

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу ЛППН-БІОЛІК, ліофілізат для емульсії по 500 мг МНН «—»

VI. 2.1. Огляд епідеміології захворювання

Пульмонологія (синдром гострої та хронічної дихальної недостатності будь-якого генезу у дорослих і дітей, у т.ч. у новонароджених з розладами дихання, пов'язаними з перенесеною перинатальною гіпоксією та асфіксією при пологах)

Гостра дихальна недостатність (ГДН) – це синдром, що характеризується нездатністю дихальної системи підтримувати ефективний газообмін. ГДН розвивається протягом декількох годин або днів. Летальність при ГДН може досягати 40%. Найбільш частими причинами розвитку ГДН є: пневмонія, хронічна серцева недостатність (ХСН), гострий респіраторний дистрес-синдром, хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ). Хронічна дихальна недостатність (ХДН) розвивається протягом місяців або років, може розвиватися при неповному відновленні після ГДН.

В усьому світі збільшується кількість захворювань, які є причинами дихальної недостатності. Захворюваність позалікарняною пневмонією, яка досить часто викликає ГДН, в Європі коливається від 2 до 15 випадків на 1000 осіб на рік (у літніх хворих – 25-44 випадки на 1000 осіб на рік) Захворюваність гострим респіраторним дистрес-синдромом в різних регіонах становить від 1,5 до 13,5 випадків на 100 тис. осіб на рік. Летальність при респіраторному дистрес-синдромі дорослих за даними різних авторів коливається від 50 до 80%. Від ХОЗЛ страждає від 8 до 22% дорослих у віці 40 років і більше.

Однією з безпосередніх причин високого рівня перинатальної захворюваності, смертності та інвалідності дітей є гіпоксія та асфіксія новонароджених. Внутрішньоматкова гіпоксія та гіпоксія під час пологів в 38,45% випадків є причиною перинатальної смертності і в 59,04% – причиною мертвонароджуваності. За даними спостережень плід із внутрішньоутробною гіпоксією в 72,4% випадків помирає під час пологів або в ранньому неонатальному періоді. За даними досліджень зарубіжних спеціалістів, частота асфіксії перевищує 5% у структурі захворюваності новонароджених, а її тяжкі ускладнення, які призводять до інвалідності з дитинства, становлять понад 60%.

Кардіологія (гострий інфаркт міокарда і нестабільна стенокардія)

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) та нестабільна стенокардія виникають внаслідок розриву атеросклеротичної бляшки в коронарній артерії з подальшим утворенням тромбу і можливістю розвитку спазму коронарної артерії. Прогноз для хворих з ГІМ погіршується зі збільшенням віку: в групі осіб старше 65 років летальність протягом 1-го місяця після розвитку ІМ становить близько 20%, а протягом 1-го року – 35-40%.

Провідним фактором ризику серцево-судинних захворювань, в тому числі і інфаркту міокарду є підвищений артеріальний тиск (13% від загального числа смертей у світі), тютюнопаління (9%), підвищений рівень цукру в крові (6%), відсутність фізичної активності (6%), надмірна маса тіла/ожиріння (5%). Відмічено сезонну та погодну залежність загострення серцево-судинної захворюваності з виникненням ГІМ (зимово-весняний період), тютюнопаління та обтяжений сімейний анамнез також мають негативний вплив на прогноз для пацієнтів з наявним захворюванням, переважно за рахунок прогресування атеросклеротичного процесу.

Загальна летальність при інфаркті міокарда досягає 30-35%, основна маса хворих помирає протягом перших трьох діб, а близько 15-20% пацієнтів вмирає на догоспітальному етапі. Певне значення має вік хворих. Так, у молодих осіб атеросклероз вражає переважно великі артерії, а колатеральне кровопостачання (яке розвивається, як правило, у літніх хворих) у молодих пацієнтів відсутнє. Тому у чоловіків 25-35 років з інфарктом міокарда

відзначається висока летальність, яка досягає 80%. Причинами смерті найчастіше є: гостра серцево-судинна недостатність, кардіогенний шок, фібриляція шлуночків, асистолія.

Гастроентерологія (гострі і хронічні активні гепатити, хронічний некалькульозний холецистит, цироз печінки, неспецифічний виразковий коліт)

Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), останні 20 років в світі простежується чітка тенденція до зростання числа хронічних захворювань печінки різної етіології (алкогольної, вірусної, зумовленої метаболічними порушеннями, прийомом гепатотоксичних лікарських препаратів). Щорічно віруси гепатиту вражають мільйони людей в усьому світі, викликаючи гостру та хронічну хворобу печінки та смерть майже 1,4 мільйонів людей.

Дуже серйозною проблемою в світі є цироз печінки, ускладнення якого (печінкова енцефалопатія, асцит, перитоніт, рак печінки) є частою причиною смерті. Як свідчать результати першого проведеного ВООЗ дослідження причин смертності від захворювань печінки, показник смертності від цирозу і раку печінки збільшився на 50 млн. за останні два десятиліття.

Хронічний холецистит характеризується тривалим прогресуючим перебігом з періодичними загостреннями. Симптоматика захворювання обумовлена наявністю запального процесу в жовчному міхурі і порушенням надходження жовчі в дванадцятипалу кишку.

Досить часто порушення з боку гепатобіліарної системи супроводжують перебіг хронічних запальних захворювань кишечника (ХЗЗК) та є позакишковим проявом ХЗЗК. Порушення взаємодії печінки й кишечника призводить до взаємних функціональних та структурних змін у них самих і в організмі в цілому. Виразковий коліт є найпоширенішим типом запального захворювання кишечника. Він може розвинути у будь-якому віці, але пік захворюваності припадає на 15-25 років. Другий пік захворювання, але нижчий по чисельності, припадає на 55-65 років. Як правило, виразковий коліт – це захворювання з періодами загострення та ремісії, триває впродовж життя та пов'язане з ускладненням соціально-психологічного добробуту людини.

Акушерство (пізній гестоз, внутрішньочеревна гіпоксія плода)

Гестоз не є самостійним захворюванням, це клінічний прояв неможливості адаптаційних механізмів материнського організму адекватно забезпечити потреби плода. Пізній гестоз є одним з найважчих ускладнень другої половини вагітності, може тривати під час пологів і в післяпологовому періоді. Частота пізнього гестозу за даними вітчизняних авторів складає від 10 до 22% випадків.

В сучасних умовах відзначається скорочення кількості нормальних пологів до 15-20%. Невиношування вагітності зустрічається у 10-25% вагітних, приводячи в 5-10% до передчасних пологів. При цьому на частку недоношених дітей доводиться до 70-80% ранньої неонатальної смертності та до 60-70% всіх випадків дитячої летальності.

В умовах недостатнього постачання тканин киснем починається ланцюг біохімічних і фізіологічних порушень, що призводять не тільки до погіршення стану плода, а й до передчасного його народження. Провідною причиною втрати цього контингенту новонароджених залишаються дихальні розлади, зокрема респіраторний дистрес-синдром (РДС), який розвивається у 20-40% недоношених новонароджених, а у дітей з гестаційним віком менше 28 тижнів досягає 80%.

Нефрологія (гострий та хронічний пієлонефрит, гломерулонефрит, діабетична нефропатія, полікістоз, ниркова недостатність)

Інфекції сечової системи (ІСС) належать до найпоширеніших захворювань людини як в амбулаторній, так і в госпітальній практиці. Згідно даних Державної служби статистики України з 2001 року в країні щорічно реєструється більше 4 тис. на 100 тис. населення нових

випадків хвороб сечостатевої системи. Найбільш розповсюджені ці захворювання серед жінок, що зумовлено анатомо-фізіологічними особливостями їх сечовивідних шляхів. Від 50,0% до 70,0% жінок принаймні хоч раз переносять ІСС, а у 20-30% щорічно відмічаються 1-3 епізоди дизурії, зумовлені рецидивом захворювання.

Пієлонефрит (ПН) є частим захворюванням у всіх вікових групах. У дитячому віці його частота становить 7,3-27,5 випадків на 1000 дитячого населення, у дорослих – 0,82-1,46 на 1000 дорослого населення.

Частота виявлення діабетичної нефропатії (ДН) знаходиться в тісній залежності від тривалості цукрового діабету (ЦД). За даними клініки Steno в Копенгагені (Данія), виявлення ДН у хворих на ЦД I типу з тривалістю діабету до 10 років становить 5-6%, до 20 років – 25-30%, до 30 років – 35-40%.

В усьому світі ДН з формуванням хронічної ниркової недостатності розглядають як основну причину смерті хворих ЦД 1 типу. У хворих ЦД 2 типу ДН стоїть на другому місці серед причин смерті після серцево-судинних захворювань. В якості діагностично несприятливої клінічної ознаки діабетичної нефропатії розглядають нефротичний синдром, який ускладнює ДН в 10-15 % випадків.

Кістозні ураження нирок відносяться до аномалій структури ниркової тканини і діагностуються в 12-15% випадків серед усіх урологічних захворювань. Прогресуюче зростання кістозних порожнин з часом неминуче призводить до незворотних змін нирок. Полікістоз нирок дорослих – спадкове захворювання нирок, що характеризується наявністю множинних кіст в обох нирках. Частота в популяції становить приблизно 1:1000 населення, що відповідає виявленню близько 6000 нових випадків хвороби в рік. Полікістозна хвороба нирок дітей – спадкове захворювання новонароджених або дітей раннього віку, що характеризується розвитком множинних кіст та фіброзу в обох нирках. Це захворювання зустрічається рідко: 1:6000-1:40000 живих новонароджених. Специфічного лікування не існує.

Гломерулонефрити (ГН) – це група захворювань, що характеризуються запальними змінами переважно в клубочках нирок. Захворюваність на хронічний ГН серед дітей і підлітків до 18 років за даними МОЗ України (на 1000 хворих) становить 0,04 як в 2009 р., так і в 2012 р., що свідчить про відсутність тенденції до зниження.

Частота гострої ниркової недостатності (ГНН), яка в середньому становить 40 випадків щорічно на 1 млн. дорослого населення, збільшується з віком. У старечому віці ГНН спостерігається в 5 разів частіше, ніж у молодих осіб працездатного віку. Частота хронічної ниркової недостатності (ХНН) коливається у різних країнах у межах 100-600 випадків на 1 млн. дорослого населення і збільшується з віком. Найчастішими захворюваннями нирок, що призводять до розвитку ХНН, залишаються хронічний гломерулонефрит і хронічний пієлонефрит.

VI. 2.2. Резюме результатів лікування

Лікарський засіб (ЛЗ) **ЛПНН-БІОЛІК®** – препарат природного походження, що представляє собою ліофілізовану форму ліпосом з яєчного фосфатидилхоліну. **ЛПНН-БІОЛІК®** інгібує процеси перекисного окиснення ліпідів у крові і тканинах, підтримує активність антиоксидантних систем організму, чинить мембранопротекторний ефект, виконує функцію неспецифічного детоксиканта, підвищує неспецифічний імунітет. ЛЗ **ЛПНН-БІОЛІК®**, діючою речовиною якого є лецитин-стандарт, є ефективним лікарським засобом для застосування в пульмонології (при синдромі гострої та хронічної дихальної недостатності будь-якого генезу у дорослих і дітей, у т.ч. у новонароджених з розладами дихання, пов'язаними з перенесеною перинатальною гіпоксією та асфіксією при пологах), кардіології (при гострому інфаркті міокарда і нестабільній стенокардії), гастроентерології (при гострих і хронічних активних гепатитах, хронічному

некалькульозному холециститі, цирозі печінки, неспецифічному виразковому коліті), **акusherстві** (при пізньому гестозі, внутрішньочеревній гіпоксії плода), **нефрології** (при гострому та хронічному пієлонефриті, гломерулонефриті, діабетичній нефропатії, полікістозі, нирковій недостатності).

Клінічні дослідження ефективності та переносимості даного препарату були проведені:

– серед **127** хворих дітей з різною патологією органів дихання у віці 1,5-15 років (гостра та хронічна пневмонія, бронхіальна астма, муковісцидоз). Пацієнти основної групи отримували препарат ЛППН, групи порівняння - традиційну терапію. В основній групі відмічалось більш швидке зменшення вираженості симптомів інтоксикації, дихальної недостатності, позитивні фізикальні зміни в органах дихання, відмічено нормалізацію показників газового складу крові і кислотно-лужного стану. Ні в однієї дитини не було відзначено побічних реакцій і ускладнень на введення ЛППНу.

– серед **18** хворих з респіраторним дистрес-синдромом дуже важкого і вкрай важкого стану. Після застосування ЛППНу поряд з позитивною динамікою лабораторних показників відзначено динаміку клінічних даних: зникнення ціанозу шкіри і слизових, зменшення тахікардії. На 2-у добу курсу ЛППНу у всіх хворих поліпшувалось відходження мокроти внаслідок її розрідження, що сприяло санації легенів. Кількість мокротиння зменшувалася на 4-5 добу. Позитивна динаміка лабораторних і клінічних даних дозволила протягом 3-4 днів відмовитися від штучної вентиляції легень і перевести на самостійне дихання 7 пацієнтів.

– серед 104 хворих на різні захворювання легенів у віці 17-66 років (туберкульоз легень, абсцес легені, кістозна гіпоплазія легені з нагноєнням, бронхоектази, пухлини легень, хронічний обструктивний бронхіт, бульозна емфізема легенів). Після застосування ЛППНу (**90 хворих**) відмічено зростання показника життєвої ємності легень (ЖЄЛ) в середньому на 23,6%, форсованої ЖЄЛ в середньому на 22,7%, обсягу форсованого видиху за 1 хвилину в середньому на 29,6%. У жодного хворого, який одержував ЛППН, не були зареєстровані побічні реакції і ускладнення, які можна було б пов'язати із його застосуванням.

– серед 59 новонароджених, що мали прояви дихальної недостатності. У дітей основної групи (**34 дитини**), яким призначали інгаляції ЛППНу, в порівнянні з контрольною – в більш ранні терміни відзначалася ліквідація дихальної недостатності (в середньому на $3,8 \pm 0,2$ доби проти $4,7 \pm 0,2$ доби контрольної групи). Більш швидке поліпшення загального стану дозволяло раніше перевести дітей на грудне вигодовування ($4,6 \pm 0,3$ доби проти $5,9 \pm 0,4$ доби), що позитивно впливало на динаміку маси тіла новонароджених. Застосування ЛППНу у новонароджених в більшості випадків призводило до клінічного поліпшення вже протягом години після інгаляції, що виражалось в зменшенні задишки (оцінка за шкалою Сильверман змінювалася з $5,7 \pm 0,2$ до $5,1 \pm 0,2$), стійкий ефект спостерігався на 2-3 добу життя. В цілому в основній групі позитивний ефект від застосування ЛППНу відзначений у 26 з 34 новонароджених (76,47% випадків). При застосуванні ЛППНу у новонароджених не відзначено токсичних або побічних реакцій, не з'являлися зміни в результатах аналізу крові, які можна було би пов'язати із застосуванням препарату.

– серед 96 хворих з гострим інфарктом міокарду. При застосуванні ЛППНу в основній групі (**45 хворих**) позитивний результат відзначений більш ніж у 80 % хворих, в той час як в контрольних групах у значній кількості пацієнтів (від 30 до 50 %) традиційне лікування не дало позитивних результатів. Будь-яких побічних або негативних ефектів при введенні ЛППНу не спостерігалось. Після введення ЛППНу відзначено поліпшення клінічного перебігу захворювання, більш швидку нормалізацію активності сироваткової КФК (ферменту, активність якого підвищується при ураженні серцевого м'яза) і позитивні зміни на електрокардіограмі.

– серед **25 хворих** з хронічними захворюваннями печінки. Після закінчення курсу лікування у всіх хворих на хронічний гепатит значно зменшилися прояви астеновегетативного і больового синдромів, знизилася вираженість диспепсичних явищ, значне поліпшення біохімічних показників крові констатовано у 68% хворих, у решти

спостерігалася тенденція до їх нормалізації. Результат лікування ЛППНОм в 68% випадків оцінено як «добрий», в 32% - як «задовільний», «негативних» результатів лікування не було. Препарат добре переносився хворими як при прийомі всередину, так і при внутрішньовенному його введенні.

– серед 180 вагітних з пізнім гестозом. Комплексне лікування із застосуванням ЛППНу у **110 вагітних** знизило відсоток ускладнень під час пологів у порівнянні з традиційною терапією: частота аномалій пологової діяльності зменшилася в 2,5 рази, несвоєчасне відходження навколоплідних вод – в 1,5 рази, кровотечі в пологах і ранньому післяпологовому періоді спостерігалися в 1,2 рази рідше, в 1,4 рази зменшилася кількість оперативних втручань в пологах. Включення ЛППНу в комплексну терапію гестозу позитивно вплинуло і на стан плода, що підтвердилось даними кардіотокограми. Лікування з позитивним ефектом в групі із застосуванням ЛППНу склало 92,5%, відсутності ефекту після лікування – не було. У групі порівняння – позитивний ефект зареєстрований в 78%, а 6,3% пацієнтів традиційна терапія виявилась неефективною.

– серед 70 вагітних з пізнім гестозом. Лікування з позитивним ефектом в групі ЛППНу (**50 вагітних**) склало 88%, в групі традиційного лікування – 76%, відсутності ефективності лікування в групі ЛППНу не було, в той час як у 2-й групі – 10%.

Виходячи з результатів зазначених досліджень, разом з результатами досліджень, проведених із застосуванням ЛЗ ЛППН-БІОЛІК[®], доступних з наукової літератури, можна зробити висновок, що ЛЗ ЛППН-БІОЛІК[®] є ефективним та безпечним лікарським засобом при застосуванні за затвердженими показаннями.

VI. 2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Немає невідомих даних щодо ефективності лікування.

VI. 2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Алергічні реакції	Алергічні реакції організму пацієнта на ліки зустрічаються в практиці лікаря будь-якої спеціальності. Поширеність їх пов'язана зі збільшенням споживання ліків населенням і несприятливими екологічними чинниками, що порушують діяльність імунної системи.	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ ЛППН-БІОЛІК[®], включаючи заборону застосування препарату у пацієнтів з індивідуальною підвищеною чутливістю до компонентів препарату.*</p> <p><i>Примітка.</i> *Інформація щодо заборони застосування ЛЗ ЛППН-БІОЛІК[®], у пацієнтів з індивідуальною підвищеною чутливістю до компонентів препарату, міститься в його інструкції для медичного застосування (розділ «Протипоказання»).</p> <p>Інформація щодо можливого виникнення алергічних реакцій, в тому числі з проявами з боку шкіри та підшкірних тканин при застосуванні ЛЗ ЛППН-БІОЛІК[®] міститься в інструкції для медичного застосування (розділ «Побічні реакції»).</p> <p>При передозуванні можливі прояви</p>

		підвищеної чутливості до компонентів препарату, що потребує проведення симптоматичної терапії (розділ «Передозування» інструкції для медичного застосування ЛЗ ЛПІН-БІОЛІК®. ЛЗ ЛПІН-БІОЛІК® випускається за рецептом (розділ «Категорія відпуску» інструкції для медичного застосування).
--	--	---

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
Ліко-пов'язані помилки (призначення за показаннями, що не вказані в чинній інструкції для медичного застосування).	Ліко-пов'язані помилки, зокрема, призначення ЛЗ ЛПІН-БІОЛІК® за показаннями, що не вказані в чинній інструкції для медичного застосування препарату, мали місце у післяреєстраційному періоді та супроводжувалися (в рідкісних випадках) виникненням побічних реакцій. З огляду на зазначене, рекомендовано лікарям, що призначають ЛЗ ЛПІН-БІОЛІК®, суворо дотримуватися всіх рекомендацій, викладених в чинній інструкції для медичного застосування препарату. Зокрема, призначати ЛЗ ЛПІН-БІОЛІК® лише за показаннями, зазначеними в інструкції.
Порушення правил введення	Спосіб введення ЛЗ ЛПІН-БІОЛІК® залежить від показання до застосування: препарат вводиться внутрішньовенно, інгаляційно, внутрішньо та ректально. Відомо, що порушення положень інструкції для медичного застосування препарату та загальноприйнятих правил асептики та антисептики, особливо при парентеральному шляху введення, може призводити до виникнення ускладнень, у т.ч. постін'єкційних. Тому необхідно суворо дотримуватись положень інструкції та правил асептики та антисептики.

ВАЖЛИВА ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека керування автотранспортом або іншими механізмами	Не вивчалась.

VI. 2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

У лікарського засобу ЛПІН-БІОЛІК® є інструкція для його медичного застосування, що містить інформацію про застосування препарату, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків.

Цей препарат не має додаткових заходів із мінімізації ризиків.

VI. 2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Заявник не має зобов'язань щодо проведення досліджень ефективності ЛЗ ЛПН-БІОЛІК® в післяреєстраційному періоді.

Також заявник не планує проводити досліджень ефективності ЛЗ ЛПН-БІОЛІК®, за власною ініціативою.

VI. 2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно (перша версія ПУР).