

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

Վկայականի համարը՝ 03Ա066290 20.10.2004թ.

**Խմբագրակազմ**

<b>Գլխ. խմբագիր՝</b>	դոցենտ, բ.գ.բ. Ա. Այվազյան
<b>Գլխ. խմբագրի փնդակալ՝</b>	դոցենտ, բ.գ.բ. Գ. Ասլանյան
<b>Խմբագիր՝</b>	բ.գ.դ. Ն. Միրզոյան,
<b>Օգնական՝</b>	Ա. Ազարյան
<b>Խմբագիր - դիզայներ՝</b>	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.

**Редакция:**

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

**Редакционный совет:**

<b>Председатель:</b>	д.м.н. А. Топчян
<b>Члены:</b>	проф. Э. Амроян, Л. Казарян

Խմբագրութեան 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

<b>НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ</b> .....	<b>2</b>
<i>Пероральный ибупрофен</i> .....	2
<i>Внутривенные инфузии гидроксипрохлорида</i> .....	3
<i>Пероральный диклофенак</i> .....	4
<i>Лекарства содержащие вальпроат</i> .....	5
<b>БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ</b> .....	<b>6</b>
<i>Котримоксазол: смертельная тромбоцитопения</i> .....	6
<i>Оланзапина памоат</i> .....	6
<i>Перекись водорода</i> .....	7
<i>Ингибиторы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста</i> .....	9
<i>Топирамат: Дефекты Полей Зрения</i> .....	10
<i>Мизопропрост: серьезные сердечно-сосудистые эпизоды даже после одной дозы</i> .....	11
<i>Острое поражение почек, обусловленное лекарствами</i> .....	13
<i>Котримоксазол + ингибитор АПФ или БАР</i> .....	14
<i>Найдены веские доказательства связи между приемом парацетамола при беременности и риском развития астмы у детей</i> .....	15
<b>ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ</b> .....	<b>16</b>
<i>Антиоксиданты могут провоцировать развитие метастазов при меланоме</i> .....	16
<i>Разработан новый тест диагностики рака всего за 10 минут</i> .....	18
<i>Разработана противораковая вакцина, которая запоминает заболевание и борется с ним спустя годы</i> .....	19
<i>Вирус Зика</i> .....	19
<i>Опубликованы рекомендации CDC по ведению беременных с подозрением на заражение Вирусом Зика</i> .....	21
<b>МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ</b> .....	<b>23</b>
<i>Ишемический инсульт: быстро принять решение</i> .....	23
<i>Бетагистин: Галлюцинации</i> .....	24
<i>Омализумаб и хроническая крапивница</i> .....	25
<i>Экстракт листьев зеленого чая</i> .....	27
<i>Амброксол, Бромгексин: анафилактические реакции</i> .....	28
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	<b>29</b>
<i>Пропранолол и тяжелая младенческая гемангиома</i> .....	29

## НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

### ПЕРОРАЛЬНЫЙ ИБУПРОФЕН

#### Риск серьезных сердечных и цереброваскулярных побочных явлений при использовании высоких доз

**Канада.** Министерство здравоохранения Канады объявило о необходимости включения в инструкции *ибупрофен*-содержащих препаратов информации о повышенном риске серьезных побочных явлений со стороны сердца и инсульта при использовании ибупрофена в суточных дозах 2400 мг и выше.

Эти требования по изменению инструкций последовали после проведенного министерством здравоохранения Канады обзора данных по безопасности для оценки наличия возможной связи между сердечными и цереброваскулярными побочными явлениями и использованием *ибупрофена*, особенно в высоких дозах, по сравнению с другими НСПВЛ, в том числе – с селективным ингибитором ЦОГ2 – *целекоксибом*.

Было доказано наличие связи между пероральным применением *ибупрофена* в суточных дозах 2400 мг и выше и повышением риска сердечных приступов и инсульта.

Подобной связи не было обнаружено при безрецептурном использовании *ибупрофена* в суточных дозах 1200 мг и ниже. Эти данные сопоставимы с данными по использованию селективных ингибиторов ЦОГ2. Риск повышался, когда *ибупрофен* использовался в течение длительного времени, а также у пациентов, имеющих в анамнезе заболевания сердца, инсульт или неконтролируемое повышение артериального давления.

*Ибупрофен* – НСВПЛ, используемое для лечения боли, лихорадки и воспаления. Большинство безрецептурных *ибупрофен*-содержащих препаратов для применения у детей и взрослых содержат 400 мг или менее ибупрофена, а максимальная суточная доза *ибупрофена* для них составляет 1200 мг. Препараты, содержащие 600 мг *ибупрофена*, доступны только в качестве рецептурных лекарств, использующихся у взрослых и детей старше 12 лет для облегчения симптомов артрита (остеоартрита и ревматоидного артрита); максимальная суточная доза для них препаратов составляет 2400 мг.

Общая польза от применения *ибупрофена* продолжает превышать риски при условии использования в соответствии с рекомендациями. Следует избегать использования перорального *ибупрофена* в суточной дозе 2400 мг у пациентов с ишемической болезнью сердца, церебровас-

кулярными заболеваниями, застойной сердечной недостаточностью или имеющих факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний.

*Источник: Summary Safety Review, Health Canada, 23 апреля 2015 ([www.hc-sc.gc.ca](http://www.hc-sc.gc.ca))*

*WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2015, 12-13*

## **ВНУТРИВЕННЫЕ ИНФУЗИИ ГИДРОКСИЭТИЛКРАХМАЛА**

### **Противопоказания и предостережения**

**Объединенное Королевство.** Агентство по регулированию лекарств и товаров медицинского назначения (MHRA) информирует о необходимости введения новых противопоказаний, предостережений и мониторинга для гидроксиптилкрахмала.

Препараты гидроксиптилкрахмала являются коллоидными растворами, используемыми для увеличения объема плазмы. Крупные рандомизированные клинические испытания сообщают о повышении риска нарушения функции почек и смертности в период наблюдения свыше 90 дней у пациентов, получающих препараты гидроксиптил крахмала, по сравнению с пациентами, получающими кристаллоидные растворы. В связи с выявленными в ходе этих испытаний рисками в ноябре 2012 года Европейские регуляторные агентства начали обзор безопасности гидроксиптил крахмала.

Учитывая все доступные на настоящий момент данные, Европейское Агентство по лекарствам (EMA) пришло к заключению, что гидроксиптил крахмала должен быть противопоказан пациентам в тяжелом состоянии, а также пациентам с сепсисом или ожогами. Однако гидроксиптил крахмала может использоваться у пациентов с острой потерей крови, когда введения только кристаллоидов не достаточно. Помимо дополнений в разделе «Противопоказания» инструкций препаратов, необходимы также изменения и в разделе «Предостережения».

Достоверных долговременных данных по безопасности препарата у пациентов после хирургических вмешательств и с травмой недостаточно. Решением Евросоюза от производителей препаратов гидроксиптил крахмала требуется проведение дальнейших исследований по безопасности.

*Источник: Drug Safety Update, MHRA, Volume 8, issue 5, A3, декабрь 2014 г. ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk))*

*WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2015, 7*

## **ПЕРОРАЛЬНЫЙ ДИКЛОФЕНАК**

### **Не является более безрецептурным лекарством**

**Объединенное Королевство.** Агентство по регулированию лекарств и товаров медицинского назначения (MHRA) объявило о том, что пероральные формы диклофенака не должны более отпускаться без рецепта, так как его применение связано с небольшим повышением риска сердечно-сосудистых побочных эффектов.

Диклофенак – нестероидное противовоспалительное лекарство, используемое для лечения боли и воспаления. При его применении наблюдается небольшой риск развития серьезных сердечно-сосудистых побочных эффектов (в частности, инфаркта миокарда или инсульта). Исходя из этого, перед применением диклофенака пациентам рекомендуется проведение медицинского обследования для определения возможности его использования.

При выписывании или выдаче диклофенака следует учитывать следующее:

- *Пероральный диклофенак не должен продаваться без рецепта.*
- *Разослано сообщение об отзыве безрецептурного диклофенака.*
- *Рекомендации об изменении статуса диклофенака были пересмотрены в июне 2013 года.*
- *Препараты диклофенака для местного применения (напр. гели и мази) продолжают оставаться безрецептурными.*  
Рекомендации для пациентов включают:
- *Если Вы недавно приобрели в аптеке таблетки диклофенака без рецепта и продолжаете нуждаться в обезболивающем препарате, обратитесь к своему лечащему врачу или фармацевту, которые могут порекомендовать вам равноценную замену. Этого можно не делать, если к тому времени вы хотите прекратить прием диклофенака.*
- *Если Вы применяете диклофенак, приобретенный по рецепту врача, нет необходимости прекращать прием препарата. Обсудите этот вопрос во время следующего запланированного визита к врачу, если у вас есть какие-либо проблемы с сердцем или опасения относительно этого лечения.*

Источник: Drug Safety Update, MHRA, volume 8, issue 6: 4 января 2015  
([www.gov.uk/mhra](http://www.gov.uk/mhra))

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2015, 15

## **ЛЕКАРСТВА СОДЕРЖАЩИЕ ВАЛЬПРОАТ**

### **Дополнительные ограничения использования вальпроата у женщин и девочек**

**Ирландия.** Агентство по регулированию продуктов для использования у людей (HPRA) рекомендует выписывать вальпроат детям и подросткам женского пола, женщинам детородного возраста или беременным только при неэффективности или непереносимости других лекарств. В информации для пациентов и специалистов здравоохранения всех препаратов, содержащих вальпроат, уже существует подробно описанные предосторожности о возможном развитии врожденных дефектов и нарушений развития у детей, рожденных от матерей, принимавших вальпроат во время беременности. Эти предосторожности сейчас еще более усилены.

При первом назначении вальпроата врачи должны тщательно взвесить все выгоды и риски лечения этим препаратом, а также рутинно пересматривать лечение при достижении девочками пубертатного возраста, при планировании женщиной беременности или в случае развития беременности.

Лечение вальпроатом должно назначаться и контролироваться врачами, имеющими опыт лечения эпилепсии и биполярных расстройств.

Все пациенты женского пола должны быть проинформированы о:

- *риске применения вальпроата при беременности;*
- *необходимости применения эффективных методов контрацепции при приеме вальпроата;*
- *необходимости регулярного наблюдения у врача и пересмотра лечения;*
- *необходимости немедленной консультации с лечащим врачом при планировании беременности или ее развитии.*

Источник: Drug Safety Update, MHRA, volume 8, issue 6: 4 января 2015 ([www.gov.uk/mhra](http://www.gov.uk/mhra))

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2015, 15

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### **КОТРИМОКСАЗОЛ: СМЕРТЕЛЬНАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**

#### **Гиперчувствительность**

*Котримоксазол* – комбинация производного сульфаниламидов и антифолатного антибиотика *триметоприма* – подвергает пациентов риску развития гематологических нарушений, в том числе тромбоцитопении. Это является одним из видов гиперчувствительности к *котримоксазолу*, который вызывает также реакции гиперчувствительности, поражающие другие органы.

В конце 2014 года Министерство здравоохранения Канады получило 130 сообщений о тромбоцитопении у пациентов, получающих *котримоксазол*. В более чем половине этих случаев поражились только тромбоциты. Двенадцать пациентов умерло.

Существует множество других лекарств, помимо *котримоксазола*, которые могут вызывать потенциально тяжелую тромбоцитопению. При развитии тромбоцитопении необходимо изучить вероятность ее лекарственного происхождения и рассмотреть вопрос отмены подозреваемых препаратов (одного или нескольких).

*Translated from Rev Prescrire April 2015: 35 (378):270*

*Prescrire International July 2015/Volume 24, N 162:185*

### **ОЛАНЗАПИНА ПАМОАТ**

#### **Случаи смерти, связанные с инъекционным лекарством против шизофрении**

**США.** Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США объявило о результатах расследования двух случаев смерти после инъекции оланзапина пamoата длительного действия (*Zyprexa Relprevv*).

Результаты расследования были спорными. Нельзя было исключить вероятность того, что смерть была вызвана быстрым поступлением лекарства в кровоток после внутримышечного введения препарата. На основании всей имеющейся информации FDA на настоящий момент не рекомендует внесение каких-либо изменений в действующие инструкции или при использовании инъекций оланзапина пamoата. Пациентам не следует прекращать лечение без обсуждения со своим лечащим врачом.

Оланзапин пamoат может использоваться для лечения симптомов шизофрении, включающих слуховые и зрительные галлюцинации, па-

тологическую подозрительность или замкнутость.

FDA уведомляет о том, что специалисты здравоохранения должны продолжать соблюдать требования Программы опеки пациентов фармкомпаний Zyrhexa Relprevv по оценке риска и стратегии снижения риска (Risk Evaluation and Mitigation Strategy – REMS) и следовать рекомендациям, указанным в действующей на настоящий момент инструкции препарата. Требования REMS включают:

- *Лечащий врач, лечебное учреждение, в котором будет проводиться лечение, аптека и сам пациент должны быть зарегистрированы в Программе опеки пациентов фармкомпаний Zyrhexa Relprevv.*
- *Инъекции оланзапина памоата должны проводиться в сертифицированном со стороны REMS лечебном учреждении, готовом оказать экстренную помощь.*
- *Пациенты должны находиться под постоянным мониторингом в сертифицированном со стороны REMS лечебном учреждении в течение, по крайней мере, 3 часов после проведения инъекции.*
- *Сотрудники лечебного учреждения должны сопровождать пациентов, получивших оланзапина памоат, до места их постоянного пребывания.*

Источник: Drug Safety Communication, US FDA, 23 марта 2015 г. ([www.fda.gov](http://www.fda.gov))

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2015, 21

## **ПЕРЕКИСЬ ВОДОРОДА**

### **Риск воздушной эмболии**

**Объединенное Королевство.** Агентство по регулированию лекарств и товаров медицинского назначения (MHRA) сообщает об угрожающих жизни и смертельных случаях воздушной эмболии при использовании перекиси водорода во время хирургических операций и напоминает специалистам здравоохранения о том, что при хирургических операциях перекись водорода не должна использоваться.

Применение перекиси водорода в концентрациях до 6% показано для дезинфекции неглубоких порезов, ран и кожных язв. Она показана также в концентрации 1.5% для полоскания полости рта и горла.

MHRA напоминает специалистам здравоохранения о том, что использование перекиси водорода в закрытых полостях тела и для обработки глубоких или больших ран противопоказано. При контакте с тканями



перекись водорода быстро разрушается, превращаясь в воду и кислород. При развитии этой реакции в закрытом пространстве большое количество образовавшегося кислорода может вызвать воздушную эмболию.

В мае 2014 года MHRA получило сообщение о случае развития воздушной эмболии, связанной с использованием перекиси водорода. MHRA обладает также информацией о ряде опубликованных по всему миру сообщений об угрожающих жизни или смертельных случаях воздушной эмболии при использовании перекиси водорода при оперативных вмешательствах, пять из которых были зарегистрированы в Объединенном королевстве. В большинстве сообщений описывалась сердечная и дыхательная недостаточность, развивающаяся в течение секунд или минут после использования перекиси водорода для орошения раны или ее тампонады ватными тампонами, пропитанными перекисью водорода. Иногда эти явления сопровождалось клиническими признаками, связанными с избыточным образованием воздуха, а именно, операционной эмфиземой, пневмоцефалией, аспирацией воздуха из центральной системы для внутривенного вливания или наличием пузырьков воздуха при трансэзофагеальной эхокардиографии. Несмертельные эпизоды иногда сопровождалось поражениями нервной системы, такими как нейровегетативный статус и гипоксическая энцефалопатия.

Советы специалистам здравоохранения:

- *Не использовать перекись водорода при операциях;*
- *Использование перекиси водорода противопоказано в закрытых полостях тела и при обработке глубоких или больших ран в связи с риском развития эмболии.*

Источник: Drug Safety Update, MHRA, Volume 8, issue 5, A4, декабрь 2014 г. ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk))

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2015, 14

## **ИНГИБИТОРЫ РЕЦЕПТОРОВ СОСУДИСТОГО ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ФАКТОРА РОСТА**

### **Тромботическая микроангиопатия**

**Канада.** Министерство здравоохранения Канады объявило о начале обзора безопасности для оценки возможного риска развития тромбов в мелких сосудах (тромботической микроангиопатии/ТМА), связанного с использованием ингибиторов рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста. Проведению этого обзора способствовало получение подобной информации от одного из производителей этой группы лекарств.

Ингибиторы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста используются для лечения различных форм рака. В зависимости от формы рака используется ингибитор специфического рецептора. Ингибиторы рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста замедляют рост и распространение раковых клеток, подавляя их кровоснабжение.

Был проведен обзор безопасности следующих ингибиторов рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста: *сунитиниба*, *сорафениба*, *пазопаниба*, *вандетаниба*, *акситиниба* и *регорафениба*.

Тромботическая микроангиопатия или тромбообразование в мелких сосудах относится к группе заболеваний, которые приводят к образованию тромбов в мелких сосудах, что может привести к поражению органов. Признаки и симптомы этих заболеваний могут включать повышенное образование гематом, кровотечение, снижение количества тромбоцитов и эритроцитов в периферической крови, высокое артериальное давление и выраженную слабость. Другими органами и системами организма, которые могут при этом поражаться, являются почки и нервная система. Информация о риске использования ингибиторов рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста включена в инструкцию отдельных представителей этой группы лекарств, а именно *сунитиниба* и *пазопаниба*.

В обзоре оценены доступные данные об ингибиторах рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста и риска тромботической микроангиопатии, а также связи этого риска со всеми представителями этой группы лекарств. На момент проведения обзора Министерство здравоохранения Канады не получало каких-либо сообщений о случаях тромботической микроангиопатии, связанной с использованием какого-либо ингибитора рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста.

В научных изданиях опубликовано одиннадцать случаев тромбо-

тической микроангиопатии, связанной с сунитинибом. В некоторых из этих случаев тромботическая микроангиопатия исчезала или ее течение улучшалось после отмены сунитиниба.

Исходя из этого Министерство здравоохранения Канады заключает, что на настоящее время доказательств для пересмотра инструкций всех представителей ингибиторов рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста недостаточно.

Министерство здравоохранения Канады продолжит мониторинг информации о побочных реакциях ингибиторов рецепторов сосудистого эндотелиального фактора роста для идентификации и оценки возможного вреда.

Источник: Drug Safety Newsletter, HPRA, декабрь 2014 г.  
WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2015, 16

## **ТОПИРАМАТ: ДЕФЕКТЫ ПОЛЕЙ ЗРЕНИЯ**

### **Необходимо соблюдать меры предосторожности**

*Топирамат* – противоэпилептическое средство, механизмом действия которого является блокада натриевых каналов, модуляция ГАМК-рецепторов, а также умеренное торможение карбоангидразы. Препарат известен своей способностью вызывать побочные эффекты со стороны глаз, включающие острую миопию и глаукому.

В конце 2014 года Австралийское регуляторное агентство по лекарствам предупредило о риске развития дефектов поля зрения при использовании *топирамата*, возникающих у пациентов без повышенного внутриглазного давления. Во всех известных случаях эти дефекты были обратимыми.

К примеру, у 22-летнего мужчины, принимающего *топирамат* в дозе 100 мг/день в течение 7 месяцев для контроля судорог, и у 21-летней женщины, принимающей *топирамат* в дозе 150 мг/день в течение около 1 года по тому же показанию, развилась потеря части периферического зрения; у обоих пациентов отмечалось значительное улучшение после отмены *топирамата*.

Другие противоэпилептические лекарства, в том числе *прегабалин* и *вигабатрин*, также известны своей способностью вызывать дефекты поля зрения.

*Топирамат* имеет много побочных эффектов, некоторые из которых, такие как подобные нарушения поля зрения, трудно идентифицировать. Так как нарушения поля зрения могут приводить к несчастным случаям,

пациенты должны быть проинформированы об этом риске во время регулярной оценки вреда и пользы их текущего лечения *топираматом*.

Translated from Rev Prescrire March 2015; 35 (377):190

Prescrire International July 2015/Volume 24, N 162:185

### **МИЗОПРОСТОЛ: серьезные сердечно-сосудистые эпизоды даже после одной дозы**

*Мизопроустол* является синтетическим аналогом физиологического простагландина E1. Во Франции он одобрен для использования в двух очень разных областях медицины. При лечении язвы желудка и 12-перстной кишки показана доза 200 мкг перорально 4 раза в день в течение 4-8 недель. Для прерывания беременности показано пероральное однократное введение 400 мкг для проведения лекарственного аборта в комбинации с антагонистом прогестерона мифепристоном или для размягчения шейки матки перед проведением хирургического аборта методом вакуумной аспирации.

Кроме того, *мизопроустол* используется off-label (по неуказанному в инструкции показанию) перорально, сублингвально или вагинально (иногда в дозах, превышающих одобренные пероральные) при ряде других ситуаций в гинекологии и акушерстве: при выкидыше, медицинском аборте позднее 49 дня беременности, стимуляции родов или для подготовки к введению внутриматочных средств.

Во Французской краткой характеристике *мизопроустола* при использовании в гинекологии и акушерстве кратко отмечаются сердечно-сосудистые побочные эффекты, возникающие при применении производных простагландинов.

Исследование регионального центра по фармаконадзору города Турс предоставило дополнительные сведения по сердечно-сосудистым эффектам *мизопроустола*.

#### **Инфаркт миокарда, инсульт**

Исследователи идентифицировали серьезные коронарные или цереброваскулярные побочные эффекты, связанные с использованием *мизопроустола*, которые были зарегистрированы во Французской базе данных фармаконадзора за период до конца 2012 года и о которых были проинформированы фармацевтические компании. Обзор полученных данных был опубликован в мае 2013 года.

Во всем мире зарегистрировано 63 сообщения о сердечно-сосудистых и неврологических побочных эффектах у пациентов, получающих *мизопроустол*, включающие: 22 случая инфаркта миокарда, 5 из кото-

рых развился у женщин во время electiveного аборта; 19 случаев стенокардии, 14 случаев инсульта и 3 случая проходящих нарушений мозгового кровообращения. Отсутствовали подробности относительно использования *мизопростола* по иным, кроме применения в акушерстве, показаниям, а также его дозировке.

### **Выше риск при вагинальном пути введения**

Биодоступность мизопростола при вагинальном пути введения выше, чем при пероральном.

Эти фармакокинетические данные согласуются с данными о том, что при интравагинальном введении эффективность *мизопростола* выше и чаще развиваются дозозависимые побочные эффекты. Использование высоких доз интравагинально повышает вероятность развития побочных эффектов, обусловленных ишемическими нарушениями.

### **Пациенты с повышенным сердечно-сосудистым риском**

Эти побочные эффекты чаще развиваются у женщин с факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: ожирение, курение или беременность в возрасте старше 35 лет. Четыре из шести случаев инфаркта миокарда или стенокардии, возникших во время акушерско-гинекологических процедур, развились у курящих женщин, получивших 800 мкг *мизопростола* интравагинально. У двух женщин развился спазм коронарных артерий.

### **На практике: остерегаться использования без предварительной оценки**

Мизопростол вызывает редкие, но серьезные побочные эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, даже при однократном и интравагинальном введении.

Этот риск следует учитывать при идентификации ситуаций, при которых выше вероятность развития этих нарушений, а именно: повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний, использование высоких доз или вагинальный путь введения.

При медицинском аборте целесообразно однократное введение дозы в 400 мкг. При идентификации высокого сердечно-сосудистого риска, если не выбран альтернативный метод лечения, лучше предупредить пациенток об эффектах этого препарата на сердце и рекомендовать информировать врача при развитии чувства тяжести в груди. Не следует оставлять женщину без медицинского наблюдения в течение нескольких часов после введения *мизопростола*.

Translated from Rev Prescrire February 2015; 35 (376):108-110

Prescrire International July 2015/Volume 24, N 162:183

## **ОСТРОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЛЕКАРСТВАМИ**

Ассоциацией нефрологов Восточной Франции в сотрудничестве с Региональными центрами фармаконадзора за период между маем 2012 года и апрелем 2013 года было идентифицировано 24 случая острого интерстициального нефрита, обусловленного лекарствами. Острый интерстициальный нефрит может значительно нарушать функцию почек, часто требуя при этом проведение почечного диализа. Обычно острый интерстициальный нефрит вызывают лекарства.

Лекарствами, вызвавшими нефрит, были часто используемые препараты: антагонисты витамина К, главным образом, *флуиндион*; антибиотики; нестероидные противовоспалительные лекарства; ингибиторы протонного насоса; *фуросемид*; *нифедипин*.

Время начала заболевания в среднем находилось в промежутке от 1.5 недель для нестероидных противовоспалительных лекарств до 19 недель – для ингибиторов протонного насоса.

Основными проявлениями были: тошнота и рвота (4 пациента), кожные нарушения (3 пациента), зуд (3 пациента), лихорадка (2 пациента), боли в пояснице (2 пациента) и артралгия (1 пациент). Анализ мочи выявлял протеинурию, гематурию и лейкоцитурию. В дополнение к заметно повышенным уровням креатинина в плазме крови у некоторых пациентов наблюдались нарушения со стороны крови: анемия (9 пациентов), эозинофилия (4 пациента), тромбоцитопения (2 пациента).

Лекарства, приведшие к развитию острого интерстициального нефрита, были отменены у всех 24 пациентов, а 16 из них получили лечение глюкокортикостероидами. У 14 пациентов хроническое заболевание почек сохранялось в течение, по крайней мере, 3 месяцев после отмены лекарства.

**На практике.** У пациентов с повышенным уровнем креатинина в плазме крови, особенно при наличии гематурии, следует учитывать вероятность обусловленного лекарствами острого поражения почек для того, чтобы своевременно отменить лекарство и сохранить функцию почек.

*Translated from Rev Prescrire January 2015; 35 (375):30*

*Prescrire International April 2015/Volume 24, N 159:97*

**КОТРИМОКСАЗОЛ + ИНГИБИТОР АПФ ИЛИ БАР****Гиперкалиемия**

*Котримоксазол* – антибактериальный препарат, представляющий собой комбинацию *сульфаметоксазола* и *триметоприма*, может вызывать гиперкалиемию. Сочетанное применение *котримоксазола* с другими лекарствами, способными повышать уровень калия в крови, такими как ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторы ангиотензиновых рецепторов (БАР), может привести к тяжелой гиперкалиемии с риском развития сердечной аритмии.

К концу 2014 года группа канадских исследователей опубликовала результаты комплексного исследования случай-контроль, включившего 1110 случаев пациентов в возрасте 66 лет и старше, которые принимали ингибитор АПФ или БАР и внезапно умерли в течение 7 дней после приема антибиотиков по поводу инфекции мочевых путей. Этим пациентам сравнили с контрольной группой пациентов, имеющих ряд схожих показателей, которые выжили после приема одного из тех же антибиотиков. В 288 случаях под вопросом находился *котримоксазол*. Риск смертельного исхода был статистически значимо выше у *котримоксазола* по сравнению с *амоксициллином* (относительный риск 1.83; 95% доверительный интервал 1.5-2.2). *Амоксициллин* был выбран в качестве препарата сравнения, так как известно, что он может вызывать сердечные нарушения и гиперкалиемию.

Второе исследование, проанализировавшее 14-дневный интервал после назначения антибиотика, выявило схожие результаты.

По сравнению с контрольной группой наблюдалось на три случая больше случаев внезапной смерти на 1000 назначений *котримоксазола*.

Сочетанное использование двух и более лекарств, способных вызывать гиперкалиемию, может приводить к смертельным побочным эффектам. Практикующие врачи должны быть внимательны при назначении этих лекарств, избегать их сочетанного назначения и тщательно контролировать уровень калия в плазме крови в тех случаях, когда невозможно избежать использования этих комбинаций.

*Translated from Rev Prescrire February 2015; 35 (376):108-110*

*Prescrire International July 2015/Volume 24, N 162:183*

## **НАЙДЕНЫ ВЕСКИЕ ДОКАЗАТЕЛЬСТВА СВЯЗИ МЕЖДУ ПРИЕМОМ ПАРАЦЕТАМОЛА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И РИСКОМ РАЗВИТИЯ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

Прием парацетамола при беременности увеличивает риск развития астмы. Об этом сообщила исследовательская группа под руководством Марии Магнус (MariaMagnus) из Норвежского института общественного здоровья (Norwegian Institute of Public Health). Исследователи подчеркнули, что парацетамол является одним из наиболее популярных препаратов, используемых будущими мамами.

Авторы проанализировали данные о здоровье 114.5 тысяч детей. Они выяснили, у скольких из них была диагностирована астма в возрасте между 3 и 7 годами, а также принимали ли их матери парацетамол во время беременности. Чаще всего будущие мамы употребляли это лекарство при лечении гриппа, в качестве болеутоляющего средства и для снижения высокой температуры.

Оказалось, что прием парацетамола во время беременности существенно повышал вероятность развития астмы – в группе риска оказались трехлетние дети, чьи матери при вынашивании неоднократно употребляли препарат.

Исследователи подчеркивают, что им удалось показать взаимосвязь между использованием парацетамола и развитием астмы, а причины, по которым женщинам приходилось принимать препарат, на риск развития заболевания не влияли.

<http://medicalxpress.com/journals/international-journal-of-epidemiology>



## ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### **АНТИОКСИДАНТЫ МОГУТ ПРОВОЦИРОВАТЬ РАЗВИТИЕ МЕТАСТАЗОВ ПРИ МЕЛАНОМЕ**

**Роксанна Нельсон**

**23 октября 2015 г.** Данные нового исследования, несмотря на то, что они пока предварительные, могут пролить свет на тот факт, почему антиоксиданты не стоит назначать пациентам с раковыми заболеваниями.

На основании результатов этого исследования, опубликованного он-лайн в журнале *Nature*, можно сделать предположение, что антиоксиданты, по крайней мере, при меланоме, ускоряют прогрессирование заболевания, провоцируя развитие метастазов.

Ведущий автор исследования, доктор философии, директор Исследовательского института детского возраста Шон Моррисон и Мери Мак-Дермотт Кук, сотрудница отделения педиатрической генетики Медицинского центра Далласа (штат Техас), отмечают, что полученные данные предполагают наличие от использования антиоксидантов большей пользы раковым клеткам, чем нормальным. Т.е. пациентам с онкологическими заболеваниями стоит дважды подумать, прежде чем дополнять свою диету большими дозами антиоксидантов.

В этом исследовании клетки меланомы человека, взятые у нескольких пациентов, были трансплантированы в *NOD-SCID-II2rg*<sup>-/-</sup> мышей. У мышей, получавших антиоксидант *N-ацетил-цистеин*, наблюдалось более быстрое распространение рака. Это существенно повышало частоту обнаружения клеток меланомы в крови у части мышей и существенно повышало тяжесть метастатической болезни у всех животных.

Авторы отмечают, что, по крайней мере, у мышей антиоксиданты увеличивают способность раковых клеток распространяться по организму и вызывать метастазы. У метастазирующих клеток меланомы был выявлен высокий уровень оксидативного стресса, который, в свою очередь, приводит к гибели большинства этих клеток. Следовательно, оксидативный стресс ограничивает дистанционные метастазы клеток меланомы. При введении антиоксидантов мышам большинство метастазирующих клеток меланомы получали способность к выживанию и увеличивалась тяжесть метастатического поражения.

Несмотря на то, что исследование было проведено на мышах, ведущий автор исследования доктор Моррисон замечает, что результаты могут быть экстраполированы на людей. Ранее было показано, что поведение клеток меланомы человека у мышей прогнозирует их поведение в чело-

веческом организме. Однако важно помнить о том, что это исследование проведено на мышах, а не людях.

Другими исследованиями показано, что в начале развития рака раковые клетки также находятся в состоянии оксидативного стресса, и антиоксиданты могут спровоцировать развитие рака. Настоящее исследование отличается от предыдущих тем, что изучались более поздние стадии рака – скорее распространение, чем его начало.

Существуют также клинические доказательства того, что антиоксиданты могут оказывать негативное влияние в плане развития раковых заболеваний. Данными этого исследования предлагается возможный механизм, по которому у пациентов, принимающих антиоксиданты, могут наблюдаться худший исход заболевания.

### ***Вредные воздействия в клинических испытаниях***

Как уже сообщалось ранее, данные испытания SELECT (Selenium and Vitamin E Cancer Prevention Trial – Испытание профилактики рака селеном и витамином E), которое должно было определить, могут ли эти пищевые добавки защитить от развития рака предстательной железы, показали, что у некоторых мужчин антиоксидантные пищевые добавки в действительности повышают риск рака предстательной железы.

Результаты другого исследования также подвергли сомнению пользу от использования антиоксидантов, на этой раз – при раке легких. Было показано, что пациенты на ранней стадии немелкоклеточного рака легких не выигрывают от применения селена, и даже предполагается наличие вредного воздействия. Процент первичной множественности злокачественной опухоли был выше в группе, получающей антиоксидант, однако разница была статистически незначимой, и, следовательно, могла явиться результатом шанса.

Другое исследование изучало лежащую в основе генетику для выяснения того, какая популяция мужчин, у которых уже выявлен рак предстательной железы, более подвержена вредному воздействию селена. Среди мужчин с генотипом AA более высокие уровни селена были связаны с 40% снижением риска агрессивного течения заболевания (относительный риск 0.60), тогда как среди мужчин с V аллелей (VV или VA генотип) более высокие уровни селена почти вдвое повышали риск агрессивного течения рака (относительный риск 1.82;  $P = 0.007$  для взаимодействия).

Ведущий автор генетического исследования доктор медицины Филлип Кантофф, директор Центра онкологии мочеполового тракта Ланка и вице-председатель и заведующий Подразделением онкологии солидных опухолей Отделения онкологии Института рака Дана-Фарбера (Бостон),

отмечает, что отдаленные результаты исследования SELECT показали, что использование витамина Е или селена чаще приводит к развитию рака или делает его течение более агрессивным.,

### **Про-оксиданты?**

Доктор Моррисон объясняет, что следующим шагом является дальнейшее изучение возможных механизмов и, вероятно, разработка методов терапии. «Из нашего опыта известно, что раковые клетки обладают способностью приспосабливаться, так что они могут справиться с оксидативным стрессом. Теоретически, повышение степени оксидативного стресса затрудняет развитие метастазов. Мы хотим проверить, может ли увеличение оксидативного стресса посредством применения про-оксидантов предотвратить развитие метастазов. Для этого сначала нужно лучше понять те метаболические изменения, которые возникают в раковых клетках».

<http://www.medscape.com/viewarticle/853159>

## **РАЗРАБОТАН НОВЫЙ ТЕСТ ДИАГНОСТИКИ РАКА ВСЕГО ЗА 10 МИНУТ**

Группа ученых из Калифорнийского университета (California State University) под руководством Дэвида Вонга (David Wong) разработала тест для быстрой диагностики рака. Его проведение занимает всего 10 минут, а для анализа требуется лишь капля слюны пациента. В ходе теста анализируются фрагменты опухолевой ДНК, циркулирующие в жидкостях организма. Этот подход также известен как жидкая биопсия.

Авторы утверждают, что метод не только прост в применении, но и позволяет диагностировать заболевание со 100% точностью. Кроме того, он неинвазивен, а значит его проведение менее травматично для пациентов.

Испытания теста на больных с раком легкого начнутся уже в этом году, а в перспективе тест будет использоваться и в клинической практике, уверены авторы. Он поможет точно диагностировать не только опухоли легкого, но и другие формы рака. Кроме того, его можно будет использовать для выявления диабета или других заболеваний.

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2016/02/15/094cancer/>

## **РАЗРАБОТАНА ПРОТИВОРАКОВАЯ ВАКЦИНА, КОТОРАЯ ЗАПОМИНАЕТ ЗАБОЛЕВАНИЕ И БОРЕТСЯ С НИМ СПУСТЯ ГОДЫ**

Новая революционная противораковая терапия, запоминающая болезнь, позволяет предупреждать повторное развитие рака. В основе – сгенерированные иммунные клетки. Такая терапия не только активировывает природные защитные силы организма в борьбе против рака, но и работает в качестве прививки, пишет *The Telegraph*. Если рак повторяется, иммунные клетки сразу помогут быстро избавиться от опасных клеток. В исследовании на 10 пациентах показано, что сгенерированные иммунные клетки сохранялись в течение как минимум 14 лет,

Специалисты подчеркивают, что это клетки с иммунной памятью. Их протестировали на 26 пациентах с острым лимфобластным лейкозом (им оставалось жить максимум 2-5 месяцев). Между тем, через 18 месяцев у 24 пациентов наблюдалась полная ремиссия.

Сейчас ученые работают над новой волной иммунных клеток, которые могли бы чувствовать молекулы. Это антигенные рецепторы, отслеживающие и устраняющие разные типы рака. Если соединить данные клетки с клетками, наделенными иммунной памятью, то получится мощное средство против рака, более безопасное и работоспособное, чем химиотерапия.

[http://meddaily.ru/article/18Feb2016/imk\\_simpa](http://meddaily.ru/article/18Feb2016/imk_simpa)

## **ВИРУС ЗИКА**

Вирус Зика был обнаружен в 1947 году у обезьян в лесах Азии и Африки. Большого интереса для ученых он не представлял, так как на протяжении 30 лет встречались лишь единичные случаи заражения людей. Инфекцию разносят комары *Aedes aegypti* или так называемый египетский комар. Свое название вирус получил в честь леса Зика в Уганде, где он и был впервые обнаружен. В начале 50-х годов прошлого века это заболевание было впервые зафиксировано у человека. Однако никакой паники в медицинском сообществе не возникло, так как за 60 лет было всего 15 пострадавших. Первая крупная вспышка инфекции произошла в 2007 году на острове Яп в Тихом океане, в 2013 – во Французской Полинезии, а в 2015 году – в Бразилии.

На территории Бразилии уже более 1 миллиона заболевших, а с октября там было зафиксировано 4 тысячи новорожденных с микроцефалией. Еще 20 тысяч человек заражены в Колумбии. Все больше больных

появляется в Венесуэле, Мексике и Гватемале. В общей сложности инфекция проникла как минимум в 23 страны и вышла за пределы Латинской Америки. Вспышки уже были зарегистрированы в Азии и Африке, сообщалось о заболевших в США и Европе.

Глава ВОЗ Маргарет Чан отметила, что лихорадка Зика уже превратилась из малоопасной болезни в серьезную угрозу здоровью людей. По ее словам, только в этом году вирусом могут заразиться от трех до четырех миллионов человек в Южной, Центральной и Северной Америке.

Особенную опасность вирус представляет для беременных и женщин, которые планируют беременность, поскольку инфекция может вызвать серьезные патологии развития плода. Заражение вирусом Зика во время беременности может грозить младенцу микроцефалией. В связи с этим у детей могут быть нарушения слуха, зрения, умственная и физическая отсталость. Также в группе риска находятся и те женщины, которые только планируют свою беременность — инкубационный период вируса Зика может продолжаться до 2 лет.

Смертельных случаев из-за осложнений, вызванных опасной инфекцией, пока нет, но ВОЗ не дает гарантий, что их не будет и дальше.

### ***Симптомы вируса Зика***

Инфекция в организме человека может напоминать обычную простуду, но иногда к недомоганию и повышенной температуре тела добавляются следующие симптомы:

- *сыпь на лице и теле*
- *головная боль*
- *боль в спине и суставах*
- *конъюнктивит*
- *озноб*
- *тошнота и рвота.*

Обычно симптомы проявляются на 3–12 день после заражения и могут присутствовать в течение недели. Однако нужно помнить, что все симптомы индивидуальны, а у около 80% зараженных вирусом Зика отсутствуют какие-либо симптомы.

Инфекция передается при укусах комаров *Aedes aegypti*. Также недавно стало известно, что в Соединенных Штатах официально подтвержден первый случай передачи вируса Зика половым путем.

На данный момент специального лечения нет. Состояние заболевших облегчают только болеутоляющими и жаропонижающими препаратами.

**Как защититься от инфекции?**

ВОЗ рекомендует использовать репелленты в странах, где обитают комары *Aedes aegypti* (государства всего Западного полушария, кроме Канады и континентальной части Чили), носить там длинную одежду и не открывать в гостинице окна, не оборудованные москитной сеткой. Укусы комаров обычно наблюдается в дневное время.

Специфической вакцины против вируса Зика также нет. Однако многие ученые занимаются срочной разработкой препарата, который поможет обезопасить людей.

**ОПУБЛИКОВАНЫ РЕКОМЕНДАЦИИ CDC ПО  
ВЕДЕНИЮ БЕРЕМЕННЫХ С ПОДОЗРЕНИ-  
ЕМ НА ЗАРАЖЕНИЕ ВИРУСОМ ЗИКА**

Центр по контролю и профилактике заболеваний (CDC) США опубликовал предварительные рекомендации по ведению беременности у женщин, находящихся в группе повышенного риска заражения вирусом Зика. Не так давно было установлено, что эта инфекция, передаваемая с укусами комаров из рода *Aedes*, может привести к развитию микроцефалии у плода.

В настоящее время случаи заражения вирусом Зика отмечены в ряде стран Латинской Америки, Центральной Африки и Юго-Восточной Азии. Однако ареал распространения комаров-переносчиков инфекции значительно шире, что делает возможным появление новых очагов в других регионах, включая территорию США.

CDC рекомендует беременным женщинам избегать посещения районов, в которых наблюдаются случаи инфицирования вирусом Зика. Если невозможно избежать посещения этих районов, необходимо использование репеллентов.

Согласно рекомендациям CDC, женщины детородного возраста, посещавшие регионы, в которых отмечена циркуляция вируса, подлежат обязательному тестированию на вирус Зика при наличии таких симптомов, как лихорадка, боли в суставах, макулопапулезная сыпь, вирусный конъюнктивит и др. Таких пациенток также необходимо проверять на заражение вирусами чикунгунья, денге и другими тропическими инфекциями со схожей симптоматикой.

Женщинам, которые посещали эндемичные по вирусу Зика районы будучи беременными, необходимы регулярные УЗИ-исследования для оценки развития головного мозга плода, независимо от наличия симптомов заболевания. Данная рекомендация связана с тем, что в большинстве

случаев инфекция протекает бессимптомно, однако риск нарушения развития плода при этом сохраняется. Серологическое исследование на вирус Зика показано только женщинам с наличием симптоматики, а также при выявлении при УЗИ-исследовании патологических изменений у плода.

УЗИ-исследовании плода у женщин с симптоматикой следует проводить вне зависимости от результатов анализа на вирус Зика. Это исследование нужно проводить также у бессимптомных женщин, которые посещали эндемичные по вирусу районы.

При обнаружении у плода при УЗИ-исследовании микроцефалии или внутричерепных кальцификатов, женщине может быть предложено проведение амниоцентеза и консультация психолога. Вирус Зика может быть выделен из амниотической жидкости, однако пока неизвестно, насколько чувствителен и специфичен этот тест.

Если у женщин с положительным результатом теста на вирус Зика показатели УЗИ-исследования плода в пределах нормы, это исследование следует повторять каждые 3-4 недели раз для оценки развития плода.

Не существует коммерчески доступных тестов для выявления вируса Зика. При проведении анализов используются технологии RT-PCR, а также тесты на антитела.

В случае инфицирования матери после родов следует провести анализ тканей плаценты и пуповины, а также серозной жидкости пуповины на наличие вируса Зика. В настоящее время CDC разрабатывает руководство по ведению младенцев, зараженных вирусом Зика.

## МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

### ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: БЫСТРО ПРИНЯТЬ РЕШЕНИЕ

Данными предыдущих исследований было показано, что у пациентов с ишемическим инсультом наблюдается благоприятное соотношение вред-польза при внутривенной тромболитической терапии *алтеплазой* в тех случаях, когда лечение начинается в течение в первых 3 часов заболевания, но это соотношение становится неблагоприятным при начале терапии через 4.5 часа. По данным на 2013 год не удалось установить ценность тромболитической терапии, инициированной в период от 3 до 4.5 часов. Опубликованный в 2014 году мета-анализ предоставил дополнительную информацию по этому промежутку времени.

Первичной конечной точкой этого мета-анализа индивидуальных данных, полученных в результате рандомизированных испытаний сравнения внутривенного введения *алтеплазы* с плацебо или лечением без тромболитической терапии, явился процент выживших пациентов без явных признаков неврологического дефицита через 3-6 месяца после перенесенного инсульта.

В тех случаях, когда внутривенная тромболитическая терапия началась в период от 3 до 4.5 часов после начала инсульта (2768 пациентов в 7 испытаниях), в течение последующих 3-6 месяцев 35% пациентов из группы *алтеплазы* выжило без явных признаков неврологического дефицита, против 30% из группы плацебо ( $p=0.013$ ).

При начале тромболитической терапии позднее 4.5 часов после развития инсульта не наблюдалось статистически значимой разницы между группой *алтеплазы* и плацебо (в обеих группах около 30%).

Тромболитическая терапия не снижала общую смертность в течение 90 дней, вне зависимости от времени ее начала: в группах *алтеплазы* и плацебо умерло 18% и 16.5% пациентов соответственно. Смертность вследствие внутримозгового кровоизлияния в течение первых недель заболевания была выше в группе *алтеплазы* (2.7% против 0.4% в группе плацебо;  $p < 0.0001$ ).

Результаты этого мета-анализа, вероятно, не поддерживают проведение тромболитической терапии, которая начинается позднее 3 часов после развития инсульта, хотя лечение считается успешным у выживших пациентов с невыраженной инвалидностью (пациент не теряет способности самостоятельно обслуживать себя).



**На практике.** Внутривенный тромболитиз *алтеплазой* должен быть начат в течение первых 3 часов после развития ишемического инсульта. Тромболитиз может иметь благоприятный баланс вред-польза при начале тромболитической терапии до 4.5 часов после появления первых признаков инсульта, если целью является предотвращение выраженного неврологического дефицита, то есть, сохранение у выживших пациентов активности, присущей им до начала заболевания. В то же время это преимущество сопровождается повышением смертности от внутримозгового кровоизлияния в течение первых недель после тромболитиза на 1-2%. При принятии решения о целесообразности тромболитической терапии особенно важно учитывать факторы риска развития церебральной геморрагии.

*Translated from Rev Prescrire May 2015: 35 (379):373*

*Prescrire International September 2015/Volume 24, N 163:221*

## **БЕТАГИСТИН: ГАЛЛЮЦИНАЦИИ**

### **Не использовать это лекарство**

Аналог гистамина – бетагистин, использующийся для лечения головокружений, не имеет доказанной эффективности по сравнению с плацебо.

К концу 2014 года Нидерландский центр по фармаконадзору в Ларебе сообщил о 5 случаях развития галлюцинаций, связанных с использованием бетагистина, в 4 случаях из которых после отмены препарата галлюцинации регрессировали. Во всех 5 случаях симптомы развивались через день после начала лечения бетагистином. Предполагаемым механизмом является антагонизм бетагистина к гистаминовым H3 рецепторов.

На начало 2015 года в краткой характеристике бетагистин-содержащих препаратов на веб-сайте Французского агентства по товарам медицинского назначения галлюцинации не указаны.

Бетагистин не является инертным веществом. Он не продемонстрировал эффективности и подвергает пациентов неоправданному риску побочных эффектов. Следует избегать использования этого лекарства.

*Translated from Rev Prescrire May 2015: 35 (379):347*

*Prescrire International November 2015/Volume 24, N 165:269*

## ОМАЛИЗУМАБ И ХРОНИЧЕСКАЯ КРАПИВНИЦА

### Слишком много побочных эффектов и сомнений

У пациентов с хронической спонтанной крапивницей наблюдаются перманентные или рецидивирующие зудящие повреждения кожи, которые длятся, по меньшей мере, 6 недель и развиваются без какой-либо идентифицированной причины. Ангионевротический отек возникает у 40% пациентов, особенно в области лица, губ, конечностей и половых органов. Чаще всего хроническая спонтанная крапивница наблюдается у женщин в возрасте от 30 до 50 лет.

Хроническая крапивница влияет на качество жизни. Она может даже угрожать жизни, особенно в тех случаях, когда развивается ангионевротический отек в области горла. Три четверти пациентов выздоравливают самопроизвольно через 3-5 лет.

Препаратами выбора являются противогистаминные лекарства без седативного действия, такие как цетиризин или лоратадин, которые эффективны, преимущественно, против зуда. При неадекватности первоначального лечения доза этих препаратов может быть повышена или могут быть назначены другие противогистаминные лекарства. Единое мнение относительно лечения пациентов, у которых симптомы сохраняются, отсутствует. Дополнительно могут быть назначены короткие курсы глюкокортикостероидной терапии для контроля над тяжелыми симптомами, однако их следует применять в самой низкой эффективной дозе в течение короткого промежутка времени.

*Омализумаб* – анти-IgE моноклональное антитело, имеет неблагоприятное соотношение вред-польза при тяжелой персистирующей астме. *Омализумаб* одобрен в Евросоюзе также для лечения рефрактерной к противогистаминным препаратам хронической спонтанной крапивницы у пациентов старше 12 лет.

**Проведена только краткосрочная оценка.** *Омализумаб* не сравнивался с глюкокортикостероидами. Оценка его эффективности была основана на трех рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных двойным слепым методом, с участием 975 пациентов. В двух испытаниях симптомы у пациентов сохранялись, несмотря на использование противогистаминных лекарств в рекомендованных дозах, в одном испытании – несмотря на лечение высокими дозами противогистаминных лекарств в комбинации с другими лекарствами (антагонисты H<sub>2</sub>-рецепторов, модификаторы лейкотриенов). У около половины пациентов наблюдался тяжелый ангионевротический отек. В течение этих испытаний в общей сложности 452 пациента ежемесячно получали инъекции *омализумаба* в дозе 300 мг.

Через 12 недель лечения количество пациентов, у которых исчезли

как зуд, так и характерные для крапивницы поражения кожи, было выше в группе *омализумаба* по сравнению с группой плацебо (34%-44% против 5%-9%;  $p < 0.001$ ). Количество пациентов, у которых наблюдался ангионевротический отек в период между 4-ой и 12-ой неделями лечения, было ниже в группе *омализумаба* (4%-9% против 11%-12%;  $p < 0.001$ ). Однако приблизительно через 4 недели после прекращения терапии *омализумабом* наблюдался рецидив симптомов.

**Плохо задокументированные побочные эффекты.** Известные побочные эффекты *омализумаба* включают тяжелые анафилактические реакции, повышенный риск инфекций, тромбоцитопению, сердечно-сосудистые нарушения и, вероятно, риск развития рака.

У пациентов с хронической спонтанной крапивницей побочные эффекты чаще наблюдались в группе *омализумаба*, по сравнению с плацебо (51% против 43%). Случаи смерти или анафилактических реакций не зарегистрированы. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами в группе *омализумаба* были: инфекции (33% пациентов против 29% группы плацебо; 5 серьезных инфекций против 0); реакции в месте инъекции (11% против 6%); неврологические нарушения (14% против 9% (преимущественно головная боль)) и нарушения со стороны мышечно-костной системы (10% против 5% (преимущественно артралгия)).

Эти испытания были слишком короткими и небольшими для определения риска развития редких, но серьезных побочных эффектов, таких как анафилаксия, рак или сердечно-сосудистые нарушения.

**Беременность: не использовать.** *Омализумаб* проникает через плацентарный барьер; сообщалось также о повышенном риске выкидыша у женщин, получающих *омализумаб*. Лучше избегать использования этого лекарства во время беременности.

**На практике.** Не существует единого мнения о том, что следует использовать пероральные глюкокортикостероиды, которые имеют много побочных эффектов, в случаях, когда противогистаминные лекарства оказываются неэффективными при хронической спонтанной крапивнице, *Омализумаб*, в лучшем случае, способствует временному облегчению симптомов, а его эффективность в случаях, когда терапия глюкокортикостероидами терпит неудачу, неизвестна. Побочные эффекты препарата, также как и отсутствие данных при его длительном использовании, вызывает серьезное недоверие к наличию благоприятного соотношения вред-польза. Предосторожность диктует вместо него использовать глюкокортикостероиды в минимальных дозах, необходимых для устранения симптомов.

*Translated from Rev Prescrire March 2015; 35 (377):174-175*

*Prescrire International June 2015/Volume 24, N 161:152*

## ЭКСТРАКТ ЛИСТЬЕВ ЗЕЛЕННОГО ЧАЯ

### Агрессивное местное лечение аногенитальных бородавок

Аногенитальные бородавки представляют собой разрастание клеток эпителия, вызываемое вирусом, передающимся половым путем. У пациентов с нормальной иммунной системой это является легким состоянием, причиняющим, однако, некоторые неудобства.

Одним из вариантов устранения бородавок является использование местных препаратов, содержащих *имиквимод* или *подофиллотоксин*.

В ряде Европейских государств получила разрешение на продажу 10% мазь сухого экстракта, получаемого из листьев различных сортов зеленого чая.

Клиническая оценка не включала испытаний сравнения сухого экстракта зеленого чая с *имиквимодом* и *подофиллотоксином*, а была основана на двух испытаниях, сравнивающих препарат с цветной мазью, содержащей эксципиенты, не включающие сухой экстракт зеленого чая, точный состав которых не был подробно описан. Эти рандомизированные, проведенные двойным слепым методом испытания включили, в общей сложности, 1005 пациентов без нарушений иммунной системы, получающих лечение в течение максимум 16 недель. Аппликация 10% мази экстракта зеленого чая трижды в день приводило к полному исчезновению аногенитальных бородавок у 52% пациентов против 35% пациентов контрольной группы (разница статистически значимая).

Известные побочные эффекты препарата состоят преимущественно из часто встречающихся, иногда тяжелых местных реакций: эритемы, зуда, изъязвления и т.д. При использовании в области крайней плоти может развиваться фимоз.

На основании некоторых данных, полученных на животных, предлагается избегать использования мази экстракта зеленого чая у беременных, а также при предполагаемой или возможной беременности.

Мазь снижает эффективность презервативов и диафрагм. Она коричневого цвета и окрашивает одежду и постельное белье. Мазь надо наносить чаще, чем *имиквимод* и *подофиллотоксин*.

На практике, мазь, содержащая экстракт листьев зеленого чая, не проявила каких-либо преимуществ перед уже существующими методами лечения аногенитальных бородавок.

*Translated from Rev Prescrire January 2015: 35 (375):6*

*Prescrire International April 2015/Volume 24, N 159:92*

**АМБРОКСОЛ, БРОМГЕКСИН:  
анафилактические реакции**

**Неблагоприятное соотношение вред-польза**

В мае 2014 года Европейское Агентство по лекарствам (ЕМА) объявило о том, что в связи с запросом Бельгийского агентства по лекарствам, начат обзор соотношения вред-польза муколитического препарата *амброксол*. Так как *амброксол* является метаболитом бромгексина, последний также будет включен в этот обзор.

Согласно Бельгийскому агентству по лекарствам, Европейская база данных фармаконадзора содержит 132 случая анафилактических реакций, связанных с *амброксолом*, 43% из которых было зарегистрировано в период между 2012 и 2014 годами. Эта база данных содержит также 210 сообщений о тяжелых кожных побочных реакциях, связанных с *амброксолом*.

В период между 2008 и 2011 годами 312 (35%) из 893 побочных эффектов развились у пациентов младше 18 лет, а 246 (28%) – у детей младше 6 лет.

Незначительное облегчение кашля этими лекарствами, по сравнению с использованием леденцов или сладких напитков, не оправдывает подвергание пациентов риску развития этих тяжелых побочных эффектов в этих ситуациях. Лучше избегать использования этих лекарств.

*Translated from Rev Prescrire December 2014: 34 (374):904*

*Prescrire International April 2015/Volume 24, N 159:98*

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**ПРОПРАНОЛОЛ И ТЯЖЕЛАЯ  
МЛАДЕНЧЕСКАЯ ГЕАНГИОМА****Препарат первого выбора**

Инфантильная гемангиома является доброкачественной сосудистой опухолью, которая развивается, преимущественно в коже. Наиболее часто встречаются поверхностные гемангиомы. Они принимают формы ярко красной бляшки, узелка или узелкового утолщения на нормальной коже. Иногда опухоль может захватывать подкожную ткань, однако более глубокие структуры редко поражаются. В большинстве случаев младенческая гемангиома самопроизвольно исчезает в течение нескольких лет. Необходимость лечения зависит преимущественно от роста гемангиомы, риска развития осложнений, связанного с ее локализацией и размерами, а также риска изъязвления, кровотечения и перманентных осложнений.

Гемангиомы обычно возникают в течение первых дней после рождения. Они быстро растут, достигая иногда внушительных размеров в течение нескольких месяцев. Через несколько месяцев они обычно стабилизируются, и в течение нескольких лет происходит их медленное обратное развитие. В 90% случаев гемангиомы полностью исчезают по достижении ребенком возраста 9 лет. Последствия включают наличие рубцов, атрофий, телеангиэктазий, участков обесцвеченной и растянутой кожи.

В зависимости от размеров и расположения (глаза, рот, нос) гемангиомы могут приводить к серьезным осложнениям, включающим: зрительные нарушения и нарушения дыхания, болезненные язвы и кровотечения, физические дефекты и серьезные психологические последствия.

Принятие решения о необходимости лечения зависит от роста гемангиомы, риска развития осложнений (связанного с ее размерами и локализацией), риска изъязвления, кровотечений и уродующих рубцов. Следует учитывать также возраст пациента.

Решение использовать бета-адреноблокатор *пропранолол* для лечения младенческой гемангиомы было принято после того, как было обнаружено, что у младенцев, принимающих *пропранолол* по поводу заболеваний сердца, наблюдалась регрессия гемангиомы. До этого стандартная терапия заболевания, которую начинали по возможности рано, и которая длилась несколько месяцев, включала кортикостероиды,

как например, пероральный *преднизолон* в дозе от 2 до 3 мг/кг в день. Однако кортикостероиды имеют много побочных эффектов, включающих электролитные нарушения, увеличение веса, сердечную недостаточность, артериальную гипертензию, гиперкортицизм и синдром Кушинга, гипергликемию, поведенческие нарушения, нарушения костно-мышечной системы, иммунодепрессию и задержку роста. В некоторых случаях показано хирургическое лечение.

Пероральный раствор *пропранолола* был одобрен к применению в Евросоюзе для лечения младенцев с гемангиомой в тяжелой форме или при риске развития осложнений в виде “Разрешения на маркетинг исключительно для использования у детей” (PUMA). Благоприятнее ли у пропранолола соотношение вред-польза по сравнению с кортикостероидами при использовании по этому показанию?

### **Задокументированные различия в эффективности по сравнению с кортикостероидами отсутствуют**

Клиническая оценка пропранолола у младенцев с гемангиомой основывается преимущественно на данных четырех клинических испытаний: двух испытаний сравнения с преднизолоном, одного плацебо-контролируемого испытания на младенцах, не получавших до этого какого-либо лекарственного лечения, и одного плацебо-контролируемого испытания, включившего определенное количество младенцев, у которых лечение кортикостероидами оказалось неэффективным. В этих испытаниях влияние лечения на связанные с гемангиомой функциональные расстройства не оценивалось.

**Два небольших испытания сравнения с преднизолоном.** В одном рандомизированном одностороннем (исследователь) слепом испытании было проведено сравнение перорального *пропранолола* (в дозе 2 мг/кг в день) с *преднизолоном* (в дозе 2 мг/кг в день) на 19 младенцах в возрасте от 2 недель до 6 месяцев, не получавших до этого какого-либо медикаментозного лечения. В опубликованных сообщениях гемангиома описывалась лишь вкратце. Через 4 месяца лечения средняя площадь гемангиомы сокращалась практически вдвое в каждой группе, разница была статистически незначима. Это испытание было слишком маленьким для того, чтобы продемонстрировать какое-либо различие в эффективности между этими двумя вариантами лечения.

Другое рандомизированное контролируемое испытание включило 30 младенцев, средний возраст которых составлял 5 месяцев. И опять-таки гемангиома не была описана в подробностях. До достижения ребенком 1 года или до исчезновения поражений младенцы получали *пропранолол* (от

1 до 3 мг/кг/день в зависимости от реакции на лечение), или *преднизолон* (от 1 до 3 мг/кг/день в зависимости от реакции на лечение в течение 3-недельного курса с 3-недельным перерывом между двумя курсами), или комбинацию этих двух препаратов. В каждой группе было по 10 пациентов.

Среднее уменьшение размеров гемангиомы в группах значительно не отличалось. В течение периода наблюдения лечение было прекращено в связи с исчезновением образования у 5 младенцев из 10 в группе *пропранолола*, 4 из 10 в группе *преднизолон* и 2 из 10 в группе, получающей комбинированное лечение. Результаты этого исследования в определенной степени внушают недоверие в связи с недостатком описания деталей в опубликованном сообщении, в частности, невозможно понять, на каком этапе назначение лечения проведено слепым методом.

**Эффективнее плацебо.** Самым крупным исследованием было двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое испытание на 456 младенцах в возрасте от 5 недель до 5 месяцев, не получающих до этого какого-либо лечения. Младенцы с язвенной гемангиомой и функциональными последствиями или угрожающим жизни заболеванием получали *пропранолол* не будучи включенными в испытание.

После рандомизации младенцы получали плацебо или *пропранолол* в дозах 1 мг/кг/день в течение 3 месяцев, 1 мг/кг/день в течение 6 месяцев, 3 мг/кг/день в течение 3 месяцев или 3 мг/кг/день в течение 6 месяцев. После проведения предварительного анализа было выяснено, что *пропранолол* был менее эффективным у пациентов, получающих 1 мг/кг/день, а также 3 мг/кг/день в течение 3 месяцев, поэтому было принято решение расформировать эти группы пациентов. Таким образом, окончательный анализ был ограничен младенцами, которые получали *пропранолол* в дозе 3 мг/кг/день в течение 6 месяцев (101 младенец) или плацебо (55 младенцев).

Два внешних наблюдателя на основании стандартизированных фотографий пришли к заключению, что после 24 недель лечения гемангиомы исчезли или практически исчезли у 61 младенца (60.4%) в группе *пропранолола* против 2 младенцев (3.6%) в группе плацебо ( $p < 0.0001$ ). Однако эти результаты отличались от результатов самими исследователями, которые полагают, что гемангиомы исчезли или практически исчезли у 26.7% младенцев группы *пропранолола* против 10.5% группы плацебо ( $p = 0.44$ ; отсутствует статистически значимая разница), отмечается регресс гемангиом у 82.5% и 32.4% соответственно ( $p < 0.0001$ ).



В другом двойном слепом рандомизированном испытании, которое длилось 6 месяцев, было проведено сравнение эффективности *пропранолола* в дозе 2 мг/кг/день с плацебо у 39 детей в возрасте от 9 недель до 5 лет, у которых гемангиома не носила угрожающий жизни характер. У 10-и из этих пациентов предшествующее лечение кортикостероидами потерпело неудачу, а остальным пациентам кортикостероиды не были назначены по решению исследователей, посчитавших, что оно уже запоздало. Размер опухоли уменьшился в среднем на 60% в группе *пропранолола* против 14% в группе плацебо ( $p=0.01$ ).

#### **Возобновление роста гемангиомы после отмены пропранолола.**

После отмены кортикостероидов может произойти возобновление роста гемангиомы. О подобном сообщалось также после прекращения терапии *пропранололом*. В испытании на 456 младенцах, наблюдение за которыми длилось около 7 месяцев (72 недели) после отмены *пропранолола*, среди младенцев, у которых после 24 недель лечения была зарегистрирована ремиссия (на основании фотографий), в 43% случаев вновь возникла первоначальных опухоль (одна или более).

#### **Гипотензия, брадикардия, бронхоспазм и гипогликемия**

*Пропранолол* – бета-блокатор, используемый в клинике с 1960-х годов для лечения различных сердечно-сосудистых заболеваний у детей и взрослых. Известные побочные эффекты этого лекарства включают гипогликемию, брадикардию, гипотензию, бронхоспазм, желудочно-кишечные нарушения, поведенческие нарушения и расстройства сна. На начало 2015 года большинство данных по побочным эффектам *пропранолола* у младенцев с гемангиомой получены в ходе клинических испытаний и мониторинга пациентов, в частности, во время использования во Франции и Швейцарии, в общей сложности – более 2400 младенцев.

**Ожидаемые побочные эффекты.** Наиболее часто регистрируемые в ходе сравнительных клинических испытаний побочные эффекты *пропранолола* по сравнению с плацебо включают: расстройства сна (около 17% пациентов против плацебо, в том числе ночные кошмары); дыхательные нарушения (20% против 12%; в том числе бронхит, бронхиолит, бронхоспазм); нарушения периферического кровообращения (7% против 0.4%) и желудочно-кишечные нарушения (50% против 21%, в том числе диарея и рвота).

В испытании на 456 младенцах в группе *пропранолола* отмечалось 5 случаев гипотензии, 2 случая брадикардии, 1 случай атриовентрикулярной блокады II-III степени, 2 случая бронхоспазма и 2 случая бессимптомной гипогликемии.

Кроме того, сообщалось о серьезных побочных случаях, приписываемых бета-блокаторам, у пациентов, получавших *пропранолол* по поводу гемангиом, в том числе: 2 случая смерти (один вследствие атрио-вентрикулярной блокады, другой после ухудшения течения заболевания периферических артерий с некрозом пальцев), один случай брадикардии, случаи гипотензии, бронхоспазма и гипогликемии (иногда сопровождаемой судорогами).

В краткой характеристике препарата, одобренной в Евросоюзе, указывается, что *пропранолол* следует принимать во время или сразу после еды, так как недостаточный прием калорий повышает риск гипогликемии.

У некоторых младенцев с большой язвенной гемангиомой, получавших *пропранолол*, развилась гиперкалиемия.

#### **Меньшее число случаев отмены лечения, чем у кортикостероидов?**

В испытании на 19 младенцах, сравнивавшем *пропранолол* с *преднизолоном*, отмена терапии вследствие развития побочных эффектов реже отмечалась в группе пропранолола (0 из 11 детей против 5 из 8 детей). В другом испытании сравнения с *преднизолоном* *пропранолол* ни разу не отменялся из-за развития побочных эффектов, тогда как терапия кортикостероидами была отменена по этой же причине у неуточненного числа детей. Причинами отмены кортикостероидов являлись нарушения роста и развитие синдрома Кушинга. К сожалению, эти данные вызывают определенное недоверие из-за сомнений в проведении терапии двойным слепым методом.

**Риск лекарственных взаимодействий, в том числе через грудное молоко.** Пропранолол метаболизируется изоферментами CYP 2D6 и CYP 1A2 цитохрома P450, что создает риск фармакокинетических взаимодействий с индукторами и ингибиторами этих изоферментов.

У пропранолола существует также риск фармакодинамических взаимодействий, в частности, с лекарствами, замедляющими сердечный ритм, а также бронходилататорами или лекарствами, применяющимися при тяжелых аллергических реакциях (блокирование их эффектов). Бета-блокаторы могут также маскировать симптомы гипогликемии.

При грудном вскармливании необходимо идентифицировать любое используемое матерью лекарство, которое может взаимодействовать с *пропранололом*.

#### **Лечение начинать в стационаре**

*Пропранолол* и *преднизолон* продаются в виде пероральных растворов в бутылках, снабженных безопасной крышкой.

Мерный шприц, прилагаемый к раствору *пропранолола*, градуирован на миллилитры, что ограничивает риск ошибок в дозировке, обусловленных ошибками в подсчетах. Шприц градуирован на 0.5 мг отрезки, вплоть до 19 мг.

Мерный шприц, прилагаемый к раствору *преднизолона*, содержащего 1 мг в 1мл, градуирован от 0.5 мл до 2 мл (0.5 мг до 2 мг), что означает, что для каждой дозы требуется несколько наборов.

Исходя из необходимости мониторинга за сердечно-сосудистой системой, начало лечения *пропранололом* и каждое повышение дозы следует проводить в стационаре.

### **Преимущество в тех случаях, когда необходимо лечение**

В тех случаях младенческой гемангиомы, когда необходимо лечение, отсутствуют доказательства того, что *пропранолол* более или менее эффективнее кортикостероидов. Однако он явно эффективнее плацебо. Профиль побочных эффектов *пропранолола* отличается от побочных эффектов длительной терапии кортикостероидами и, в целом, более приемлем при условии тщательного мониторинга за ребенком со стороны родителей и медицинского персонала.

**На практике** *пропранолол* – прогресс в лечении младенцев с пролиферативной гемангиомой и является, соответственно, препаратом первого выбора.

*Translated from Rev Prescrire April 2015; 35 (378):246-250*

*Prescrire International July 2015/Volume 24, N 162:173-176*