

«Գեղեր և բժշկություն» փնդեկագիրը հրատարակվում է «Ակադեմիկոս Է. Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական փնխնոյոգիաների փորշագիտական կենտրոնում»:

Վկայականի համարը՝ 03Ա066290 20.10.2004թ.

Խմբագրակազմ

Գլխ. խմբագիր՝	դոցենտ, բ.գ.բ. Ա. Այվազյան
Գլխ. խմբագրի փնդակալ՝	դոցենտ, բ.գ.բ. Գ. Ասլանյան
Խմբագիր՝	բ.գ.դ. Ն. Միրզոյան,
Օգնական՝	Ա. Ազարյան
Խմբագիր - դիզայներ՝	Զ. Պետրոսյան

Խմբագրական խորհուրդ

Նախագահ՝	բ.գ.դ. Հ. Թոփչյան
Անդամներ՝	պրոֆ. Է. Անրոյան, Լ. Ղազարյան

Вестник «Лекарства и медицина» издается в «Научном центре экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна».

Регистрационный 03Ա066290 20.10.2004 г.

Редаколлегия:

Гл. редактор:	доц., к.м.н. А. Айвазян
Заместитель гл. редактора:	доц., к.м.н. Г. Асланян,
Редактор:	д.м.н. Н. Мирзоян,
Ассистент:	А. Азарян
Дизайн и верстка:	З. Петросян

Редакционный совет:

Председатель:	д.м.н. А. Топчян
Члены:	проф. Э. Амроян, Л. Казарян

Խմբագրության հասցեն՝ Երևան, Կոմիտաս պող. 49/4
Адрес редакции: Ереван, пр. Комитаса, 49/4
Հեռ. 23 16 82, 23 08 96
тел. 23 16 82, 23 08 96

О Г Л А В Л Е Н И Е

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ	2
<i>Кодеин-содержащие лекарства</i>	<i>2</i>
<i>Эпоэтин бета</i>	<i>3</i>
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ.....	5
<i>Воспалительная болезнь кишечника: анти-TNF лекарства связаны с риском развития демиелинизирующих заболеваний</i>	<i>5</i>
<i>Поражения слизистой пищевода, обусловленные лекарствами</i>	<i>7</i>
<i>Баклофен и беременность: врожденные дефекты и симптомы отмены</i>	<i>13</i>
ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ	15
<i>Ботулотоксин можно использовать при проведении кардиологических операций</i>	<i>15</i>
<i>Ученые показали путь от фундаментальных исследований до появления лекарств</i>	<i>15</i>
<i>Полярные микроорганизмы помогут справиться с раком</i>	<i>17</i>
МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ.....	18
<i>Антитромботическая терапия после острого коронарного синдрома</i>	<i>18</i>
<i>Ривароксабан 2.5 мг</i>	<i>19</i>
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	24
<i>Болезнь Паркинсона: начальная терапия двигательных нарушений. 24</i>	
<i>Локальная противовоспалительная терапия при атопическом дерматите: современный подход.....</i>	<i>28</i>

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

КОДЕИН-СОДЕРЖАЩИЕ ЛЕКАРСТВА

Не использовать у детей младше 12 лет для лечения кашля и простуды

Евросоюз. Европейское Агентство по лекарствам (EMA) сообщило, что Координационная группа по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре по лекарственным препаратам для медицинского применения у людей (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - Human /CMDh/) приняла новые меры для сведения к минимуму риска серьезных побочных эффектов (например, проблем с дыханием) кодеин-содержащих препаратов, используемых при кашле и простуде у детей. Эти меры включают следующие противопоказания:

- *Использование кодеина противопоказано при простуде и кашле у детей младше 12 лет.*
- *Использование кодеина противопоказано при простуде и кашле у детей и подростков в возрасте от 12 до 18 лет, имеющих проблемы с дыханием.*

Данные меры, рекомендуемые Комитетом фармаконадзора по оценке риска ЕМА (PRAC), будут внедрены непосредственно странами-членами Евросоюза, в которых эти препараты разрешены к применению, согласно предварительно согласованному графику.

Кодеин является опиоидным лекарством, которое в организме превращается в морфин. Высокие уровни морфина могут приводить к серьезным побочным эффектам, таким как затруднение дыхания. Превращение кодеина в морфин в организме детей младше 12 лет более непредсказуемое, что делает особенно высоким риск развития подобных побочных эффектов у этой части населения. Дети, имеющие проблемы с дыханием, более подвержены респираторным эффектам кодеина.

Кодеин широко используется для облегчения боли, для лечения кашля и симптомов простуды. В странах Евросоюза одобрено использование кодеин-содержащих препаратов процедурами на национальном уровне, и в различных странах-членах Евросоюза эти препараты отпускаются из аптек как в качестве рецептурных, так и ОТС (безрецептурных) лекарств. Кодеин продается как в виде монопрепарата, так и в комбинации с другими активными веществами.

Комитет фармаконадзора по оценке риска ЕМА отмечает также,

что кашель и простуда являются обычно заболеваниями, проходящими без лечения, а доказательства того, что кодеин эффективен при лечении кашля, ограничены.

Кроме новых противопоказаний для детей, кодеин не должен использоваться также лицами всех возрастных групп, у которых кодеин быстрее превращается в морфин по сравнению с нормой (сверх-быстрые метаболизаторы), и кормящими матерями, так как кодеин проникает в грудное молоко и может нанести вред ребенку.

Информация для работников здравоохранения включает следующие пункты:

- *Кодеин для лечения кашля и простуды противопоказан у детей младше 12 лет и не рекомендуется использовать у детей в возрасте от 12 до 18 лет с нарушениями дыхательной функции.*
- *Кодеин противопоказан также кормящим матерям и пациентам – CYP2D6 сверхбыстрым метаболизаторам.*

Источник: сообщение для прессы Европейского Агентства по лекарствам (EMA), 24 апреля 2014 (www.ema.europa.eu)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2015, 8-9

ЭПОЭТИН БЕТА

Нельзя исключать повышенный риск ретинопатии у недоношенных младенцев

Объединенное Королевство. Агентство по регулированию лекарств и товаров медицинского назначения (MHRA) предупреждает о возможном повышении риска ретинопатии при использовании эпоэтина бета у недоношенных младенцев, особенно у тех, кто находится в группе риска: рожденные раньше 31 недели беременности и младенцы весом ниже 1.25 кг при рождении. Краткая характеристика препарата будет дополнена информацией о возможном риске ретинопатии.

Эпоэтин бета (NeoRecormon®) показан для профилактики анемии у недоношенных младенцев весом при рождении от 0.75 до 1.5 кг и рожденных до 34 недели беременности. Эпоэтин бета идентичен эритропоэтину – гормону, который стимулирует продукцию эритроцитов.

MHRA предупреждает о том, при использовании эритропоэтина для предотвращения анемии у недоношенных младенцев следует

- *учитывать соотношение польза-риск, в том числе вероятный риск ретинопатии;*

- *осуществлять мониторинг новорожденных для раннего выявления признаков ретинопатии;*
- *рекомендовать родителям или ухаживающему персоналу тщательно следить за любыми проявлениями патологических признаков со стороны глаз.*

Эти рекомендации последовали за европейским обзором, в котором оценивались имеющиеся на настоящий момент данные по ретинопатии, связанной с лечением анемии недоношенных эпоэтином бета.

Два систематических обзора, изучающих эффективность препарата, рассматривали также побочные эффекты, в том числе ретинопатию у недоношенных. Результатами обоих обзоров было предположено, что эпоэтин бета может увеличивать уже существующий риск ретинопатии у недоношенных новорожденных.

Подведение итогов европейского обзора доступных данных привело к принятию решения, что для достоверных выводов необходимо большее количество данных относительно эпоэтина бета. Однако существующие доступные данные показывают, что нельзя исключать повышения первичного риска развития ретинопатии у недоношенных младенцев при раннем использовании эпоэтина бета.

*Источник: Drug Safety Update, MHRA, Том 8, выпуск 10: 3 мая 2015
(www.gov.uk/mhra)*

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2015, 10

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ БОЛЕЗНЬ КИШЕЧНИКА: АНТИ-TNF ЛЕКАРСТВА СВЯЗАНЫ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Diana Swift

7 октября 2015 года. Данные, полученные в результате проведенного Датского популяционного исследования, предполагают, что у пациентов с воспалительной болезнью кишечника, принимающих ингибиторы фактора некроза опухоли (TNF), вдвое возрастает относительный риск развития демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.

В своей статье, опубликованной он-лайн 5 октября 2015 года в журнале *JAMA Internal Medicine* доктор Андерсен и его коллеги из Государственного института сывороток Копенгагена (Дания) пишут, что при подтверждении этих данных, подобная связь может быть приписана клиническому проявлению латентного или впервые развившегося демиелинизирующего заболевания.

Авторы исследования подчеркивают, что, несмотря на то, что относительный риск увеличивается, абсолютный риск продолжает оставаться низким. На основании предыдущих сообщений была предположена связь между использованием ингибиторов TNF у пациентов с воспалительной болезнью кишечника или другими иммунными заболеваниями и развитием демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы.

Доктор Андерсен с коллегами использовали Датскую гражданскую регистрационную систему для идентификации 4 миллионов населения, проживающих в Дании в период с 1 января 1999г. по 31 декабря 2012г. Уникальные идентификаторы в системе позволяли исследователям связать эти данные с данными национальных регистров здравоохранения по диагнозу «воспалительная болезнь кишечника», по использованию ингибиторов TNF и демиелинизирующими заболеваниями центральной нервной системы, включающими рассеянный склероз, неврит зрительного нерва, трансверсальный миелит и другие.

Пациенты, использующие и не использующие ингибиторы TNF в соотношении 1:4 были приведены в соответствие по полу, возрасту (в 5-летнем интервале) и длительности заболевания (<1, 1 - 4, 5 - 9, 10 - 19, 20 или более лет).

Из 54 843 пациентов с воспалительной болезнью кишечника 4 504 получали ингибиторы TNF, и эти пациенты были сопоставлены с 16 429 пациентами, не подвергнутых воздействию ингибиторов TNF, составив

исследуемую когорту из 20 933 пациентов. Средний возраст пациентов из исследуемой когорты, которые были подвергнуты воздействию ингибиторов TNF, составлял 39.4 лет (стандартное отклонение 14.7 лет), 56% составляли женщины, средняя продолжительность заболевания составляла 4.0 года (межквартильный размах статистической выборки 1.1 - 9.0 лет). В общей сложности, среди пациентов, получающих ингибиторы TNF, было выявлено 11 эпизодов развития демиелинизирующих заболеваний (два случая рассеянного склероза, пять случаев неврита зрительного нерва, четыре случая других демиелинизирующих заболеваний), что соответствует соотношению 7.5 случая на 10 000 человека-год (95% доверительный интервал [ДИ], 4.1 - 13.5 эпизодов). В группе пациентов, не получающей препараты, авторами было идентифицировано 17 случаев центральных демиелинизирующих заболеваний (пять случаев рассеянного склероза, шесть случаев неврита зрительного нерва, один случай трансверсального миелита и пять случаев других демиелинизирующих заболеваний), что соответствует соотношению 3.3 случая на 10 000 человека-год (95% ДИ, 2.1 - 5.4 эпизодов).

Отношение рисков в получающей и не получающей препараты группах пациентов составляло 2.19 (95% ДИ, 1.02 - 4.71), с разницей абсолютных рисков на 3.9 на 10 000 человека-год (95% ДИ, 0.1 - 12.2).

Доктор Андерсон в своем интервью *Medscape Medical News* отмечает, что пациенты, лечащиеся ингибиторами TNF, должны находиться под строгим неврологическим контролем, и при развитии во время лечения признаков демиелинизации следует немедленно прекратить прием препаратов. Ингибиторы TNF следует использовать с осторожностью у пациентов с наличием в анамнезе жизни или наследственном анамнезе демиелинизирующих состояний. Однако очень важно указывать пациентам на то, что абсолютный риск очень низкий.

Низкая распространенность демиелинизирующих заболеваний ограничивает статистическую значимость исследования, поэтому авторы допускают вероятность, что полученные предварительные данные могут быть результатом случайности или неучтенных смещений и, следовательно, требовать дальнейшего подтверждения. Однако результаты представляют собой первые аналитические данные по этой вероятной взаимосвязи.

http://www.medscape.com/viewarticle/852233?nlid=88883_2982&src=wn_l_edit_dail&uac=130225SY&impID=852182&faf=1

ПОРАЖЕНИЯ СЛИЗИСТОЙ ПИЩЕВОДА, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ

Пищевод состоит из нескольких слоев, включающих слизистую оболочку, мышцы и нервы. Сокращение мышц пищевода вызывает перистальтические волны, которые продвигают пищу к желудку. В отличие от слизистой оболочки остальных частей пищеварительного тракта, слизистая пищевода не вовлечена в процесс всасывания питательных веществ. Нижний эзофагеальный сфинктер предотвращает рефлюкс содержимого желудка в пищевод.

Поражения слизистой пищевода могут проявляться в виде эрозий, воспаления (эзофагит), язв, некроза или перфорации. Эти поражения наблюдаются при различных состояниях, таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, инфекции, рак, последствия контакта слизистой оболочки пищевода с токсическими веществами.

Какие лекарства подвергают пациента риску поражения слизистой пищевода?

Для ответа на этот вопрос в настоящей статье был проведен обзор доступных литературных данных.

Лекарства могут вызывать поражения пищевода различными механизмами. Некоторые лекарства, показанные для приема внутрь, вызывают непосредственное раздражение слизистой. Ряд лекарств поражают слизистую при парентеральном введении. Определенные лекарства могут провоцировать гастроэзофагеальный рефлюкс. Существуют лекарства, которые способны вызывать поражение всех слизистых оболочек организма, в том числе и пищевода.

Длительный контакт между лекарством и слизистой оболочкой пищевода

Изъязвление слизистой пищевода развивается иногда при проглатывании лекарства, когда вызывающее раздражение лекарство, будучи едким или гиперосмолярным веществом, длительное время непосредственно контактирует со слизистой пищевода.

Боль через несколько часов после проглатывания. Симптомы поражений пищевода, вызванных непосредственным контактом с проглоченным лекарством, обычно развиваются в течение первых нескольких часов после приема лекарства; внезапно начавшаяся за грудиной боль при глотании иногда настолько сильная, что затрудняется даже

сглатывание слюны.

Эндоскопически часто выявляется одна или более язв круглой или овальной формы с четкими границами, что придает слизистой перфорированный вид. Иногда наблюдаются более глубокие поражения или даже перфорации.

Поражения, обусловленные длительным контактом с лекарством, чаще всего локализованы в верхней части пищевода, где дуга аорты сдавливает пищевод, а у пациентов с расширенным левым предсердием – в нижней части пищевода.

Поражения пищевода вследствие непосредственного контакта с лекарством обычно проходят после отмены препарата. Однако иногда восстановление длится более 2 недель.

Факторы, продлевающие контакт лекарства со слизистой пищевода. Различные факторы могут повышать риск пролонгации контакта между лекарством и слизистой пищевода.

Большинство имеющих значение факторов связаны с тем, как принимается лекарство: проглатывается с очень маленьким количеством воды или непосредственно перед принятием большого горизонтального положения. В этих обстоятельствах более вероятно, что лекарство застрянет в пищеводе или растворится на слизистой пищевода.

Играют роль также размеры, состав и природа лекарства: маленькие таблетки проглатываются легче, чем большие, а у капсул большая вероятность слипания со стенкой пищевода.

Размельчение таблеток и открывание капсул может вызвать изъязвление пищеварительного тракта вследствие непосредственного контакта с активным ингредиентом.

Патологии пищевода также могут продлить контакт между лекарством и слизистой оболочкой: например, дивертикул пищевода или замедление прохода через пищевод, особенно у пожилых пациентов.

Меры предосторожности. Целесообразно информировать пациентов, что при приеме твердых лекарственных форм (таблетки, твердые или мягкие капсулы) ряд простых мер предосторожности могут помочь им избежать изъязвления слизистой пищевода, обуславливаемой пролонгированным контактом с принятым лекарством:

- *принимать лекарство стоя или сидя;*
- *запивать лекарство большим стаканом воды;*
- *ложиться через, по крайней мере, полчаса после приема лекарства.*

У пациентов из группы высокого риска, таких как, пожилые или лежачие пациенты, одним из методов снижения времени непосредственного контакта лекарства со слизистой пищевода является использование пероральных жидких лекарственных форм или растворимых таблеток.

При развитии поражений пищевода лучше всего избегать приема вызвавшего его лекарства и выбрать другой путь введения лекарства, который не обладает подобным риском после заживления язв.

Для облегчения симптомов иногда показано лечение антацидами или обезболивающими препаратами.

Часто ответственны тетрациклины. В период между 1989 г. и 1992 г. (до появления на фармацевтическом рынке Франции бисфосфонатов) французское исследование фармаконадзора проанализировало 111 случаев изъязвления слизистой пищевода, обусловленных лекарствами. Тетрациклины наиболее часто являлись лекарствами, вызывающими эти поражения (51 случай), за ними следовали нестероидные противовоспалительные лекарства (НСПВЛ – 33 случая).

Доксициклин – производное тетрациклина, наиболее часто приводит к обусловленному лекарствами изъязвлению слизистой пищевода, однако он также является наиболее часто используемым антибиотиком группы тетрациклина.

Для снижения риска изъязвления *доксциклин* стал производиться в форме таблеток, для которых вероятность слипания со слизистой пищевода ниже. Сообщения о развитии поражения пищевода реже отмечались при использовании таблеток. Однако эти данные имеют низкий уровень доказательности, и использование всех твердых лекарственных форм *доксциклина* связано с риском изъязвления слизистой пищевода.

Другие противoinфекционные лекарства. Изъязвление пищевода вызывают и другие противoinфекционные лекарства, в особенности: *клиндамицин* – антибиотик группы линкозамида; бета-лактамы антибиотики *амоксициллин* и *пивмециллин*; дозофиксированная комбинация *сульфаметоксазол+ триметоприм* (*котримоксазол*); противовирусный препарат *фоскарнет*. Сообщалось о редких случаях изъязвления пищевода, обусловленных противомаларийным препаратом *мефлохином*.

Бисфосфонаты. *Алендроновая кислота* обладает разъедающим воздействием на стенку пищевода, что обусловлено ее кислотностью. Лекарство может вызвать тяжелые поражения пищевода.

Исследованием, включившим 475 000 пациентов, получающих *алендроновую кислоту*, было идентифицировано 199 случаев эзофагеальных побочных эффектов, 51 из которых были серьезными (в том числе, 32 приведшие к госпитализации). Эндоскопически были выявлены эрозии, изъязвления и воспалительный процесс. Кровотечения отмечались редко, о случаях перфорации не сообщалось. Симптомы обычно развивались в период между 1 неделей и 2 месяцами после начала лечения. В 60% случаев, информация о которых была доступна, пациенты не придерживались рекомендованных мер предосторожности при приеме *алендроновой кислоты*.

Эзофагеальные поражения, особенно, эзофагит, а иногда тяжелые изъязвления, наблюдались при использовании других бисфосфонатов, таких как *этидроновая кислота*, *ибадроновая кислота* и *памидоновая кислота*. Исследование 1916 пациентов, принимающих *ризедоновую кислоту* в дозе 5 мг ежедневно, выявило ряд побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта, включающих эзофагит (у 0.9% пациентов), язвы пищевода (0.2%), сужение пищевода (0.1%).

Предполагается наличие возможной связи между бисфосфонатами и риском рака пищевода.

Нестероидные противовоспалительные лекарства. НСПВЛ известны своей способностью повреждать слизистую желудочно-кишечного тракта. Установлены различные механизмы, в частности, местный рН-зависимый разъедающий эффект.

Некоторые НСПВЛ, включая *аспирин* и *индометацин*, вызывают язвы пищевода. Отмечалось несколько случаев относительно *напроксена*.

Дабигатран. Капсулы антикоагулянта *дабигатрана* могут вызывать изъязвления пищевода даже с самого начала терапии. Этот побочный эффект является особенно проблематичным побочным эффектом антикоагулянта, так как увеличивает вероятность развития тяжелого кровотечения. Эндоскопическое обследование эзофагеальных поражений у пациентов, получающих *дабигатран*, выявляет выраженное изъязвление слизистой средней и нижней части пищевода, иногда с некротическими поражениями.

Побочные эффекты проходят в течение недели после отмены лекарства и симптоматического лечения.

Тартаровая кислота, находящаяся в оболочке капсул дабигатрана, может также явиться причиной этого язвения, особенно когда капсулы прилипают к слизистой, продлевая таким образом время контакта.

Другие лекарства, которые вызывают изъязвление посредством контакта. Противоаритмические лекарства хинидин и мексилетин вызывают нарушения до стороны пищеварительного тракта, включая язвы пищевода.

Нафтидрофурил, который используется в качестве вазодилататора, также иногда вызывает эзофагит.

О случаях эзофагита и изъязвления пищевода сообщается также при использовании *калия хлорида*, солей железа и антиспазмолитического лекарства *пинавериума*.

Лекарства, вызывающие болезнь гастроэзофагеального рефлюкса

Многие лекарства вызывают или ухудшают течение болезни гастроэзофагеального рефлюкса, в частности, снижая тонус нижнего эзофагеального сфинктера.

Меры предосторожности. Если лекарство способно вызывать или ухудшать течение болезни гастроэзофагеального рефлюкса, лучше всего проинформировать пациента об этой опасности и, прежде всего, спросить пациента не предрасположен ли он к гастроэзофагеальному рефлюксу; разъяснить пациенту, что многие лекарства вызывают или ухудшают рефлюкс; при развитии или ухудшении гастроэзофагеального рефлюкса помнить о потенциальной роли лекарства и, по возможности, отменить его для облегчения симптомов рефлюкса и предотвращения эзофагита.

Основные лекарства. Основными лекарствами, вызывающими болезнь гастроэзофагеального рефлюкса являются:

- *блокаторы кальциевых каналов;*
- *нитраты;*
- *ингибитор ренина алискирен;*
- *понижающие уровень глюкозы в крови лекарства эксенатид и лираглутид;*
- *терипаратид – пептидный аналог паратиреоидного гормона;*
- *вещества с антимиускариновыми эффектами: атропин и гиосцин; противопаркинсонические лекарства, такие как бипериден; антиспазмолитические препараты, такие как тиемонииум и ипратропиум; большинство противогистаминных лекарств, обладающих седативным действием; антиаритмический препарат дизопирамид; анальгетик нефопам; многие нейролептики, в том числе большинство*

фенотиазинов; мемантин, используемый при лечении болезни Альцгеймера;

- бронходилататор теофиллин.

Лекарства, вызывающие распространенное поражение слизистых оболочек

Некоторые лекарства независимо от пути введения поражают слизистые оболочки всего тела, преимущественно подавляя деление или дифференциацию клеток.

Цитотоксические противораковые лекарства нарушают способность клеток к делению, особенно у быстро делящихся клеток. Слизистая оболочка пищеварительного тракта является наиболее часто поражаемой тканью. Противораковые лекарства могут также замедлять заживление. Некоторые противораковые лекарства могут вызывать эзофагит или изъязвление пищевода, в особенности: *цитарабин*, *дактиномицин*, *доксорубицин*, *пеметрексед* и *сунитиниб*. *Бевацизумаб* иногда вызывает перфорацию и развитие фистул в пищеварительном тракте, в частности, трахеоэзофагеальных фистул.

Изотретиноин – ретиноид, производное витамина А, используемый для лечения акне, обладает побочным действием на все слизистые оболочки при пероральном приеме, предположительно вследствие его ингибиторного действия на дифференциацию и рост клеток. *Изотретиноин* поражает слизистую оболочку пищеварительного тракта и может вызывать эзофагит.

О развитии изъязвлений различных слизистых оболочек, в том числе различных частей пищеварительного тракта, сообщается при использовании антиангинального лекарства *никорандила*.

*Translated from Rev Prescrire December 2014; 34 (374):905-910
Prescrire International September 2015/Volume 24, N 163:210-213*

БАКЛОФЕН И БЕРЕМЕННОСТЬ: ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ И СИМПТОМЫ ОТМЕНЫ

Баклофен – аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), используется для облегчения симптомов мышечной спастичности и, в высоких дозах, при алкогольной зависимости.

Тератогенность у животных. *Баклофен* проявляет тератогенность у экспериментальных животных. Исследование на крысах показало повышенный риск развития омфалоцеле, микроцефалии и дефектов позвоночника при введении токсических доз *баклофена* беременным самкам.

Небольшое количество данных по использованию *баклофена* у беременных женщин не предоставляют какую-либо ценную информацию. Судороги, наблюдаемые у новорожденных, подвергнутых воздействию *баклофена* внутриутробно в период, близкий к родам, приписываются синдрому отмены.

Увеличение количества врожденных дефектов. В 2014 г. шесть Европейских центров по информации о тератогенности и шестнадцать Французских центров по фармаконадзору собрали данные наблюдения 134 беременных женщин, принимающих *баклофен* в период между 4-ой и 12-ой неделями беременности. Эти данные сравнили с данными по 400 беременностям контрольной группы. Более 90% женщин получали *баклофен* по поводу неврологических заболеваний, половина из которых в дозах, не превышающих 30 мг/сутки. Восемь женщин принимали высокие дозы *баклофена* для лечения алкогольной зависимости (в среднем, 95 мг/сутки).

Количество живорождений и самопроизвольных выкидышей в группе *баклофена* не отличались от контрольной группы, но прерывание беременности чаще отмечалось в группе *баклофена* (14.9% против 4.2%).

Большие пороки развития возникли у 5 (4.8%) из 104 новорожденных группы *баклофена* против 4 (1.2%) из контрольной группы, что дает отношение шансов 4.1 (95% доверительный интервал: 1.1-15.6).

Большие пороки развития, наблюдаемые в группе *баклофена*, касались женщин, леченных по поводу мышечной спастичности. Один случай прерывания был в связи с анэнцефалией плода. Другие большие пороки развития включали омфалоцеле с кистой задней ямки, гигрому шеи и деформацию стопы, трахеальную кавернозную гемангиому, порок развития обеих почек и незаращение неба.

Судороги новорожденных, седация и симптомы отмены. При воздействии *баклофена* на плод, начиная со второго или третьего семестра вплоть до родов, существует также риск нейропсихиатрических нарушений, таких как судороги, седация и симптомы отмены. У 34 новорожденных, из которых у четверых матери принимали *баклофен* в дозах от 50 до 90 мг/сутки, а некоторых – другие психотропные препараты, развивались симптомы отмены или другие побочные эффекты, характерные для этих лекарств.

На практике. Эффекты внутриутробного воздействия *баклофена* в основном неизвестны, но небольшое количество доступных данных предполагает наличие риска тератогенности. Более того, при продолжающемся вплоть до родов использовании беременной *баклофена* у новорожденных могут развиваться симптомы отмены.

Решение об отмене *баклофена* или продолжении терапии во время беременности следует принимать для каждого отдельного случая, обсуждая также эту проблему с женщиной, и при этом учитывать дозу препарата, его эффективность и другие альтернативные варианты терапии. При принятии решения о продолжении лечения *баклофеном* во время беременности акушеры должны быть заранее проинформированы об этом для подготовки соответствующего мониторинга и ухода за новорожденным.

Translated from Rev Prescrire April 2015; 35 (378):274-275

Prescrire International September 2015/Volume 24, N 163:214

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ**БОТУЛОТОКСИН МОЖНО ИСПОЛЬЗОВАТЬ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КАРДИОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ**

Инъекции ботокса могут использоваться не только в косметологии. Оказывается, его введение в жировую ткань, окружающую сердце, поможет избежать осложнений, возникающих в ходе коронарного шунтирования. Почти у трети пациентов, подвергшихся такой операции, развивается мерцательная аритмия, которая в дальнейшем может привести к формированию тромбов, стать причиной инфаркта, сердечной недостаточности и других проблем.

Джонатан Стейнберг (Jonathan S. Steinberg) из Университета Рочестера (University of Rochester) и его коллеги изучили влияние инъекций ботокса в жировую ткань, окружающую сердце, на 60 пациентах: часть из них получала ботулотоксин, а другим вводили физраствор.

Ученые в течение года наблюдали за пациентами, перенесшими коронарное шунтирование. Спустя месяц после операции, аритмия была диагностирована у 7% пациентов, получивших инъекции ботокса, и у 30% больных из контрольной группы. Через год после шунтирования аритмия не была выявлена ни у одного из больных, которым вводили ботулотоксин. Этот же показатель в контрольной группе составил 27%.

В ближайшее время исследователи планируют подтвердить полученные ими результаты на более крупной выборке.

Источник: [Medportal.ru](http://www.medportal.ru)

<http://www.medlinks.ru/article.php?sid=65647>

УЧЕНЫЕ ПОКАЗАЛИ ПУТЬ ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ДО ПОЯВЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

Ученые из Глэдстоунского института (Gladstone Institutes) создали «карту» пути от фундаментальных исследований в медицине и биологии до появления на их основе лекарств от смертельных заболеваний. Нарисовав сеть открытий, которые понадобились для разработки важных препаратов, ученые выяснили, что вплоть до сегодняшнего дня создание лекарств требует работы тысячи ученых и занимает десятки лет. В своей статье в журнале Cell авторы предлагают разобраться в том, как были достигнуты сегодняшние успехи, чтобы понять, как ускорить процесс создания будущих способов лечения.

«У всех нас есть интуитивное понимание того, что фундаментальные исследования становятся отправной точкой создания новых лекарств, но в своей статье мы хотели дать количественную оценку и показать особенности этого пути. Наши данные показывают, что требуется участие поразительно большой и разветвленной сети ученых, чтобы добраться до реальной терапии», – говорит автор работы Александр Пико .

Пико и коллеги ретроспективно отследили путь создания двух лекарств, которые могут считаться этиологической терапией, сравнительно недавно одобренных FDA: ипилимумаба (Yervoy) и ивакафтора (Kalydeco). Ипилимумаб – моноклональное антитело – был одобрен в марте 2011 года и предназначен для лечения меланомы. Ивакафтор одобрен в 2012 году для лечения муковисцидоза.

Анализ публикаций показал, что создание ипилимумаба потребовало участия 7000 исследователей из 5700 институтов и заняло 100 лет. Ивакафтор разработали 2900 ученых из 2500 различных организаций, и на это потребовалось 60 лет.

Ученые специально разработали методику ранжирования, чтобы оценить вклад каждого ученого в общую работу. Результаты показывают, что для каждого препарата есть «элитные участники», чьи исследования были наиболее важны. На основе полученных данных ученые надеются разработать систему прогнозирования для принятия решений о финансировании научных разработок, которые с большей вероятностью ускорят создание лекарств от болезней Альцгеймера и Паркинсона, сахарного диабета, онкологических заболеваний.

Источник: Medportal.ru

ПОЛЯРНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ ПОМОГУТ СПРАВИТЬСЯ С РАКОМ

Большинство полярных микроорганизмов способны синтезировать белки, позволяющие им выживать в суровых климатических условиях. Кроме них в клетках бактерий и грибов содержатся антиоксиданты, также участвующие в адаптации микроорганизмов к низким температурам.

Криобиологу Шив Моха Сингх из Национального центра исследований Антарктики и океана и его коллегам удалось изучить свойства нескольких веществ, выделенных из клеток полярных микроорганизмов. Так, например, один из обнаруженных ими антарктических микроскопических грибов содержит вещество телеболан, способное подавлять рост опухолевых клеток и вызывать их гибель. Авторы предполагают, что телеболан может стать основой для разработки нового противоракового препарата.

У бактерий, живущих среди вечных льдов, были обнаружены белки, защищающие клетки от замерзания. Их можно использовать в качестве криопротекторов в трансплантологии, сообщают исследователи.

Источник: <http://www.ndtv.com/health/polar-micro-organisms-may-provide-clues-to-cancer-treatment-1229208>

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

АНТИТРОМБОТИЧЕСКАЯ ТЕРАПИЯ ПОСЛЕ ПОСЛЕ ОСТРОГО КОРОНАРНОГО СИНДРОМА

У пациентов с острым коронарным синдромом (нестабильная стенокардия или инфаркт миокарда) ряд методов лечения показан для быстрого восстановления адекватной доставки крови к сердечной мышце, включающий: коронарную ангиопластику со стентированием или без него, лекарственный тромболит и коронарное шунтирование. Выбор зависит от наличия у пациента специфических факторов и времени, прошедшего после развития эпизода.

Какой бы выбор не был сделан, антитромботическая терапия должна быть начата в острой фазе острого коронарного синдрома и продолжаться длительное время для снижения риска нового сердечно-сосудистого эпизода.

Стандартная антитромботическая терапия. Антитромботическая терапия выбора во время острой фазы острого коронарного синдрома, которую следует начать как можно скорее, состоит из гепарина в комбинации с аспирином. В дальнейшем использование аспирина в дозе 75-325 мг/день следует продолжать в течение длительного времени.

Дополнительное назначение к аспиринотерапии клопидогреля имеет благоприятное соотношение вред-польза после проведения ангиопластики со стентированием. Использование этой комбинации следует продолжать в течение 4 недель при установке стента без лекарственного покрытия и в течение 1 года, если установлен стент с лекарственным покрытием. Польза от дополнительного применения клопидогреля у больных, которым не была проведена ангиопластика, не установлена.

Варфарин в определенных случаях. После инфаркта миокарда в некоторых случаях существует особенно высокий риск развития нового сердечно-сосудистого эпизода, а именно при инфаркте миокарда, осложненном фибрилляцией предсердий или эмболией артерий или легких; при инфаркте миокарда с аневризмой левого желудочка, при наличии внутрижелудочкового тромба или тяжелой левожелудочковой дисфункции.

В этих случаях после острой фазы инфаркта миокарда применение варфарина – антагониста витамина К, снижает риск развития нового сер-

дечно-сосудистого эпизода, как при монотерапии, когда международное нормализованное отношение (МНО) поддерживается около 3, так и в комбинации с аспирином, когда МНО находится в пределах от 2 до 2.5.

Основное ограничение: риск кровотечения. Все антитромботические лекарства могут вызывать кровотечение, которое может быть тяжелым, а в некоторых случаях смертельным. Комбинация этих лекарств представляет еще большую опасность.

Другие побочные эффекты аспирина включают реакции гиперчувствительности, кожные нарушения и гиперурикемию. Клопидогрель может вызывать тяжелую сыпь, диарею и гематологические нарушения. Терапией варфарином трудно управлять, в частности, из-за множественных лекарственных взаимодействий и необходимости контролировать МНО.

Prescrire International October 2014/Volume 23, N 153:231

РИВАРОКСАБАН 2.5 мг

Новое показание

Отсутствуют основания для использования этого антикоагулянта после острого коронарного синдрома

Длительная аспирилотерапия, начатая во время острой фазы острого коронарного синдрома, снижает риск нового сердечно-сосудистого эпизода. Дополнительное назначение *клопидогреля* – другого антиагреганта, имеет благоприятное соотношение вред-польза только у пациентов, которым проведена ангиопластика со стентированием. После острой фазы применение пероральных антикоагулянтов обосновано только для определенной части пациентов, имеющих особенно высокий риск тромбоза, например при фибрилляции предсердий. В этих случаях препаратом выбора является *варфарин* в виде монотерапии или в комбинации с аспирином, но это повышает риск кровотечений.

Ривароксабан – пероральный антикоагулянт, ингибитор фактора Ха, в Европейском Союзе показан в настоящее время пациентам с острым коронарным синдромом только в комбинации с *аспирином* или с *аспирином* плюс *клопидогрель*. Дозировка *ривароксабана*, указанная в Европейской Краткой Характеристике препарата, составляет 2.5 мг два раза в день, что ниже, чем при других клинических ситуациях. Исследование по определению дозы показало, что при более высоких суточных дозах чаще развиваются кровотечения, при этом не отмечается дополнительного снижения частоты сердечно-сосудистых эпизодов.

Имеет ли *ривароксабан* преимущества перед *варфарином* у пациентов с острым коронарным синдромом, у которых высокий риск тромбоза, обусловленный, в особенности, фибрилляцией предсердий? И выигрывают ли пациенты с умеренным риском тромбоза при дополнительном назначении *ривароксабана* к *аспирину* или к комбинации *аспирин* с *клопидогрелем*? И, наконец, какие побочные эффекты у *ривароксабана* при использовании в этих клинических ситуациях?

Недоказанная эффективность

Не обнаружено испытаний, сравнивающих *ривароксабан* с *варфарином* у пациентов с острым коронарным синдромом и особенно высоким риском тромбоза.

Клиническая оценка *ривароксабана* была основана на двойном слепом плацебо-контролируемом испытании на 15 526 пациентах (средний возраст - 62 года) с недавно перенесенным острым коронарным синдромом, три четверти случаев которого составлял инфаркт миокарда, а остальные - нестабильная стенокардия. Критерии включения в испытание не были направлены на выявление пациентов с особенно высоким риском рецидива; и напротив, фибрилляция предсердий являлась критерием исключения. Реваскуляризация без тромболитика была проведена в около 61% случаев (ангиопластика в 99%, со стентированием в 93%).

Пациенты были стратифицированы в две группы в соответствии с видом антиагрегационной терапии, предусмотренной после острого коронарного синдрома, то есть только *аспирин* (1053 пациента) или *аспирин* в комбинации с *тиклопидином* или *клопидогрелем* (14 473 пациента). В дополнение к антиагрегационной терапии пациенты в обеих подгруппах были рандомизированы на получающих два раза в сутки *ривароксабан* по 2.5 мг, по 5 мг или плацебо. Лечение *ривароксабаном* или плацебо было начато в среднем через 5 дней после развития коронарного синдрома. Последующий анализ учитывал только сравнение между плацебо и *ривароксабаном* в дозе 2.5 мг два раза в сутки, так как в Европейской Краткой Характеристике препарата указана именно эта дозировка.

Статистическая разница... Лечение *ривароксабаном* или плацебо в этом испытании длилось, в среднем, 13.1 месяцев. Смертность во время лечения или в течение 30 дней после прекращения лечения (модифицированный анализ «намерение лечения») была статически значимо ниже в группе *ривароксабана* по сравнению с группой плацебо: 2.6% против 3.8% (126 и 181 случаи смерти, разница в 55 случаев смерти).

Показателем измерения первичного исхода была комбинированная

конечная точка, включающая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда и инсульт. По крайней мере, один из этих исходов отмечался у 6.7% пациентов в группе *ривароксабана* против 8.1% в группе плацебо ($p=0.007$). Разница была обусловлена снижением преимущественно сердечно-сосудистой смертности.

Все эти различия были статистически значимыми в подгруппе из 14 473 пациентов, получающих аспирин + клопидогрель.

В отличие от этого, в подгруппе из 1053 пациентов, получающих только аспирин, добавление *ривароксабана* не привело к статистически значимому снижению смертности или сердечно-сосудистых эпизодов. Эта подгруппа была достаточно большой для того, чтобы сделать вывод о небольшой эффективности *ривароксабана* или ее отсутствии у пациентов, риск тромбоза которых предотвращался только аспирином.

... но слишком много недостающих данных. Состояние 3% пациентов, вовлеченных в это испытание, не могло быть оценено к его окончанию. Это касается, в общей сложности, около 300 пациентов в группах, получающих 2.5 мг *ривароксабана* два раза в день или плацебо. Кроме того, у 10% пациентов оказалось невозможным установить развились ли эпизоды, включенные в первичную комбинированную конечную точку, до истечения срока действия испытания.

Эти изъяны в значительной степени снижают результаты: число пациентов, для которых данные об этих важнейших конечных точках отсутствовали, намного превышает разницу в количестве смертей между группами *ривароксабана* и плацебо (55 пациентов), также как и разницу в количестве сердечно-сосудистых эпизодов.

Потенциально тяжелое кровотечение, отсутствует антитромботический эффект

Известные побочные эффекты *ривароксабана* включают кровотечение, желудочно-кишечные нарушения, кожные нарушения и повышение уровней печеночных ферментов.

Оценка побочных эффектов *ривароксабана* у пациентов с острым коронарным синдромом основана на данных плацебо-контролируемого испытания, включившего 15 526 пациентов.

«Клинически значимые» кровотечения: 11% против 6% у плацебо. В течение одного года «крупные» кровотечения развились у 1.2% получающих *ривароксабан* пациентов против 0.3% получающих плацебо ($p < 0.001$), тогда как «клинически значимые» кровотечения у 11.2% и

6.0% соответственно ($p < 0.001$). Наблюдалось 14 случаев внутрисердечных кровоизлияний в группе *ривароксабана* и 5 – в группе плацебо. Отсутствовала статистически значимая разница между этими группами в плане смертельных кровотечений.

Однако риск кровотечений вероятно будет выше в рутинной практике, так как пациенты, включенные в клиническое испытание, были относительно молодыми (средний возраст составлял 62 года, только 9% пациентов были старше 75 лет), имели не много сопутствующих заболеваний и у 75% пациентов функция почек была в пределах нормы.

Частота развития других побочных эффектов, в частности, печеночных нарушений, между двумя группами не различалась.

Передозировка, обусловленная неадекватной почечной элиминацией и лекарственными взаимодействиями. Почечная недостаточность является фактором риска передозировки *ривароксабана*, также как и одновременное использование *ривароксабана* с лекарствами, уменьшающими его почечную элиминацию.

Ривароксабан является субстратом изоферментов CYP3A4 и 3A5 цитохрома P450, а также P-гликопротеина, создавая риск взаимодействия с ингибиторами этих изоферментов и белка-переносчика, а также с индукторами ферментов.

Беременность: пороки развития у животных. Исследованиями у животных показана эмбриотоксичность, фетотоксичность и повышенная частота пороков развития у *ривароксабана*. Отсутствуют соответствующие данные у людей. Ривароксабан не следует использовать во время беременности.

Все еще отсутствует антидот. По данным на начало 2014 года не существует рутинного теста для определения степени антикоагуляционного эффекта у пациентов, принимающих *ривароксабан*.

При развитии кровотечений во время терапии *ривароксабаном* нет рутинно доступного антидота для нейтрализации его антикоагуляционного эффекта.

Дозировка: требуется осторожность! Для назначения пациентам с острым коронарным синдромом *ривароксабан* зарегистрирован в виде таблеток по 2.5 мг. Уже были доступны три другие дозы (таблетки по 10 мг, 15 мг и 20 мг). Этот разброс в дозах, содержащихся в одной таблетке, с соотношением от 1 до 8 между самой низкой и самой высокой дозой,

повышает риск ошибки, приводящей к возможной тяжелой передозировке у пациентов с острым коронарным синдромом и использованию заниженных доз в других клинических ситуациях, таких как профилактика венозного тромбоза после ортопедических операций.

На практике: антикоагулянты не должны использоваться без разбора

У пациентов с острым коронарным синдромом проведена оценка эффективности *ривароксабана* преимущественно в комбинации с *аспирином* или с *аспирином* + *клопидогрель*, однако наличие риска тромбоза у пациента не служит явным обоснованием добавления к терапии антикоагулянта. В связи с изъянами в методологии, в частности, большим количеством отсутствующих данных, единственному доступному крупномасштабному испытанию не удалось показать, что дополнительное назначение *ривароксабана* приносит ощутимую пользу. Более того, *ривароксабан* в качестве дополнительной терапии вызывает ряд серьезных кровотечений (против которых не существует антидота), даже если у пациентов имеется лишь умеренный риск кровотечений. Риск кровотечений, вероятно, более высоких в обычных медицинских учреждениях, в которых выбор пациентов гораздо менее тщательный.

Таким образом, по данным на начало 2014 года *ривароксабан* не проявил благоприятного соотношения вред-польза у пациентов с острым коронарным синдромом, даже при наличии у них низкого риска рецидива или кровотечений. Эксперты, консультирующие Американское и Австралийское регуляторные агентства по лекарствам, совместно с меньшинством экспертов, консультирующих Европейское агентство по лекарствам (EMA), были правы, отказывая в разрешении на продажу по новому показанию. Удобство использования *ривароксабана* иллюзорно и не должно поощрять его назначения в тех случаях, когда антикоагулянтная терапия не оказывает благотворного влияния.

По данным на 2014 г. отсутствуют веские доказательства, поддерживающие использование *ривароксабана* после инфаркта миокарда. Лучше продолжать использование аспирина, возможно в комбинации с клопидогрелем в случаях стентирования или в комбинации с варфарином в особых ситуациях, связанных с особенно высоким риском тромбоза.

Translated from Rev Prescrire May 2014; 34 (367):326-329

Prescrire International October 2014/Volume 23, N 153:229-231

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

БОЛЕЗНЬ ПАРКИНСОНА: НАЧАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ДВИГАТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ

Болезнь Паркинсона – это заболевание центральной нервной системы, характеризующееся нарушениями моторики и рядом других признаков и симптомов, включающих нейропсихические нарушения.

Основные двигательные нарушения обусловлены постепенной дегенерацией дофаминергических нейронов головного мозга, которые вовлечены в процесс осуществления двигательной функции. Это нарушает физиологический баланс между дофаминергическими и холинергическими нейронами, приводя к доминированию последних.

В Европе предположительная распространенность болезни Паркинсона около 1.5% среди лиц старше 65 лет и 3.5% среди лиц старше 85 лет. Болезнь Паркинсона редко развивается у лиц младше 40 лет.

Триада двигательных симптомов. Диагноз болезни Паркинсона ставится, преимущественно, на основании клинических признаков, особенно трех видов двигательных нарушений, которые могут быть более или менее тяжелыми:

- *замедленность или уменьшение количества движений (брадикинезия или гипокинезия), приводящие к маскообразному, лишенному выразительности лицу, отсутствию вспомогательных движений рук при ходьбе и затруднению бытовой деятельности;*
- *ригидность, проявляемая сопротивлением при пассивном разгибании конечностей, которое происходит резкими толчками - «зубчатое колесо»;*
- *медленный тремор в покое, возникающий при расслаблении мышц.*

Тремор - непостоянный симптом на ранней стадии болезни Паркинсона. Иногда он ощущается пациентом, но невидим для окружающих. Другие симптомы чаще всего бывают односторонними, обычно на стороне тремора.

Существенное улучшение этих симптомов, наблюдаемое вскоре после начала лечения леводопой, является подтверждением диагноза болезни Паркинсона.

На ранней стадии болезни Паркинсона иногда возникают менее характерные признаки, включающие: нарушения, связанные с вовлечением вегетативной нервной системы (в том числе, ортостатическая гипотензия, чрезмерная саливация и запор), нарушения настроения (в

том числе, депрессия и апатия), нарушения сна, боли, галлюцинации и бред. Эти недостаточно специфичные симптомы иногда предшествуют моторным нарушениям.

Не путать с другими заболеваниями центральной нервной системы. Тремор, который связывают с болезнью Паркинсона, следует различать от тремора, развивающегося при других нарушениях, в том числе: эссенциального тремора, который является генетически обусловленным и возникает во время двигательной активности, таких как процесс писания или прием пищи; некоторые пограничные двигательные нарушения; деменция телец Леви; последствия энцефалита и т.д. Нарушения равновесия и походки часто наблюдаются на поздней стадии болезни Паркинсона, а их раннее появление предполагает наличие другого заболевания.

Недостаточно изученные причины. Для болезни Паркинсона не установлено четко идентифицированной этиологии, однако определенную роль могут играть генетические факторы и повреждение мозга. Множество данных токсикологических и эпидемиологических исследований подтверждают наличие связи между воздействием пестицидов и болезнью Паркинсона.

Определенные лекарства. Некоторые лекарства могут ухудшить симптомы болезни Паркинсона, понижая таким образом эффективность лечения. Многие лекарства способны вызывать развитие паркинсонизма или обострять течение болезни Паркинсона. Это преимущественно нейролептики - антипсихотические лекарства или «скрытые» нейролептики, используемые в качестве противоаллергических или противорвотных препаратов, а также при лечении мигрени или нарушений сна. Другие лекарства также могут обладать подобным действием, а именно: антагонисты 5-НТЗ-рецепторов (сетроны), антидепрессанты, буспирон, триметазидин, ингибиторы холинэстеразы, используемые при болезни Альцгеймера, блокаторы кальциевых каналов, вальпроевая кислота.

Информировать пациентов и сохранять их независимость. О диагнозе «Болезнь Паркинсона» пациенту и его семье следует сообщать очень тактично, учитывая их информированность об этом заболевании и эмоциональную реакцию.

Болезнь Паркинсона не излечивается и не существует лечения, способного замедлить прогрессирование заболевания. Целью лечения является уменьшение выраженности симптомов и сохранение способности пациента как можно дольше обходиться без посторонней помощи. Данные о том, когда наиболее оптимально начинать лекарственную терапию, противоречивые.

Физиотерапия и адаптированные физические упражнения.

Лекарственная терапия у пациентов с минимальным дискомфортом или слабой степенью инвалидизации приносит мало пользы.

Существуют слабые доказательства того, что физиотерапия или адаптированные для таких больных физические упражнения (быстрая ходьба, плавание и т.д.) могут иметь благоприятное воздействие на двигательные нарушения и качество жизни. Значение речевых упражнений для улучшения артикуляции остается неопределенным.

Лекарственная терапия при выраженных функциональных нарушениях. Пациентам с нелеченной до этого болезнью Паркинсона следует предложить лекарственную терапию в тех случаях, когда функциональные нарушения приводят к потере трудоспособности. Современная терапия направлена на повышение дофаминергической активности как посредством применения *леводопы* (прекурсор дофамина), так и *ропинирола* - агониста дофамина не из группы производных спорыньи.

Леводопа: оказывает быстрый эффект на признаки и симптомы, но вызывает поздние моторные нарушения. *Леводопа* является наиболее эффективным лекарством для лечения двигательных симптомов при болезни Паркинсона. Она увеличивает скорость движений и уменьшает как ригидность, так и, в меньшей степени, тремор. Все пациенты с болезнью Паркинсона изначально реагируют на лечение *леводопой* и у них наблюдается улучшение качества жизни. Однако через несколько лет лечения *леводопой* у некоторых пациентов развиваются флюктуация и дискинезия.

Леводопа назначается в виде фиксированной комбинации с ингибиторами декарбоксилазы, такими как *карбидопа* или *бенсеразид*, что позволяет снизить дозу *леводопы* и уменьшить риск развития периферических побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта и сердца.

Дозу *леводопы* повышают постепенно, не ожидая при этом немедленного или полного исчезновения всех симптомов. Доза подбирается в соответствии с клинической эффективностью и следует использовать наиболее низкую эффективную дозу.

Лечение комбинацией *леводопа* + ингибитор декарбоксилазы легче контролировать при использовании лекарственных форм быстрого действия, чем при использовании таблеток с пролонгированным эффектом.

Побочные эффекты *леводопы* включают преимущественно желудочно-кишечные нарушения (в том числе тошноту); ортостатическую гипотензию и, иногда, гипертонические кризы; психические нарушения, включая компульсивное поведение; сонливость в дневное время (иногда с внезапным началом); патологические движения; закрытоугольную

глаукому.

Леводопу следует принимать во время еды для уменьшения тошноты.

Лекарствами, снижающими эффективность *леводопы*, являются *спирамицин, железо, витамин B6 и фенитоин*.

Отсутствуют доказательства того, что раннее дополнительное назначение агониста дофамина к терапии *леводопой* способствует уменьшению двигательных нарушений.

Ропинирол: для более молодых пациентов. *Ропинирол* – неэргминовый агонист дофамина менее эффективнее *леводопы* при лечении двигательных нарушений, но при длительном лечении в меньшей степени приводит к развитию флюктуации. Лечение болезни Паркинсона может быть начато *ропиниролом* для отсрочки необходимости назначения *леводопы*, и таким образом - отсрочки развития ее побочных моторных эффектов; такой выбор начальной терапии представляется подходящим для пациентов младше 65 лет, позволяя держать *леводопу* в качестве резерва.

Основными побочными эффектами *ропинирола* являются: желудочно-кишечные нарушения; гипотензия (в том числе, постуральная гипотензия); психические нарушения (в том числе, компульсивное поведение); сонливость в дневное время, иногда с внезапным началом. В отличие от производных спорыньи, *ропинирол* не вызывает ретроперитонеального или плеврального фиброза, поражения сердечных клапанов и вазоконстрикцию.

Ропинирол взаимодействует с лекарствами, которые подавляют изофермент CYP 1A2 цитохрома P450, включая фторхинолоны и макролиды.

Остерегаться поведенческих нарушений при использовании дофаминергических препаратов. При использовании дофаминергических лекарств отмечается развитие различных видов компульсивного поведения, включая компульсивные покупки, переедание и булимия, патологическое влечение к азартным играм, гиперсексуальность (в том числе, эксгибиционизм, педофилию и зоофилию), что может иметь большие последствия для семейной и общественной жизни, а также с юридической точки зрения. Важно информировать пациентов и их семьи или ухаживающий персонал об этих рисках.

Translated from Rev Prescrire April 2015; 35 (378):286-288

Prescrire International September 2015/Volume 24, N 163:215-217

ЛОКАЛЬНАЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ АТОПИЧЕСКОМ ДЕРМАТИТЕ: СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД

Д. Ш. Мачарадзе, доктор медицинских наук, профессор
РУДН, Москва

В XXI в. произошли существенные изменения в изучении атопического дерматита (АД): новейшие методы молекулярной генетики и биологии, междисциплинарный подход, активная научно-исследовательская работа способствовали прогрессу медицины в области патофизиологии и терапии этого заболевания.

Наиболее важные достижения, а также соответствующие рекомендации по лечению и профилактике АД были сформулированы экспертами США и Европейского Союза (ЕС) в согласительном документе «Диагностика и лечение атопического дерматита у детей и взрослых» в 2006 г. В нем определение заболевания звучит коротко: «АД – хроническое воспалительное заболевание кожи, сопровождающееся зудом». Международная группа ученых рекомендует врачам при планировании лечения больных с АД использовать ступенчатый подход.



Как видно из представленной схемы, на всех стадиях течения АД больным показано основное лечение, которое включает соответствующий уход за кожей (очищение и гидратацию кожи с помощью увлажняющих/

смягчающих средств и исключение/снижение влияния провоцирующих факторов), на фоне которого в дальнейшем назначают противовоспалительные препараты.

Уход за кожей основан на применении особых лечебных средств, достаточно широко представленных на современных фармацевтических рынках России. Местная противовоспалительная терапия включает всего лишь две группы лекарств — топические глюкокортикостероиды (ТГКС) и топические ингибиторы кальциневрина (ТИК). При осложнениях АД бактериальной/грибковой/вирусной инфекциями лечение следует продолжить наружными комбинированными или системными препаратами.

Системную терапию (антибиотики, пероральные кортикостероиды, циклоспорин А, азатиоприн, антигистаминные препараты) назначают больным с тяжелой формой АД, имеющим упорно рецидивирующее течение и/или другие сопутствующие заболевания. Взрослым и детям в возрасте старше 12 лет, страдающим тяжелым течением АД, возможно использование фототерапии. В последнее время рассматривается также целесообразность применения аллерген-специфической иммунотерапии в лечении АД.

Наружная (топическая) терапия является патогенетически обоснованной и абсолютно необходимой для каждого пациента с АД. Такая принципиальная важность топической терапии при АД объясняется несколькими факторами. Во-первых, АД — это хронический воспалительный процесс, который протекает в дерме, поэтому главное место в лечении заболевания должна занимать наружная терапия. Во-вторых, при АД крайне важно достичь восстановления и поддержания целостности кожного барьера, нарушение которой является кардинальным признаком АД, влекущей за собой усиление трансэпидермальной потери воды, а также повышение чувствительности кожи к различным ирритантам и аллергенам. Другим важным подходом является воздействие на сухость (ксероз) кожи при АД. Иными словами, наружная терапия — это именно тот вид лечения, который может изменить течение и исход АД.

Рассмотрим некоторые особенности наружной терапии АД, основанной на поэтапном подходе. Совершенно очевидно, что прежде следует оценить тяжесть течения заболевания.

Оценка степени тяжести АД

АД, как правило, начинается в раннем детском возрасте. Согласно последней классификации, различают не-атопическую и атопическую формы АД (в англоязычной литературе АД обозначают термином «экзема») (2001). По данным зарубежных исследователей, у 30–50%

детей с типичной клинической картиной АД не удается подтвердить наличие атопических механизмов; у 15–45% детей описана переходящая (транзиторная) форма АД с низкими сывороточными уровнями IgE, не сопровождающаяся явной сенсibilизацией. Позднее некоторые случаи так называемой *eczema infantum* спонтанно разрешаются без развития типичного АД. У другой части детей, напротив, заболевание характеризуется формированием сенсibilизации. Недавно Novembre E. с соавторами, исследовав 111 детей в возрасте 2–11 лет, установили, что по данным кожных прик-тестов лишь через 9 лет более чем у половины из них отрицательные кожные пробы стали положительными.

К сожалению, не существует потенциальных и объективных маркеров, которые отражали бы степень тяжести и прогрессирования заболевания и которые могли бы быть использованы для оценки эффективности терапии.

В клинической практике для оценки степени тяжести течения АД чаще всего врачи используют такие критерии, как выраженность эритемы, инфильтрации, папулы (индексы IGA — Investigator's Global Assessment, EASI — Eczema Area Severity Index), еще раньше с этой целью был предложен индекс SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis), рекомендованный Европейской академией алергологии и клинической иммунологии в 1992 г. (данная система учитывает распространенность кожного процесса, интенсивность клинических проявлений и субъективные симптомы).

Вместе с тем, диагноз АД — прежде всего клинический. Основные подходы к наружной терапии при обеих формах АД одинаковы и ставят своей целью увлажнение/смягчение кожи и облегчение зуда. Лечение сухости кожи у больных АД проводят постоянно, тогда как выбор противовоспалительных средств зависит от степени тяжести течения заболевания.

Увлажняющие/смягчающие средства

Тот факт, что сухость (ксероз) и дефекты барьерной функции кожи влияют на течение АД, вполне очевиден. В результате многих исследований установлено, что существует взаимосвязь между зудом, сухостью и воспалением кожи, однако, что первично в этих процессах, точно не ясно. В последнее время дефекты барьерной функции кожи рассматривают как один из важных фенотипических признаков АД, который приводит не только к ксерозу, но и к снижению уровня антимикробных пептидов в коже и повышению трансэпидермальной потери воды. Но одни ученые рассматривают нарушение эпидермального барьера кожи как первичное звено в развитии АД, что способствует облегчению проникновения

аллергенов и раздражителей в кожу, впоследствии инициирующих воспалительный ответ и гиперреактивность кожи. Другие, напротив, полагают, что нарушение барьерной функции кожи является вторичным процессом вследствие воспаления, которое развивается в ответ на проникновение аллергенов и раздражителей в кожу.

Нарушение барьерной функции кожи имеет место при обоих типах АД — атопическом и неатопическом (при последнем, возможно, оно выражено в большей степени). Доказано также, что при АД кожа сухая даже вне обострения заболевания. В связи с этим обосновано применение увлажняющих/смягчающих средств и в те периоды заболевания, когда его симптомы отсутствуют.

На что влияет сухость кожи? Установлено, что при наличии ксероза восприимчивость кожи к экспозиции окружающих аллергенных и неаллергенных раздражителей, раздражителей, а также бактерий и вирусов существенно повышается. Следует учитывать также тесную взаимосвязь цикла «ксероз–зуд». Кроме того, при сухости кожи отмечается усиление системной абсорбции ТГКС, следовательно, и их побочных действий.

Из этих данных следует, что эффективное воздействие на сухость, зуд кожи, а также дефекты ее барьерной функции будет способствовать повышению результатов терапии АД. Однако повлиять на такие причины возникновения ксероза, как изменения в роговом слое, нарушения кератинизации, баланса внутриклеточных липидов, метаболизма трансэпидермальной воды, изменения pH кожи и т. п. — весьма сложная задача. Кроме того, ксероз и дефекты барьерной функции кожи характеризуются различными биохимическими, физико-химическими и морфологическими изменениями.

Разработан целый ряд специальных лечебных средств ухода за сухой и атопической кожей. В России в настоящее время доступны очищающие и увлажняющие/смягчающие средства различных лечебно-косметических линий: «Топикрем», «Авен», «Мустела Стелатопия», «Урьяж Cu-Zn», «Биодерма», «Дардия», «Виши», «Локобейз Рипеа» и т. п. При их использовании следует учитывать: полноту серии; возраст, с которого можно использовать наружное средство; способность средства создавать защитную пленку на коже, подавлять рост микроорганизмов; восстанавливать липидный слой в коже; противовоспалительный эффект и т. д. Эффективность увлажняющих/смягчающих средств зависит от дозы (их следует применять регулярно и в достаточном количестве), pH кожи, а также от комплаентности больных.

Постоянное использование специально разработанных для базового ухода за атопической кожей препаратов, способных эффективно восста-

навливать нарушенный кожный барьер, помогает существенно снизить количество обострений и улучшить качество жизни больных с АД.

Следует отметить, что увлажняющие смягчающие средства не обладают противовоспалительным действием и в меньшей степени облегчают симптомы, определяющие тяжесть течения АД. Со своей стороны, противовоспалительные препараты не предназначены для лечения сухости кожи.

Топические противовоспалительные препараты

ТГКС — хорошо изученная группа лекарственных средств. Несмотря на появление нового класса противовоспалительных средств — ТИК, они остаются препаратами первой линии в лечении обострений заболевания.

Как известно, при бронхиальной астме алгоритм применения ингаляционных кортикостероидов разработан и предусматривает регулярное их использование в качестве поддерживающей терапии больным всех степеней тяжести заболевания. При АД подход к назначению ТГКС иной и связан прежде всего с высоким потенциальным риском развития местных нежелательных реакций. При назначении ТГКС следует учитывать тяжесть заболевания, место локализации и возраст больного.

В педиатрической практике широко используют синтетическое производное гидрокортизона — гидрокортизона-17-бутират. Эстерификация гидрокортизона боковым звеном масляной кислоты по С17 позволила улучшить абсорбцию препарата через кожу и усилить его метаболизм. В результате гидрокортизона-17-бутират приобрел уникальное соотношение эффективность/безопасность: препарат относится к сильным стероидам (как бетаметазон 17-валерат или триамцинолон), но его местная и системная безопасности сравнимы с таким слабым стероидом, как гидрокортизон. Препарат может применяться длительно (до 4 недель), разрешен к применению у детей начиная с 6-месячного возраста. Отсутствие значимого угнетения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС) при использовании гидрокортизона 17-бутирата у здоровых добровольцев и пациентов с АД подтверждено в ряде клинических исследований.

Тормозящее влияние экзогенных кортикостероидов на гипофиз-адреналовую функцию вполне ожидаемо. Вместе с тем, как было недавно показано в оригинальном исследовании Наеск I. с соавторами, низкое содержание кортизола у больных с тяжелым течением АД в большей степени может быть связано со степенью тяжести самого заболевания, чем с применением ТГКС. Авторы сравнивали базальный уровень кор-

тизола в крови у 25 больных с тяжелой формой АД (1-я группа), которым требовалась госпитализация, и 28 амбулаторных больных со средней и тяжелой степенью АД (группа 2): у 80% пациентов 1-й группы уровень кортизола был достоверно ниже уровня больных 2-й группы ($p < 0,001$) и коррелировал с активностью заболевания.

Хотя преимущества ТГКС на основе гидрокортизона перед галогенизированными кортикостероидами не ставится под сомнение, влияние ТГКС на течение АД остается недоказанным. Как правило, не показано применение ТГКС с профилактической целью. Хотя в ряде опубликованных работ такой подход рассматривается.

В настоящее время с целью превентивной терапии обострений АД у детей и взрослых обосновано использование топических ингибиторов кальциневрина (ТИК). Уже можно считать, что на течение АД способна оказать влияние именно эта группа противовоспалительных средств.

ТИК — противовоспалительные препараты нестероидного ряда

В 80-е годы в Японии впервые из почвенных бактерий *Streptomyces tsukubaensis* была изолирована субстанция FK506, у которой ученые выявили иммуномодулирующее свойство, подобное циклоспорино А. Огромным преимуществом этого вещества явилась возможность его применения местно при воспалительных заболеваниях кожи. Избирательное действие FK506 в коже было основано на ингибировании фосфатазной активности кальциневрина, торможении транскрипции генов и связанной с ними продукции провоспалительных цитокинов (IL-2, IL-4, IL-5, GM-CSF и т. п.), что выражалось в терапевтическом эффекте самого препарата, получившего впоследствии название такролимус. Различие в молекулярном весе (у такролимуса он примерно на 30% меньше, чем у циклоспорино А, и составляет 804 Д) обуславливает способность препарата проникать через поврежденную кожу при АД.

В процессе дальнейших исследований из более чем 400 производных аскомицина путем ферментации был изолирован дериват SDZ ASM 981. Вначале данному веществу приписывали фунгицидное действие, однако спустя 20 лет у него было обнаружено иммуномодулирующее действие в коже. В дальнейшем эта субстанция получила название пимекролимус, который выпускается в одной лекарственной форме — 1% крем.

Сегодня такролимус и пимекролимус составляют новый класс противовоспалительных препаратов нестероидного ряда, используемых при лечении АД, — так называемых топических иммуномодулирующих макролидов. В России ТИК представлен пимекролимус кремом 1% и такро-

лимусом в форме мази, содержащей 0,03% и 0,1% активного вещества.

С момента появления ТИК опубликовано большое количество исследований, в том числе сравнительных. Несомненно, такие результаты строгих клинических испытаний, как уменьшение частоты обострений АД и потребности в ТГКС при использовании ТИК, свидетельствуют о стероидосберегающем эффекте ТИК. У этих препаратов есть также другие преимущества, в частности, ТИК не влияют на ГГНС. Пимекролимус не накапливается в коже даже при длительном применении, в том числе у младенцев; не вызывает атрофогенный эффект в коже, который обычно развивается уже на 8-й день применения ряда ТГКС в результате ингибирования ими синтеза коллагена в коже.

Результаты нескольких фармакокинетических исследований такролимуса у детей и взрослых также свидетельствуют о его минимальной абсорбции в системный кровоток. Так, концентрация такролимуса была ниже порогового значения ($< 0,5$ нг/мл) в 75–90% исследованных образцах крови больных АД. Абсорбция препарата, более выраженная у пациентов с тяжелым АД, значительно уменьшалась по мере заживления очагов поражения. Кроме того, при длительном применении у детей и взрослых сроком до 1 года не наблюдалось кумуляции такролимуса ни в коже, ни в сыворотке крови. Такролимус не подвергается метаболизму в коже, не влияет на содержание керамидов в роговом слое эпидермиса.

Превосходство такролимуса над плацебо у детей и взрослых с АД было продемонстрировано в трех крупных многоцентровых клинических исследованиях. Так, в исследовании Hanifin J. и соавт. среди 632 взрослых пациентов с АД, применявших такролимус сроком до 12 недель, значительное улучшение на фоне терапии ($\geq 90\%$ от исходного) наблюдалось у 37% и 27% пациентов, получавших 0,1% и 0,03% мазь такролимуса соответственно, по сравнению с 7% пациентов в группе плацебо. В исследовании Paller F. и соавт., включавшем 351 ребенка в возрасте от 2 до 15 лет со средней и тяжелой формой АД, обе концентрации мази такролимуса (0,1% и 0,03%) в течение 12 недель терапии также обеспечивали достоверно более выраженное улучшение клинических симптомов заболевания: как минимум умеренное улучшение наблюдалось по окончании лечения у 72,6% больных в группе 0,03% мази такролимуса, у 78% — в группе 0,1% мази такролимуса по сравнению у 26,7% пациентов в группе плацебо.

В первом рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании эффективности и безопасности такролимуса в виде 0,03%, 0,1% и 0,3% мази у пациентов со среднетяжелым и тяжелым АД статистически значимое улучшение по сравнению с плацебо во всех группах наблюдалось уже после трех дней терапии, что свидетельствует о быст-

ром развития эффекта на фоне терапии такролимусом, не уступающем ТГКС. Данные других сравнительных исследований также показали, что такролимус как минимум сравним или превосходит терапевтическую активность ТГКС при АД как у детей, так и у взрослых. Так, Reitamo S. и соавт. в двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании у 570 взрослых больных со средней и тяжелой степенью АД показали, что терапевтическая эффективность 0,1% мази такролимуса сравнима с действием ТГКС сильного класса гидрокортизона-17-бутирата. Причем подавление уровня воспалительных клеток, а также экспрессия цитокинов и рецепторов хемокинов наблюдались в большей степени при аппликации такролимуса. Таким образом, такролимус играет важную роль не только в торможении активности цитокинов, но и ИЛ-12-индуцированном переключении Th2- на Th1-цитокиновый профиль, что характерно для хронического течения АД.

Arkwright P. и соавт. у 96 детей со средней и тяжелой формой АД сравнивали эффективность 0,03% мази такролимуса и традиционно применявшихся ТГКС путем нанесения препаратов на два противоположных участка кожи: топический такролимус был эффективнее ТГКС у 72 из 93 больных (77%). Недавно в Японии было завершено сравнительное исследование по эффективности и безопасности длительного применения такролимуса у 568 взрослых больных: выраженное улучшение симптомов АД через 6 нед терапии диагностировано в 85% случаев, в 91% — через 26 нед и 52 нед, при этом эффективность препарата оставалась высокой на протяжении 2 лет наблюдения.

Показания для назначения ТИК

В вышеупомянутом согласительном документе по лечению и профилактике АД совместная международная экспертная группа пришла к заключению о том, что долгосрочный эффект ТИК на иммунную систему недостаточно ясен, в связи с чем следует ограничить применение этих препаратов у детей в возрасте до 2 лет, а также у детей и взрослых, имеющих иммунокомпрометирующие заболевания. Далее в документе говорится о том, что исследования безопасности ТИК у детей этой возрастной группы в настоящее время продолжаются. В частности, эксперты ссылаются на обширный обзор Paul C. с соавторами, который включает оценку эффективности и безопасности пимекролимуса крема 1%-го у младенцев на основании 4 фармакокинетических и 6 клинических исследований. Эти данные вкратце можно суммировать так: плазменная концентрация пимекролимуса у 35 пациентов была низкой и составляла 1 нг/мл в более 80% образцов, независимо от степени тяжести заболевания

и площади поражения кожи; она оставалась низкой на протяжении 1 года лечения. Уровень системной экспозиции пимекролимуса у младенцев был сравним с концентрацией в крови у более взрослых детей, что свидетельствует о том, что дети раннего возраста не представляют высокий риск для кожной абсорбции пимекролимуса крема 1%-го в зависимости от соотношения поверхности кожи/масса тела.

Особый интерес представляют сравнительные исследования эффективности и безопасности такролимуса и пимекролимуса у детей и взрослых, страдающих АД. Результаты трех сравнительных исследований были обобщены в обзоре Paller A. с соавторами. В рандомизированных, проведенных двойным слепым методом исследованиях приняли участие 1065 взрослых и детей с АД от легкой до очень тяжелой степени тяжести, которые использовали 0,1%-ную (взрослые) и 0,03%-ную (дети) мазь такролимуса в сравнении с 1%-ным кремом пимекролимуса 2 раза в день на протяжении ≤ 6 недель. Лечение такролимусом приводило к более выраженному улучшению показателя EASI, чем лечение пимекролимусом во всех группах, с достоверным различием для взрослых и детей в группе от среднетяжелого до очень тяжелого АД. Клинический успех (исчезновение или почти полное исчезновение) проявлений АД в конце лечения наблюдалось у 45,7% взрослых в группе такролимуса по сравнению с 27,1% в группе пимекролимуса ($p < 0,0001$); статистически значимое преимущество такролимуса по данному показателю также было выявлено у детей с АД среднетяжелого и тяжелого течения (32,4% против 17,7%, $p < 0,01$).

Одним из важных свойств ТИК является противозудный эффект, позволяющий предотвратить расчесы кожи (или минимизировать этот процесс), который, в свою очередь, приводит к усилению воспаления, вторичным инфекциям кожи и прогрессированию тяжести течения АД. Взрослые больные АД отмечали уменьшение выраженности зуда в группе пимекролимуса крема 1%-го на 2-е сутки от начала лечения, в группе такролимуса — на 3-й день. По данным других авторов, противозудный эффект пимекролимуса крема 1%-го проявлялся чуть позже, к концу 1-й недели от начала терапии и длился на протяжении всего периода его применения. В целом выраженность основных симптомов АД (зуд, эритема или лихенизация) достоверно снижалась через 3–10 дней в группе, где применяли крем пимекролимуса. По данным упоминавшегося выше обзора сравнительных исследований двух ТИК А. Paller с соавт., уменьшение интенсивности зуда по оценке пациентов было достоверно более выраженным среди пациентов, получавших лечение мазью такролимуса по сравнению с группой получавших крем пимекролимуса 1,0%-ный.

Чрезвычайно важен тот факт, что абсорбция ТИК через кожу снижается с продолжением их применения и улучшением кожного процесса. Обнаружено также, что ТИК достоверно снижают степень колонизации кожи *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) у больных АД, причем тормозящий эффект отмечен в первую неделю от начала терапии (известно, что ТГКС снижают уровень *S. aureus* лишь через 2 нед от начала их применения). На фоне применения ТИК документировано также снижение частоты инфекций кожи. Ингибиторы кальциневрина в топической форме идеальны для лечения АД с локализацией в периорбитальной области, где абсорбция ТГКС наиболее высока и есть опасность повышения внутриглазного давления.

В настоящее время ТИК показаны для лечения всех степеней тяжести течения АД детям в возрасте старше 2 лет и взрослым, пимекролимус чаще используют при легкой и средней степени тяжести.

Нежелательные реакции ТИК

Из нежелательных реакций ТИК иногда отмечают усиление гиперемии, транзиторное жжение или зуд кожи в месте аппликации. Пимекролимус, по некоторым данным, в меньшей степени вызывает жжение и зуд, чем такролимус. Такие нежелательные реакции, как незначительные и преходящие ощущения тепла и/или жжения, эритема и зуд в месте нанесения препаратов обычно проходят в течение первой недели терапии.

Andersen K. и Broesby-Olsen S. описали случай тяжелого аллергического дерматита после нанесения пимекролимуса крема 1%-го у взрослого пациента, страдающего рецидивирующим дерматитом рук. Диагностические пэтч-тесты показали, что контактная аллергия была вызвана входящим в состав препарата эмульсификатором алкоголя. В другом случае аллергический контактный дерматит развился у 15-летней девочки с АД на такролимус и на пимекролимус, причем реакцию вызывала активная субстанция препаратов.

Переносимость и безопасность

С момента клинического использования ТИК уже накоплен достаточный опыт о переносимости и безопасности лекарственных препаратов этой группы. До недавнего времени особо остро дискутировался вопрос о возможности образования лимфом в результате их применения. Комитет FDA (Food and Drug Administration, США) досконально изучил эту проблему. Анализ проводился в 2005 г. с учетом опыта применения ТИК у 7 млн американцев. Пять независимых экспертов, специализирующихся в области дерматологии, эпидемиологии, посттрансплантационной онкологии, а также педиатр-онколог не подтвердили наличия связи между

применением такролимуса и пимекролимуса и повышением риска образования опухоли. Эксперты напоминают о характерных признаках, способствующих возникновению лимфомы при проведении большим иммуносупрессивной или иммуномодулирующей терапии:

1. *Лимфомы чаще встречаются в легких и мягких тканях.*
2. *Клетки Лангерганса полиморфны или плеоморфны, или имеют место морфологические изменения типа лимфомы Ходжкина.*
3. *Характерно наличие генома Эпштейн-Бара в клетках лимфомы.*
4. *В-клеточная лимфома формируется через недели/месяцы или даже несколько лет после начала иммуномодулирующей терапии.*
5. *Лимфома спонтанно разрешается в 30–50% случаев после окончания радиотерапии.*

Хотя связь между использованием ТИК, развитием лимфом и рака кожи (базально-клеточная эпителиома и плоскоклеточная карцинома) не установлена, тем не менее комитет FDA потребовал внести соответствующее предостережение в инструкции по применению этих лекарственных средств, учитывая отсутствие результатов изучения безопасности длительной терапии ими. М. Naylor и соавторы провели анализ результатов двойных слепых плацебо-контролируемых исследований и двух долгосрочных открытых исследований такролимуса у пациентов с АД. Рассчитанная частота развития рака кожи у пациентов ≥ 40 лет на основании 1718 пациентов-лет применения мази такролимуса 9813 пациентами была сравнимой со средним показателем в США для популяции аналогичного возраста.

Доклинические исследования *in vitro* или *in vivo* не продемонстрировали наличие карциногенного, фотокарциногенного или мутагенного эффектов у пимекролимуса крема 1%-го. В экспериментах на животных образование лимфомы было связано с приемом высоких доз пимекролимуса перорально, превышающих в 31–343 раза дозу пимекролимуса крема, применяемого в лечении тяжелой формы АД у детей. Более того, распространенность не-Ходжкина лимфомы среди пациентов, использующих пимекролимус крем 1%-ный, была меньше, чем в общей популяции. В исследованиях *in vitro* на мышах, стандартной модели фотоканцерогенности у животных, применение мази такролимуса не было связано с увеличением повреждения ДНК в коже после облучения ультрафиолетом-В; уровень повреждения был даже меньше, чем у животных, у которых применялся ультрафиолет-В и мазь-плацебо.

Arellano F. и соавторы изучали связь между приемом иммуносупрессивных препаратов (системные и топические кортикостероиды, топические пимекролимус и такролимус) и риском возникновения рака у 293 253 пациентов с АД. Наибольший риск, с которым связано возникновение лимфомы, представляет тяжелая форма АД.

В то же время сам АД может ассоциироваться с опухолью, такой как Т-клеточная лимфома. Ведущий ученый по АД проф. D. Leung напоминает о том, что в некоторых случаях тяжелую форму АД даже следует дифференцировать с Т-клеточной лимфомой (особенно у пациентов в возрасте старше 21 года).

Индукция иммуносупрессии и тем самым повышение риска возникновения опухолей кожи и лимфом в большей степени, возможно, связаны с использованием системных кортикостероидов.

В 2005 г. ряд специалистов (Vieber T. с соавторами) опубликовали заявление-консенсус, в котором выражается их беспокойство по поводу предупреждения FDA, поскольку, с их точки зрения, данных о том, что местное применение мази такролимуса или крема пимекролимуса вызывает злокачественные опухоли, недостаточно. Согласно данному заявлению, как такролимус, так и пимекролимус интенсивно изучались в ходе клинических исследований у около 40 000 пациентов с АД в течение 10 лет; более 7,5 млн пациентов, из них около половины — дети, получали ТИК в рамках пострегистрационных наблюдений. Системная абсорбция этих препаратов очень незначительна и обнаруживаемая концентрация в сыворотке крови недостаточна для развития системной иммуносупрессии даже у маленьких детей с АД и поражением большой площади поверхности тела. Ни мазь такролимуса, ни крем пимекролимуса не были связаны с увеличением риска развития злокачественных опухолей в ходе клинических исследований. Лимфомы, идентифицированные путем спонтанных сообщений о нежелательных явлениях, не обладали характеристиками лимфом, связанных с иммуносупрессивной терапией.

Лечение такролимусом и пимекролимусом не сопровождалось системной иммуносупрессией у детей, одновременно получавших плановые вакцинации, а также увеличением частоты инфекций кожи.