедленно связаться с лечащим врачом, если у них развились симптомы тяжелой диареи, если диарея не проходит или наблюдается значительное снижение массы тела.

Литература: WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2013. – № 4. – P. 7.

Ретигабин

Рекомендации по ограничению использования в связи с риском пигментации сетчатки

Европа. CHMP рекомендует применять противозепилептический препарат ретигабин (Trobalт®) только пациентами, у которых другие противозепилептические средства оказались неэффективными или непереносимыми. Это ограничение использования препарата является результатом тщательной оценки случаев пигментации кожи, ногтей, губ и тканей глаз, включая сетчатку, у пациен-

тов, принимавших участие в длительных испытаниях. Ретигабин был авторизован как дополнительное лечение у взрослых с приступами парциальной эпилепсии. СНМР рекомендует пересмотреть назначения ретигабина у пациентов в пользу обычных (не urgentных) назначений. Должен быть переоценен баланс «польза-риск», и пациенты должны быть осведомлены о последней информации по безопасности. СНМР также рекомендует проведение комплексного исследования глаз до начала лечения (у новых пациентов) и, по крайней мере, каждые шесть месяцев в течение лечения. Если будут зарегистрированы пигментация сетчатки или видимые изменения, лечение данным препаратом может быть продолжено только после тщательной переоценки соотношения «польза-риск». В своей оценке СНМР принимает во внимание не только важность пигментации сетчатки, которая может привести к нарушениям зрения, но также и то, что неконтролируемая эпилепсия является серьезным состоянием, которое в отсутствие лечения угрожает жизни. СНМР пришел к заключению, что ретигабин остается ценной альтернативой у пациентов, у которых эпилепсия не может контролироваться другими противоэпилептическими препаратами.

Литература: WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2013. – № 4. – P. 8.

Варениклина тартрат и бупропиона гидрохлорид Пересмотр Монографии продукта как средства отказа от курения

Канада. Pfizer Canada Inc. Valeant Canada LP совместно с Министерством здравоохранения Канады информировали о пересмотре Монографии (М) продуктов для лечения никотиновой зависимости варениклина тартрата (Champix®) и бупропиона гидрохлорида (Zyban®). Варениклина тартрат является средством медикаментозного лечения никотиновой зависимости. Бупропиона гидрохлорид – средство, способствующее снижению желания курить. Кроме того, бупропиона гидрохлорид показан для использования вместе с заместительной никотиновой терапией. Следующие ключевые моменты отражены в М для класса препаратов для лечения никотиновой зависимости: перед принятием решения о назначении варениклина гидротартрата и бупропиона гидрохлорида следует уделить внимание вариантам проведения заместительной никотиновой терапии; во многих случаях перед назначением данных препаратов проводится никотиновая заместительная терапия. Этот пересмотр М базируется на продолжающемся постмаркетинговом надзоре и механизмах действия препаратов, не содержащих никотин. Пересмотр М свидетельствует о важности обсуждения с пациентами потенциальной пользы и рисков, связанных с использованием препаратов для лечения никотиновой зависимости.

Литература: WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2013. – № 4. – P. 8–9.

Продукты, содержащие золпидем Снижение рекомендуемых доз

USA. FDA (USA) одобрила изменения в маркировке, рекомендуемые новые дозы для препаратов, содержащих золпидем (Ambien®, Ambien CR®, Edluar® и Zolpimist™), которые часто прописываются в качестве снотворных средств. FDA одобрила режим применения препарата, согласно которому доза, принимаемая перед сном, должна быть снижена ввиду известного риска нарушений на следующее утро после приема препарата.

Литература: WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2013. – № 4. – P. 9.

Препараты, содержащие алмитрин Алмитрин для перорального применения отозван в Европейском Союзе

Европа. Координационная группа по централизованным и децентрализованным процедурам регулирования лекарственных средств для человека (CMDh), представляющая страны-члены ЕС, поддержала рекомендации Комитета по оценке рисков (PRAC) Европейского агентства по лекарствам (EMA) об отзыве разрешения на маркетинг препаратов для перорального применения, содержащих алмитрин, в Евросоюзе. Рекомендации PRAC были одобрены на основе консенсуса CMDh, и теперь они будут имплементированы непосредственно в тех странах-членах, где препараты были разрешены. Алмитрин – стимулятор областей мозга, ответственных за дыхательные рефлексы. В Европейском Союзе он разрешен во Франции, Польше и Португалии в качестве перорального средства для лечения хронической дыхательной недостаточности (неспособность легких должным образом поглощать кислород и выводить углекислый газ), что приводит к гипоксемии (снижение уровня кислорода в крови по сравнению с нормой). Это является проблемой для пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких (COPD), у которых дыхательные пути и альвеолы повреждены или заблокированы.

Обзор по безопасности алмитрина для перорального применения был инициирован Французским агентством по лекарствам, Национальным агентством по безопасности лекарств и товаров для здоровья (ANSM) в связи с беспокойством относительно побочных эффектов, а также мнения, что имеющиеся данные не обосновывают применение препарата при лечении

хронических обструктивных заболеваний легких. PRAC пришло к выводу, что существует четкая связь между пероральным приемом алмитрина и потенциально серьезной и длительной периферической нейропатией (повреждение нервов верхних и нижних конечностей), значительной потерей массы тела и дальнейшим развитием слабости у пациентов. PRAC отметило, что сообщения продолжают поступать даже при соблюдении дополнительных мер предосторожности при использовании препарата. Более того, алмитрин для перорального применения не включен в международные руководства по лечению COPD. CMDh согласовала с PRAC заключение о том, что польза от применения алмитрина не превосходит риски от его применения, и считает, что препарат должен быть отозван с рынка в странах Евросоюза. Медицинским работникам даны следующие советы: необходимо пересмотреть лечение пациентов, уже принимающих алмитрин, и назначить им соответствующее альтернативное лечение; фармацевты должны направлять пациентов за новым или повторным рецептом к лечащему врачу; врачам, прописывающим лекарство, и фармацевтам следует направить письмо с информацией об отзыве с рынка алмитрина для перорального применения.

Литература: WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2013. – № 4. – P. 4.

Препараты, содержащие ципротерон и этинилэстрадиол
Польза Diane 35 и ее генерических аналогов перевешивает риски
в основной группе пациентов

Европа. CMDh одобрила рекомендации PRAC EMEA, а именно, что польза от применения Diane 35 и ее генерических аналогов перевешивает риски при соблюдении ряда мер, направленных на минимизацию риска развития тромбозов. Эти препараты должны применяться исключительно для лечения умеренной или выраженной угревой сыпи, связанной с чувствительностью к андрогенам, или гирсутизма у женщин репродуктивного возраста. Кроме того, Diane 35 и ее генерические аналоги могут использоваться для лечения угревой сыпи только тогда, когда альтернативная терапия, например, местная терапия или лечение антибиотиками, не эффективна. Поскольку Diane 35 и ее генерические аналоги действуют как гормональные контрацептивы, женщины не должны принимать эти препараты в комбинации с другими гормональными контрацептивами. Совместное применение Diane 35 и ее генерических аналогов с другими гормональными контрацептивами подвергает женщину воздействию высоких доз эстрогенов и повышает риск тромбозов. Риск развития тромбозов, возникающий при применении данных препаратов, не высок и хорошо известен. Однако для минимизации этого риска в обновленную информацию о продукте необходимо включить дополнительные меры. Они включают предоставление обучающих материалов врачам и пациентам, в которых подчеркивается риск развития тромбозов, например, контрольный список с описанием признаков и симптомов для обсуждения с пациентом. Обзор по Diane 35 и ее генерическим аналогам был инициирован Французским агентством по лекарствам, ANSM, после принятия решения о приостановке маркетингового разрешения Diane 35 и ее генерических аналогов во Франции в течение 3 месяцев. Этот обзор подчеркнул серьезность случаев тромбозов, а также широкое использование этих препаратов в качестве контрацептивов, что не входит в утвержденные показания по применению этих препаратов. Несмотря на рекомендации PRAC, ANSM возобновил действие торговой лицензии этих препаратов во Франции. Как только Европейская Комиссия примет решение, все государства-члены ЕС, где Diane 35 и ее генерические аналоги были зарегистрированы, должны будут принять меры, направленные на снижение рисков, включая изменения в информации для врачей и пациентов.

Литература: WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2013. – № 4. – P. 5.

Внутривенные инфузии гидроксипроксиэтилкрахмала
Приостановка лицензий в Великобритании и новые предупреждения в США

Великобритания (1). Регуляторное Агентство по лекарственным средствам и продуктам для здравоохранения (MHRA) объявило, что лицензии на продукты, содержащие гидроксипроксиэтилкрахмал (HES), приостановлены. Продукты, содержащие HES, являются синтетическими коллоидными растворами, используемыми для увеличения объема плазмы при ряде клинических состояний. На рынке Великобритании есть следующие продукты, содержащие HES: Volulite®, Tetraspan®, Venofundin®, Voluven®. Европейский комитет по оценке рисков побочных реакций рассмотрел соотношение «Польза-риск» при использовании препаратов, содержащих HES, у пациентов различных групп. Комитет пришел к заключению, что существуют четкие указания на нанесенный вред при использовании данных препаратов для восполнения жидкости и на отсутствие доказательств большей пользы от их применения в сравнении с кристаллоидными растворами. Риски при применении продуктов, содержащих HES, превышают пользу во всех клинических ситуациях. Хотя формальные процедуры регуляторных органов ЕС не завершены, Комиссией по лекарственным препаратам для человека принято предварительное решение о приостановке действия торговых лицензий и использования препаратов на основе HES в Великобритании. Профсоюзом здравоохранения сообщается следующее: имеются явные свидетельства вреда от применения

HES вследствие усиления почечной дисфункции и смертности, и общие риски от использования превышают пользу; отсутствуют свидетельства, что инфузии раствора HES для восстановления объема плазмы дают дополнительную релевантную клиническую пользу в сравнении с кристаллоидами при некоторых показаниях; HES не должен использоваться для увеличения объема плазмы. Для альтернативного восстановления жидкости необходимо выбирать препараты согласно клиническим протоколам; отозвать все имеющиеся запасы HES.

USA (2). FDA пришла к выводу, что растворы гидроксипроксиэтилкрахмала (HES) не должны использоваться у тяжелобольных взрослых пациентов, в частности с сепсисом, и у других пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии. В дополнение, FDA провела мета-анализ исследований, проведенных у пациентов при операциях на открытом сердце с искусственным кровообращением и заключила, что в раздел Предупреждения и меры предосторожности вкладыша в упаковку необходимо включить дополнительные предупреждения об опасности чрезмерного кровотечения. Растворы HES используются при гиповолемии, когда желательно увеличить объем плазмы. Последние данные об использовании этих препаратов ассоциируются с повышением риска развития тяжелых побочных реакций у основной популяции пациентов. В США рекомендации для профессионалов включают следующее: не использовать растворы HES у тяжелобольных взрослых пациентов, включая таковых с сепсисом и тех, кто находится в отделениях интенсивной терапии; избегать использования у пациентов с ранее перенесенными заболеваниями почек; прекратить использование HES при первых признаках повреждения почек; проводить мониторинг почечной функции в последующие 90 дней после применения HES у всех пациентов; избегать использования HES при проведении операций на открытом сердце с искусственным кровообращением в связи с опасностью кровотечения; прекращать использование HES при первых признаках коагулопатий.

Литература: WHO Pharmaceuticals Newsletter. – 2013. – № 4. – P. 6–7.

Составители: доктор медицинских наук *Т. А. Бухтиарова*,
кандидат медицинских наук *Т. К. Ефимцева*