

**«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

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

<b>НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ .....</b>	<b>2</b>
<i>CMDH подтверждает отмену разрешения на использование спрея фузафунгина для лечения инфекций дыхательных путей.....</i>	<i>2</i>
<b>БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ.....</b>	<b>4</b>
<i>FDA проведет обзор исследования применения перорального флуконазола (дифлукана) при беременности.....</i>	<i>4</i>
<i>Атипичные нейролептики у пожилых пациентов: острое повреждение почек.....</i>	<i>5</i>
<i>Недержание мочи, обусловленное лекарствами .....</i>	<i>7</i>
<b>ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ .....</b>	<b>13</b>
<i>Новый способ лечения часто встречающегося неизлечимого заболевания глаз.....</i>	<i>13</i>
<i>Пластырь высвобождает инсулин-продуцирующие бета-клетки для контроля диабета.....</i>	<i>14</i>
<b>МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ.....</b>	<b>15</b>
<i>Оселтамивир и грипп: все еще отсутствуют твердые данные.....</i>	<i>15</i>
<i>Оселтамивир при лечении сезонного гриппа у новорожденных и младенцев младше 1 года: не более эффективен, чем у взрослых.....</i>	<i>20</i>
<i>Пасиреотид при акромегалии .....</i>	<i>20</i>
<i>Вемурафениб при более длинном периоде наблюдения.....</i>	<i>23</i>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>26</b>
<i>Этика лечения кашля у маленьких детей .....</i>	<i>26</i>
<i>Helicobacter pylori и язва желудка или двенадцатиперстной кишки....</i>	<i>31</i>
<i>Ритуксимаб и тяжелый полиангиит.....</i>	<i>33</i>

## НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

### **СМДН ПОДТВЕРЖДАЕТ ОТМЕНУ РАЗРЕШЕНИЯ НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СПРЕЯ ФУЗАФУНГИНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИЙ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ**

**1 апреля 2016 года.** Координационная группа по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре лекарственных препаратов для людей (Coordination group for Mutual recognition and Decentralized procedures – Human /CMDH) Европейского Агентства по лекарствам (ЕМА) единогласно подтвердила отмену разрешения на продажу спрея фузафунгина в Евросоюзе. Это решение последовало за обзором, проведенным Комитетом фармаконадзора по оценке риска (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee/PRAC), который пришел к заключению, что польза от применения фузафунгина не превышает его риски, особенно риск развития серьезных аллергических реакций. Фузафунгин является антибактериальным и противовоспалительным спреем для носа и рта, используемым для лечения инфекций верхних дыхательных путей, таких как ринофарингит (обычная простуда).

Серьезные аллергические реакции развивались вскоре после использования этого спрея и включали бронхоспазм. Несмотря на то, что эти серьезные аллергические реакции встречаются редко, они могут носить жизнеугрожающий характер, а меры для полного снижения или контроля этого риска не идентифицированы.

Что касается пользы, доказательства эффективности фузафунгина слабые. Принимая во внимание легкое течение инфекций верхних дыхательных путей, таких как ринофарингит, и их способность проходить без лечения, считается, что выгода от использования фузафунгина не превышает риски.

Кроме того, существуют опасения о возможности стимулирования развития антибиотикорезистентности. Несмотря на недостаточность данных о способности фузафунгина повысить риск развития резистентности, это опасность не может быть исключена. Таким образом, соотношение польза-риск для фузафунгин-содержащих препаратов отрицательное для всех одобренных в настоящее время показаний к применению.

Вслед за единогласным решением СМДН, страны-члены Евросоюза начнут аннулирование разрешения на продажу этих препаратов на своих территориях в соответствии с согласованным графиком.

### **Информация для пациентов и работников здравоохранения**

- *Спреи фузафунгина использовались для лечения инфекций верхних дыхательных путей.*
- *Эти спреи изъяты с фармацевтического рынка в Евросоюзе из-за редких случаев развития серьезных аллергических реакций и отсутствия твердых доказательств их эффективности.*
- *Инфекции верхних дыхательных путей обычно протекают в легкой форме и проходят без лечения.*
- *При необходимости работники здравоохранения могут посоветовать альтернативное лечение.*
- *При возникновении каких-либо других вопросов пациентам следует обратиться к своим лечащим врачам.*

### **Подробнее об этом препарате**

Фузафунгин является антибактериальным и противовоспалительным лекарством, применяемым в форме назального и орофарингеального спрея для лечения следующих инфекций верхних дыхательных путей: синусит, ринит, ринофарингит, тонзиллит и ларингит.

Фузафунгин-содержащие препараты были доступны в некоторых странах Евросоюза в течение 50 лет. Они были одобрены к применению в соответствии с рядом национальных процедур под различными торговыми названиями (Bioparox, Fusaloyos, Locabiotal и Locabiosol) в следующих странах: Австрия, Бельгия, Болгария, Кипр, Чешская республика, Эстония, Германия, Греция, Венгрия, Ирландия, Италия, Латвия, Литва, Люксембург, Мальта, Португалия, Румыния, Словакия и Испания.

В ряде стран-членов Евросоюза эти препараты были доступны без рецепта врача.

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/03/news\\_detail\\_002500.jsp&mid=WC0b01ac058001d126](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/03/news_detail_002500.jsp&mid=WC0b01ac058001d126)

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### **FDA ПРОВЕДЕТ ОБЗОР ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИМЕНЕНИЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ФЛУКОНАЗОЛА (ДИФЛУКАНА) ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

**26 апреля 2016 г.** Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) проводит оценку результатов Датского исследования, которое пришло к заключению о возможном повышении риска выкидыша при использовании флуконазола для лечения грибковых инфекций во время беременности. FDA также проанализирует дополнительные данные и сообщит об окончательных выводах и рекомендациях после завершения обзора.

Специалисты здравоохранения должны быть осведомлены о том, что в руководствах Центра по контролю и предотвращению заболеваний при лечении вульвовагинальных грибковых инфекций у беременных рекомендуется использовать только местные противогрибковые препараты. В случае сохранения симптомов или рецидива этих инфекций возможно также их более длительное применение.

Беременным пациенткам или женщинам, которые собираются забеременеть, следует обсудить со своими лечащими врачами альтернативные варианты лечения грибковых инфекций.

Пероральный флуконазол используется для лечения грибковых инфекций влагалища, рта и пищевода. Он также применяется для лечения грибковых инфекций головного и спинного мозга, а именно криптококкового менингита, который чаще всего развивается у пациентов с ослабленной иммунной системой, и для профилактики генерализации грибковых инфекций у пациентов с онкологической патологией. Флуконазол присутствует на фармацевтическом рынке в виде оригинального препарата под торговым наименованием Дифлукан, а также в виде генериков.

Инструкция, утвержденная в FDA в настоящее время, содержит информацию о том, что результаты исследования у людей не предполагают повышения риска возникновения проблем во время беременности или развития врожденных пороков у плода при использовании во время беременности однократной дозы перорального флуконазола 150 мг для лечения вагинальных грибковых инфекций. Однако сообщалось о развитии врожденных пороков при использовании беременными высоких доз флуконазола (400-800 мг/день) намного дольше одного дня. В датском исследовании в большинстве случаев пероральный флуконазол был ис-

пользован в виде однократной или двукратной дозы в 150 мг.

До тех пор, пока обзор не завершен, FDA рекомендует осторожное назначение перорального флуконазола при беременности.

## **АТИПИЧНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИКИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ: ОСТРОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ ПОЧЕК**

До сих пор «атипичные» нейролептики не рассматривались в качестве лекарств, способных вызывать острое поражение почек. Однако появилось несколько тревожащих сообщений. Для выявления новых случаев и изучения риска развития острого поражения почек у пожилых пациентов, недавно начавших получать «атипичные» нейролептики, группой исследователей была проанализирована базы данных медицинского страхования Онтарио, Канада.

Ниже приведены основные обобщающие результаты.

**Изучено около 200 000 пациентов.** Это исследование было сфокусировано на данных с 2003 по 2011 гг. Оно сравнило последствия приема пероральных лекарственных форм *оланзапина*, *кветиапина* и *рисперидона* в течение первых 90 дней в группе из 97 777 пациентов в возрасте 65 лет и старше с группой из 97 777 пациентов, не получающих эти препараты, подобранных по ряду критериев. Средний возраст пациентов составлял 80 лет, 64% были женщинами.

У около 54% этих пациентов была диагностирована деменция.

Из «атипичных» нейролептиков в 46% случаев был назначен *рисперидон*, в 35% – *кветиапин*, а в 19% – *оланзапин*. Авторами не были изучены такие «атипичные» нейролептики, как *арипипразол*, или традиционные нейролептики, как *галоперидол*. Пациенты, которым были назначены нейролептики в течение предыдущих 6 месяцев, были исключены из исследования.

**Острое повреждение почек.** Статистически значимо повышенный риск госпитализации по поводу острого поражения почек был выявлен в течение 90 дней применения одного из трех исследованных нейролептиков: 1002 пациента (1.0%) в группе, получающей препарат, против 602 не получающих эти нейролептики пациентов (0.62%), то есть относительный риск (ОР) 1.7 [95% доверительный интервал (95% ДИ): 1.6-1.9].

Анализ подгруппы из 1796 пациентов, у которых была определена концентрация креатинина в плазме крови, показал статистически значимое

повышение риска госпитализации по поводу острого поражения почек у пациентов, принимающих один из этих нейролептиков, по сравнению с пациентами, не принимающими эти препараты, со схожим относительным риском (ОР = 1.7; 95% ДИ: 1.2-2.4).

Существенных различий в риске между этими тремя нейролептиками не обнаружено, наблюдался одинаковый риск как при использовании низких суточных доз (например, 0.5 мг рисперидона или ниже), так и более высоких доз.

По-видимому, наличие хронических заболеваний почек не повышает этот риск.

**Другие побочные эффекты, которые могут привести к поражению почек.** В ходе исследования был выявлен также достоверно повышенный риск госпитализации, связанной с побочными эффектами, способными привести к поражению почек, в течение 90 дней после назначения одного из изученных нейролептиков: артериальная гипотензия (ОР = 1.9; 95% ДИ: 1.6-2.3), острая задержка мочи (ОР = 2.0; 95% ДИ: 1.6-2.4), пневмония (ОР = 1.5; 95% ДИ: 1.4-1.6), инфаркт миокарда (ОР = 1.4; 95% ДИ: 1.2-1.5) и желудочковые аритмии (ОР = 1.5; 95% ДИ: 1.2-1.8).

В группе, получающей эти нейролептики, было выявлено больше случаев развития рабдомиолиза и нейролептического злокачественного синдрома, однако разница была недостоверной (ОР = 1.4; 95% ДИ: 0.96-1.9).

**Повышение общей смертности.** Общая смертность также была выше в течение 90 дней после назначения одного из этих нейролептиков (ОР = 2.4; 95% ДИ: 2.3-2.5).

Рядом исследований было продемонстрировано повышение смертности среди пожилых пациентов с деменцией, которые принимали нейролептики.

**На практике.** При назначении нейролептиков пожилым пациентам, следует контролировать также функцию почек.

*Translated from Rev Prescrire June 2015; 35 (380):430*

*Prescrire International November 2015/Volume 24, N 165:267*

## НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЛЕКАРСТВАМИ

Удержание мочи – это контроль выделения мочи, собранной в мочевом пузыре. В процессе удержания и выделения мочи участвует вегетативная нервная система. Симпатическая нервная система активирует альфа1-рецепторы, благодаря чему стимулируется сокращение гладких мышц, в том числе сфинктера мочевого пузыря (мышца-сжиматель детрузор)

Способность удерживать мочу в дневное время ребенок обычно приобретает к двухлетнему возрасту, а в ночное время – от нескольких месяцев до нескольких лет позднее. Для реагирования соответствующим образом на ощущения полного мочевого пузыря требуются когнитивные способности, мобильность и умение управлять своим организмом .

Недержание мочи является часто встречающимся состоянием, особенно у детей, женщин и пожилых. У детей превалирование недержания мочи в дневное время снижается с возрастом: около 10% в период между 5 и 6 годами, и около 4% – между 12 и 18. У женщин она варьирует от 10% до 50%, что зависит от вида исследования и используемого определения недержания мочи.

**Воздействие недержания преимущественно психологическое.** В зависимости от обстоятельств и механизмов развития диагностируются различные виды недержания мочи,. У одного и того же пациента может иногда наблюдаться более одного вида недержания мочи.

*Стрессовое недержание мочи* ассоциировано с недостаточностью сфинктера уретры, когда при повышении внутрибрюшинного давления происходит выделение мочи, например, при физическом напряжении, кашле или смехе.

При *недержании позыва* детрузор сокращается неожиданно, без какого-либо предвестника, и пациент неспособен подавить сокращения.

*Недержание мочи переполнения* является результатом задержки мочи и включает продолжительное или частое вытекание мочи, неполное опорожнение мочевого пузыря, прерывистую или слабую струю мочи, затрудненное начало мочеиспускания и частое мочеиспускание.

*Энурез* – это недержание мочи, которое возникает во время сна.

*Функциональное недержание мочи* обусловлено проблемами самостоятельного передвижения (до туалета) или увеличением выработки мочи.

Недержание мочи может иметь выраженные психологические пос-



ледствия: снижение чувства собственного достоинства, социальная самоизоляция, депрессия и т.д. Это осложняет уход за пациентами, особенно престарелыми, и часто требует помещения в специальные больницы.

При недержании мочи спешка при дохождении до туалета повышает риск падения, особенно у пациентов с функциональной инвалидностью или постуральной гипотензией, у принимающих психотропные лекарства или имеющих неподходящие жилищные условия.

**Нарушения мочевыводящих путей.** Определенные изменения **мочевыводящего путей** пожилых пациентов, такие как учащение непроизвольных сокращений детрузора или, наоборот, снижение сократимости детрузора, а также тазовые патологии, предрасполагают к развитию недержания мочи. Недержание мочи часто наблюдается при беременности и в послеродовой период.

Местные нарушения могут способствовать развитию недержания мочи, например: инфекции мочевых путей, опухоли, сдавление мочевого пузыря копролитом, обструкция уретры, вызванная доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Послеоперационные осложнения после простатэктомии, удаления матки или эпизиотомии иногда приводят к поражению мочевого пузыря, уретры или нервной системы. К нарушениям удержания мочи может привести и лучевая терапия в области таза.

Различные нарушения центральной, периферической или вегетативной нервной системы могут нарушить процесс мочеиспускания, в частности: дефекты нервной трубки, рассеянный склероз, инсульт, периферическая нейропатия при сахарном диабете, болезнь Паркинсона, поражения спинного мозга.

**Физические и нейропсихиатрические причины и причины, связанные с повышенным образованием мочи.** Функциональное недержание мочи возникает у пациентов с нарушениями физической подвижности, например, при нарушении походки, инвалидности, у пациентов с нейропсихиатрическими нарушениями, такими как головокружение или депрессия. Способствующими факторами могут быть слишком высокая кровать или отдаленность туалетной комнаты.

Увеличение объема мочи, также являющееся фактором риска недержания мочи, может быть обусловлено чрезмерным потреблением жидкостей, гипергликемией при сахарном диабете, гиперкальциемией или несхарным диабетом.

**Токсические вещества.** Функциональное недержание мочи возникает при использовании различных психотропных токсических веществ, например, при злоупотреблении алкоголем или ингаляцией наркотических веществ из класса алкилнитритов.

Некоторые нейротоксины также могут вызывать недержание мочи, например, вследствие отравления фосфорсодержащими пестицидами – в качестве одного из проявлений холинергического синдрома.

### **ЛЕКАРСТВА, ВЫЗЫВАЮЩИЕ НЕДЕРЖАНИЕ МОЧИ**

Для выяснения какие лекарства посредством каких механизмов подвергают пациентов риску развития недержания мочи, редакцией *Prescrire* проведен обзор доступной научной литературы, результаты которого приведены ниже.

### **Эффекты на нервную систему, когнитивную функцию, мышечный тонус и продукцию мочи**

Лекарства, способные воздействовать хотя бы на один из компонентов механизма нормального удержания мочи, подвергают пациента риску недержания мочи. Сообщения о случаях недержания мочи, обусловленного применением лекарств, иногда недостаточно четко или подробно описаны, что затрудняет определение вида возникшего недержания или механизмов его развития.

Определенные лекарства вызывают недержание мочи, непосредственно влияя на нервную систему, в частности, вегетативную нервную систему. Альфа-блокаторы, используемые для лечения артериальной гипертензии и нарушений предстательной железы, понижают тонус симпатической нервной системы и могут вызывать недержание мочи, расслабляя сфинктер. Они вероятно снижают также сжатие уретры.

Многие не указанные в этой статье лекарства, обладающие способностью вызывать периферическую полинейропатию, могут вызывать недержание мочи.

Другие лекарства могут приводить к развитию недержания мочи посредством поражения когнитивных функций, например, вызывая спутанность сознания, головокружение, снижение мышечного тонуса или увеличения объема мочи.

Лекарства, способные приводить к задержке мочи, могут вызывать недержание мочи из-за переполнения.

**Меры предосторожности.** Особенно важно учитывать риск недержания мочи, обусловленного применением лекарств, у больных, уже имеющих один или более факторов риска развития этого нарушения, что

часто наблюдается у пожилых пациентов.

Перед назначением лекарства, способного вызывать или ухудшать недержание мочи, необходимо обсудить этот вопрос с пациентом, ухаживающим лицом или членами его семьи.

Выявление роли лекарства при появлении у пациента недержания мочи с дальнейшим снижением его дозы или полной отменой препарата, иногда делает возможным восстановление нормального мочеиспускания.

Лекарства, известные своей способностью вызывать недержание мочи, часто назначаются пациентам, уже имеющим факторы риска развития этого состояния.

**Психотропные: седативные препараты, нейролептики, трициклические антидепрессанты, ингибиторы холинэстеразы.** Психотропные лекарства могут вызывать недержание мочи вследствие их седативных эффектов, особенно, специфического эффекта бензодиазепинов. Эти эффекты иногда усиливаются при сочетанном использовании с другими психоактивными веществами, такими как алкоголь.

Нейролептики и трициклические антидепрессанты обладают также умеренной альфа-блокирующей активностью, что повышает риск развития недержания мочи. У них есть также антиму斯卡риновые эффекты, что ограничивает последствия их альфа-блокирующих эффектов, но подвергает пациентов риску задержки мочи. Ночной энурез отмечается при использовании атипичных нейролептиков, таких как *клозапин*, *оланзапин*, *кветиапин* и *рисперидон*.

Ингибиторы холинэстеразы, такие как *донепезил*, используются для лечения болезни Альцгеймера из-за их парасимпатомиметических (холинергических) эффектов. Неудивительно, что они способны вызывать или ухудшать недержание мочи. Канадское ретроспективное исследование около 45 000 пожилых пациентов с деменцией показало, что выписывание антиму斯卡риновых препаратов по поводу недержания мочи было значительно чаще среди пациентов, получающих ингибиторы холинэстеразы, по сравнению с пациентами, не принимающими эти лекарства. Во Франции анализ рецептов, по которым фармацевты выдали лекарства и подали на возмещение расходов в период между 2003 и 2011 годами, показал, что 8% пациентов, получающих ингибиторы холинэстеразы, были назначены также антиму斯卡риновые препараты в течение одного и того же месяца, хотя эти лекарства имеют противоположные эффекты.

**Альфа-блокаторы при доброкачественной гиперплазии простаты.** Альфа-блокаторы, такие как *алфузосин*, используемый при доброкачественной гиперплазии предстательной железы, воздействует на тонус гладких мышц как предстательной железы, так и шейки мочевого пузыря. Эта группа препаратов может вызывать недержание мочи.

**Антигипертензивные альфа-блокаторы.** Альфа-блокаторы, используемые для вазодилатации при артериальной гипертензии, такие как *урапидил* и *празозин*, или для стимуляции эрекции, такие как *моксисилит*, подвергают пациентов появлению недержания мочи.

Австралийская группа исследователей проанализировали 56 пациентов с недержанием мочи (стрессовое недержание, недержание позыва или иногда оба вида одновременно), которое приписали воздействию *празозина*. Большинство пациентов были пожилые женщины. Проблемы с мочеиспусканием у них развились через один-два дня после начала лечения празозином или повышения его дозы. В среднем, причинно-следственная связь с празозином была обнаружена через 9 месяцев. Нарушения быстро проходили после отмены препарата или снижения его дозы.

**Гормонозаместительная терапия при менопаузе.** Гормонозаместительная терапия при менопаузе также повышает риск недержания мочи. Среди 23 000 женщин, включенных в испытание WHI, после одного года наблюдения гормонозаместительная терапия (только эстрогены или в комбинации с *медроксипрогестероном*) значительно возрос риск развития или ухудшения недержания мочи, по сравнению с плацебо. Другое плацебо-контролируемое испытание комбинированной эстроген-прогестогеновой терапии на около 2700 женщинах дало схожие результаты.

#### **А также...**

Ряд других лекарств подвергает пациентов риску недержания мочи, однако, несомненно, в меньшей степени, или потому, что они реже используются, или из-за наличия незначительного количества сообщений.

**Натрия оксибат, вальпроевая кислота и бензодиазепины.** *Оксибат натрия*, используемый перорально при нарколепсии, способствует развитию спутанности сознания и головокружения. Он часто вызывает недержание мочи и, в частности, энурез. В клинических испытаниях сообщалось о развитии энуреза у 7% пациентов, принимающих *оксибат натрия* в максимальной дозе 9 г в день.

В различных исследованиях энурез наблюдался также у от 1% до 7% детей, леченных *вальпроевой кислотой*. Это может связано с тем фактом, что *вальпроевая кислота* усиливает чувство жажды и повышает глубину сна.

**Диуретики, антигипертензивные лекарства центрального действия.** Диуретики увеличивают продукцию мочи и риск недержания мочи, особенно у пожилых пациентов.

Антигипертензивные лекарства центрального действия, такие как *клонидин* и *моксонидин*, понижают тонус симпатической нервной системы. Они также могут вызывать недержание мочи.

**Противораковые лекарства.** Антагонисты GnRH (аналоги гонадорелина) могут вызывать недержание мочи. В одном испытании у около 29% пациентов с раком предстательной железы, получавших *госерелин* и лучевую терапию, развилось недержание мочи, против 16% пациентов, получающих только лучевую терапию ( $p = 0.002$ ).

Другие противораковые лекарства – *бортезомиб* и *темозоломид*, и иммунодепрессант *белатацепт* также приводили к развитию недержания мочи.

**Ботулотоксин.** Инъекционный *ботулотоксин типа А* может диффундировать за пределы мышц-мишеней и парализовать другие мышцы. Это приводило к случаям развития недержания мочи, некоторые из которых длились до нескольких месяцев.

*Translated from Rev Prescrire April 2015; 35 (378):271-274*

*Prescrire International July 2015/Volume 24, N 162:180-182*

## ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### **НОВЫЙ СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ЧАСТО ВСТРЕЧАЮЩЕГОСЯ НЕИЗЛЕЧИМОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ГЛАЗ**

Ученые из Израиля предложили новый подход к лечению **птеригиума** – разрастания конъюнктивы на роговицу глаза. Этим заболеванием страдает около 10% людей во всем мире. Оно поражает пациентов всех возрастов, однако чаще встречается у пожилых людей. Ранняя стадия птеригиума называется **пингвекулой**. Разрастающаяся конъюнктивa нередко воспаляется, вызывая сухость глаза. Все это приводит к нарушению зрения.

Наиболее распространенным способом борьбы с разрастанием конъюнктивы является хирургическое удаление, однако такой подход сопровождается рецидивами. Кроме того, пациентам приходится использовать глазные капли со стероидами, что может спровоцировать развитие глаукомы.

Исследовательская группа из Ариэльского университета (Ariel University) совместно с учеными из Исследовательского института МедИнсайт (MedInsight Research Institute) предложили использовать для борьбы с птеригиумом дипиридамо́л в форме глазных капель.

Дипиридамо́л, используемый в течение 55 лет для лечения стенокардии и профилактики инсульта, за последние четыре десятилетия широко применяется в офтальмологии: изучалась его эффективность при ряде офтальмологических патологий, в том числе, при диабетической ретинопатии, повышенном внутриглазном давлении и кровоизлиянии в сетчатку глаза.

Авторы проанализировали состояние 25 пациентов с птеригиумом и синдромом сухости глаза, используя Индекс поражения поверхности глаза (Ocular Surface Disease Index – OSDI). Дипиридамо́л помог снизить OSDI на 52.4%, а у некоторых пациентов неприятные симптомы полностью исчезли. Разрастание конъюнктивы также существенно уменьшилось.

В ближайшее время новая методика будет опробована на пациентах в Израиле, Индии, Турции и Европейских странах.

[http://www.eurekaalert.org/pub\\_releases/2016-03/mri-ntf031516.php](http://www.eurekaalert.org/pub_releases/2016-03/mri-ntf031516.php)

## **ПЛАСТЫРЬ ВЫСВОБОЖДАЕТ ИНСУЛИН-ПРОДУЦИРУЮЩИЕ БЕТА-КЛЕТКИ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ДИАБЕТА**

Группой ученых из Северной Каролины создан новый пластырь, который способен самостоятельно вводить в организм инсулин-продуцирующие бета-клетки. Жен Гу (Zhen Gu) и другие исследователи считают, что использование нового пластыря поможет диабетикам отказаться от инъекций инсулина.

Небольшой пластырь можно будет использовать как при 1-ом, так и при 2-ом типе диабета. Пластырь быстро реагирует на изменение уровня сахара в крови и помогает нормализовать его, действуя в течение 10 часов.

Ранее исследовательская группа уже разработала «умный» пластырь, способный безболезненно осуществлять инъекции инсулина. Однако с его помощью было невозможно подобрать подходящую дозировку инсулина.

Одним из способов лечения диабета, появившихся в последнее время, является пересадка бета-клеток. Несмотря на то, что некоторые пациенты, прошедшие такую процедуру трансплантации, чувствуют себя хорошо, у других возникли осложнения или отторжение бета-клеток организмом. Пластырь, осуществляющий инъекции бета-клеток, поможет решить проблему отторжения клеток, считают ученые.

В состав пластыря входят микроиглы, соединенные с капсулами, наполненными культуральной средой с находящимися в ней бета-клетками.

В экспериментах на мышах пластырь позволял быстро нормализовать уровень сахара в крови животных, страдавших диабетом. Два пластыря одновременно работали дольше – в течение 20 часов, однако избыточной дозы инсулина в организм не вводилось.

В ближайшее время ученые планируют протестировать действие своей разработки на людях.

[http://www.upi.com/Health\\_News/2016/03/14/Patch-delivers-insulin-beta-cells-to-control-diabetes/908145797977/?spt=sec&or=hn](http://www.upi.com/Health_News/2016/03/14/Patch-delivers-insulin-beta-cells-to-control-diabetes/908145797977/?spt=sec&or=hn)

## МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

### **ОСЕЛТАМИВИР И ГРИПП: все еще отсутствуют твердые данные**

В конце января 2015 года Управление по вопросам здравоохранения Франции рекомендовало использование противовирусной терапии у пациентов с риском развития осложнений сезонного гриппа: «Раннее использование (в течение первых 48 часов) противовирусной терапии у симптоматичных пациентов со слабым здоровьем продемонстрировало снижение длительности госпитализации, продолжительности и тяжести заболевания. Для принятия решения о начале противовирусной терапии не следует ждать вирусологического подтверждения диагноза».

В марте 2015 года, в то время, когда у фармацевтов появились сложности с поставками *оселтамивира*, Французским органом здравоохранения (HCSP) было рекомендовано использование *оселтамивира* у младенцев в возрасте 1 года и старше при появлении у них гриппоподобных симптомов, также как и у пациентов с риском осложнений, таких как беременные, и пациентов с изначально тяжелым течением гриппа или чье состояние здоровья требует госпитализации. HCSP не рекомендовал противовирусную терапию для людей старше 65 лет, у которых наблюдаются гриппоподобные симптомы, вместо этого позволяя практикующим врачам принимать решения по каждому случаю в отдельности, в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний.

### **Профинансированный компанией Рош обзор в ответ на критицизм в оценке оселтамивира**

В 2015 году два обзора проанализировали оценку данных по *оселтамивиру*. Систематический обзор Кохрейновской группы, проведенный независимо от Рош – компании, продающей Тамифлю (торговое название *оселтамивира*), был опубликован в 2014 году. В ответ на выводы, сделанные в этом обзоре, в 2015 году был опубликован обзор, опосредованно профинансированный Рош.

**Кохрейновский мета-анализ: основан на клиническом исследовании сообщений и документов регуляторных агентств.** Для завершения Кохрейновского обзора потребовалось несколько лет. После изучения рандомизированных, плацебо-контролируемых испытаний *оселтамивира* у пациентов с гриппоподобными симптомами, Кохрейновская группа обнаружила расхождения между первичными данными и опубликованными результатами, и заметила, что результаты некоторых испытаний не были



опубликованы в деталях.

В 2013 году Рош опубликовала отчеты проведенных в период между 1997 и 2001 гг. клинических испытаний, рекомендуя Кохрейновской группе использовать эти отчеты исследований в качестве первичного материала для мета-анализа. Эти отчеты предоставляли важную информацию для оценки качества клинических испытаний, включая протоколы, статистические методы и стратегию рандомизации. В конечном счете, Кохрейновский мета-анализ включил только испытания, по которым существовал всесторонний отчет, имеющийся в 8 испытаниях, в общей сложности, на 3954 пациентах. Для скрупулезности исследования группа проанализировала также документы, предоставленные регуляторными агентствами Британии, Европы, США и Японии.

**Профинансированный компанией обзор, проведенный после опубликования критического Кохрейновского обзора.** Другой мета-анализ рандомизированных, плацебо-контролируемых испытаний *оселтамивира* был опубликован в 2015 году. Он был проведен научно-консультативной группой (Multi-party Group for Advice on Science, MUGAS) – организацией, созданной и финансируемой Рош. Рош предоставила MUGAS индивидуальные данные пациентов, которые они изначально отказались предоставить Кохрейновской группе.

Этот второй мета-анализ включил 9 испытаний, в общей сложности, на 4328 пациентах: 8 включенных в Кохрейновский мета-анализ и одно испытание, которое было исключено из этого мета-анализа из-за недостатков в отчете клинического испытания.

### **В испытаниях не планировалась оценка серьезных осложнений гриппа у лиц, находящихся в группе риска**

Анализ документов, предоставленных регуляторными агентствами, проведенный Кохрейновской группой, выявил различные методологические упущения в плане дизайна, проведения, сообщения о результатах и доступности важной информации в большинстве клинических испытаний *оселтамивира*.

В испытаниях не было запланировано определение воздействия *оселтамивира* на смертность от гриппа.

Помимо смертельного исхода, основным осложнением гриппа является вирусная или бактериальная пневмония. Ни одним из клинических испытаний не была запланирована оценка эффективности *оселтамивира* у пациентов с риском серьезных осложнений. Включенные в испытания пациенты были здоровыми до развития у них гриппоподобных симптомов, и только 15% из них были старше 65 лет. У некоторых пациентов были со-

путствующие заболевания (бронхиальная астма, сахарный диабет, артериальная гипертензия и т.п.), однако из испытания были исключены пациенты с иммунодепрессией, обусловленной раком или ВИЧ-инфекцией.

Радиологически подтвержденный диагноз пневмонии ни в одном из испытаний не был первичной конечной точкой. Она была задокументирована в качестве побочного явления в нескольких испытаниях, а в других испытаниях – в качестве как конечной точки, так и побочного явления.

«Пневмония» была иногда использована в качестве комбинированной конечной точки, включающей осложнения со стороны дыхательной системы различной степени тяжести, такие как инфекции легких и менее локализованные инфекции дыхательных путей.

В некоторых испытаниях легочные инфекции не всегда были подтверждены радиологически; в некоторых случаях было лишь сообщение самого пациента без дальнейшего подтверждения.

В дизайне этих испытаний, следовательно, не было четко запланировано установление доказательств того, что оселтамивир предотвращает серьезные осложнения гриппа у пациентов группы высокого риска, в особенности, пневмонии у пациентов старше 65 лет. Вместо этого испытания были запланированы, главным образом, для оценки симптоматической эффективности, которая оказалась менее чем выраженной: длительность наличия симптомов уменьшалась на день или два дня, в зависимости от включения в анализ только подтвержденных или также неподтвержденных случаев гриппа.

### **Нет явного предотвращения осложнений гриппа**

В мета-анализе, опосредованно профинансированном Рош, не отмечалось смертельных случаев. В Кохрейновском мета-анализе сообщалось только об одном случае смерти пациента, получавшего плацебо, с отрицательным результатом теста, подтверждающего грипп.

**Отсутствие твердых доказательств влияния на риск развития пневмонии.** Эффективность *оселтамивира* в предотвращении пневмонии зависит от определения диагноза пневмонии в различных испытаниях.

Оба мета-анализа показали снижение различных эпизодов, рассматриваемых как «пневмония» в группе *оселтамивира*, по сравнению с группой плацебо: соответствующие проценты случаев составляли 1% против около 2% ( $p < 0.05$  в обоих мета-анализах). Однако мета-анализ испытаний с четкими данными по диагностированию пневмонии, включивший в общей сложности 1136 пациентов, не выявил наличия профилактического эффекта *оселтамивира*.

**Меньше госпитализаций среди пациентов с подтвержденным диагнозом гриппа?** Среди пациентов, включенных в клинические ис-

пытания, вне зависимости от того, был ли диагноз гриппа подтвержден вирусологическим исследованием или нет, процент госпитализаций был одинаковым с *оселтамивиром* и без него: около 1.5%.

Согласно мета-анализу, финансируемому Рош, процент госпитализаций в подгруппе из 2374 пациентов с вирусологически подтвержденным гриппом был ниже при использовании оселтамивира, по сравнению с плацебо (0.7% против 2.1%,  $p = 0.013$ ).

**Слабые доказательства в некоторых исследованиях по данным наблюдения.** В 2010 году обзор исследований, проведенный при поддержке Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), предположил, что *оселтамивир* снижает уровень смертности. Однако результаты вызвали недоверие из-за низкого качества методологии исследований, включенных в обзор, и недостатков при учетывании риска систематической ошибки оценки.

В мае 2014 года Рош профинансировал свой собственный мета-анализ исследований по данным наблюдения, включивший в общей сложности более 29 000 пациентов. Смертность была ниже среди пациентов, раньше начавших лечение *оселтамивиром*, по сравнению с получившими *оселтамивир* позднее. Однако исследования, включенные в этот мета-анализ, не учитывали тот факт, что некоторые наиболее тяжело больные пациенты умерли до того, как им мог быть назначен оселтамивир. Таким образом, результаты были искажены в пользу оселтамивира.

В 2014 году был опубликован обзор трех исследований, включивших, в общей сложности, 610 пациентов с гриппом. Результаты показали снижение смертности среди пациентов, лечившихся оселтамивиром, однако авторы этого обзора, проведенного независимо от Рош, указывали на то, что небольшое количество смертных случаев снижает достоверность результатов.

### **Лучше задокументированный профиль побочных эффектов**

Широкое использование оселтамивира с начала его нахождения на рынке помогло уточнить профиль его побочных эффектов. В плацебо-контролируемых испытаниях тошнота и рвота чаще наблюдались в группе *оселтамивира*, тогда как диарея и сердечные эпизоды – в группе плацебо. Нейропсихиатрические нарушения развились у 2.4% пациентов, принимающих *оселтамивир*, против 1.4% из групп плацебо. Однако способ, которым велась регистрация и кодирование побочных эффектов в клинических испытаниях, вызывает недоверие к значимости этих результатов. В частности, сердечные эпизоды могли быть результатом осложнения гриппа, тогда как анализ нейропсихиатрических эффектов в клинических испытаниях затруднял использование кодирующей системы, которая разделяла неврологические и психиатрические побочные эффекты.

Наиболее адекватная информация по побочным эффектам *оселтамивира* была получена из данных, собранных до начала его широкого использования. Наиболее часто наблюдаемыми побочными эффектами были тошнота, рвота, головная боль и боли (в особенности, боли в желудке). Сообщалось также о сердечных аритмиях и зрительных нарушениях.

Другие редкие, но серьезные побочные эффекты, связанные с оселтамивиром, включали аллергические реакции (в том числе, ангионевротический отек и анафилаксию), кожные реакции (в том числе, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некроз), фульминантный гепатит и желудочно-кишечные кровотечения.

Нейропсихиатрические нарушения отмечались преимущественно у детей и подростков, принимающих оселтамивир по поводу гриппоподобного заболевания, и включали судороги, делирий, спутанность сознания, патологическое поведение, галлюцинации, агитацию и ночные кошмары.

**2016 год: все еще отсутствуют твердые доказательства того, что оселтамивир предотвращает осложнения**

В 2016 году – через более 15 лет после начала первых клинических испытаний *оселтамивира* и после того, как Рош наконец-то предоставила доступ к своим данным, стало ясно, что до сих пор отсутствуют отчеты о тщательно проведенных клинических испытаниях, запланированных для анализа эффективности *оселтамивира* у пациентов с риском осложнений гриппа.

В целом, доступные данные клинических испытаний ненадежны и не демонстрируют способность *оселтамивира* предотвращать развитие пневмонии у пациентов с гриппом. .

Большинство доказательств в пользу *оселтамивира* получены не из сравнительных исследований, а по данным наблюдений, ни одно из которых не предоставило твердых доказательств. Более того, эти данные основываются на информации, полученной и финансируемой компанией. Вместе взятые они недостаточны для демонстрации эффективности *оселтамивира*.

По данным на 2016 год соотношение вред-польза у *оселтамивира* при лечении гриппа все еще остается весьма неопределенным и не позволяет рекомендовать его широкое применение.

*Translated from Rev Prescrire November 2015: 35 (385):871-875*

*Prescrire International February 2016/Volume 25, N 168:52-54*

## **ОСЕЛТАМИВИР ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕЗОННОГО ГРИППА У НОВОРОЖДЕННЫХ И МЛАДЕНЦЕВ МЛАДШЕ 1 ГОДА: не более эффективен, чем у взрослых**

По состоянию на середину 2015 года, согласно краткой характеристике препарата (СПС) *оселтамивира*, зарегистрированной в Евросоюзе, его возрастные ограничения расширены и он показан также при лечении сезонного гриппа у новорожденных и младенцев младше 1 года.

Это расширение возрастных ограничений основано преимущественно на данных фармакокинетики, а не на клинической оценке эффективности *оселтамивира*. Европейский комитет по использованию лекарственных препаратов у людей (СНМР) не сообщал о развитии каких-либо особых побочных эффектов при использовании у младенцев младше 1 года.

Официальное утверждение этого нового расширенного показания произошло одновременно с появлением больших сомнений относительно соотношения вред-польза *оселтамивира*.

Одобрены к применению два приспособления для дозирования пероральной лекарственной формы, содержащей 6 мг/мл, у младенцев младше 1 года (согласно СПС, доза 3 мг/кг один или два раза в день – в зависимости от ситуации): 3-мл шприц с делениями в 0.1 мл для низких доз (0.6 мг в одном делении) и 10-мл шприц с делениями в 0.5 мл для более высоких доз (3 мг в одном делении). Однако по состоянию на сентябрь 2016 года во Франции упаковка не снабжена 3-мл шприцем. Предпочтительнее было бы использовать устройство с калибровкой в миллиграммах, так как перерасчет миллиграммов на миллилитры несет в себе риск ошибки в дозировке.

На практике, можно рассчитывать лишь на незначительное понижение риска развития осложнений при использовании *оселтамивира* для лечения или профилактики гриппа как у взрослых, так и у детей.

*Translated from Rev Prescrire November 2015: 35 (385):818*

*Prescrire International February 2016/Volume 25. N 168:53*

## **ПАСИРЕОТИД ПРИ АКРОМЕГАЛИИ**

### **В случае неэффективности лечения: лучше пегвисоманта**

Акромегалия является редким заболеванием, обусловленным гиперсекрецией гормона роста (GH), которую обычно вызывает аденома гипофиза. Гормон роста воздействует непосредственно на свои тканемишени, а также стимулирует продукцию в печени инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Основным проявлением акромегалии являются

морфологические (характерная деформация лица, увеличение ступней и кистей рук) и метаболические (сахарный диабет) нарушения. Рост аденомы гипофиза может также вызывать головные боли, потерю зрения вследствие сдавления, и гипопитуитаризм. Осложнения со стороны сердца и дыхательной системы, а также рак являются основными причинами преждевременной смерти.

Стандартным лечением считается хирургическое удаление аденомы гипофиза, но его эффективность зависит от размера опухоли: операция эффективна у около 80% пациентов с микроаденомой (меньше 10 мм), но при большем размере аденомы – у менее 50% пациентов.

Аналоги соматостатина (*октреотид* и *ланреотид*) являются лекарствами первого выбора при неоперабельных аденомах, а также в качестве дополнения к операции. Эти лекарства вводятся в организм внутримышечно или подкожно один-два раза в месяц. Их основные побочные эффекты – это обычно преходящие абдоминальные спазмы и диарея, а также изредка камни желчного пузыря, проявляющиеся клинической симптоматикой. Иногда используется также агонист дофамина – *каберголин*.

В качестве альтернативы, при невозможности использования этих лекарств, проводятся радиационная терапия или повторная операция. Другим вариантом лечения является применение *пегвисоманта* – антагониста рецепторов гормона роста. Он нормализует уровень инсулиноподобного гормона роста, но повышает содержание гормона роста. Пациенты, получающие *пегвисомант*, должны находиться под постоянным наблюдением по поводу побочных эффектов со стороны печени и роста опухоли гипофиза.

*Пасиреотид* – аналог соматостатина, одобрен для использования при болезни Кушинга и назначается в виде раствора *пасиреотида диаспартата*, вводимого подкожными инъекциями дважды в день. Препарат доступен в виде трех доз – от 0.3 мг до 0.9 мг. Три более высокие дозы (от 20 мг до 60 мг) суспензии *пасиреотида памоата* для внутримышечного введения один раз в месяц одобрены в Евросоюзе для использования при акромегалии у пациентов после неэффективности хирургического лечения и терапии другими аналогами соматостатина. Какова симптоматическая и биохимическая эффективность этого лекарства, особенно в сравнении с *пегвисомантом*, и каковы его побочные эффекты?

**Отсутствуют испытания сравнения с пегвисомантом.** Клиническая оценка *пасиреотида* при акромегалии основана на рандомизированных, проведенных двойным слепым методом испытаниях на 198 пациентах, у которых оказались неэффективными как операция, так и лечение другими аналогами соматостатина. Испытание длилось 24 недели

и сравнило две дозы *пасиреотида* (40 мг или 60 мг в месяц, внутримышечно) с продолжающимся не слепым методом лечением другим аналогом соматостатина (*октреотидом* или *ланреотидом*).

Изначально эти группы не были строго сравнимыми. В частности, большему числу пациентов из группы, получающей 40 мг *пасиреотида*, было проведено хирургическое лечение, по сравнению с другими двумя группами (77% против 63% и 60%). *Пегвисомант* был предварительно назначен 11% пациентов из группы, получающей 40 мг *пасиреотида*, против 15% из двух других групп. Около одной трети пациентов во всех трех группах получали *каберголин*, а 5% – радиационную терапию.

После 24 недель лечения отсутствовала статистически значимая разница между группами в плане улучшения симптомов акромегалии (головная боль, быстрая утомляемость, чрезмерная потливость, боли в костях и суставах, парестезии). Однако эти симптомы были невыраженными или отсутствовали у половины пациентов до включения в испытание.

Уровень инсулиноподобного гормона роста нормализовался, а средний уровень гормона роста упал ниже 2.5 мкг/л (первичная точка) у 15% пациентов в группе, получающей 40 мг *пасиреотида* и у 20% – в группе, получающей 60 мг *пасиреотида*, против 0% в третьей группе ( $p < 0.001$ ).

Снижение размеров аденомы гипофиза более чем на 25% чаще наблюдалось в группе *пасиреотида* (19% и 11% при использовании 40 мг и 60 мг соответственно), чем в третьей группе (2%), рост аденомы гипофиза реже встречался в группах *пасиреотида* (20%-30% против 50%). О клинических последствиях этих изменений не сообщалось.

#### **Гипергликемия или сахарный диабет, диарея и брадикардия.**

Побочные эффекты *пасиреотида* при болезни Кушинга включают преимущественно гипергликемию, диарею, тошноту, холелитиаз, гипокортицизм, гипотиреозидизм, удлинение интервала QT и брадикардию.

В испытаниях на 198 пациентах с акромегалией, у 18% пациентов развились серьезные побочные эффекты, против 8% пациентов, получающих другой аналог соматостатина. Наиболее частыми побочными эффектами *пасиреотида* были гипергликемия (около 65% против 30%), часто требующая назначения гипогликемических лекарств (около 38% против 6%), а также диарея (около 18% против 5%) и брадикардия (около 6% против 0%).

**Беременность и лактация: не использовать.** *Пасиреотид* проявил репродуктивную токсичность в экспериментах на животных, и проникал в грудное молоко у мышей. Следовательно, *пасиреотид* не следует использовать во время беременности и грудного вскармливания, а женщины

детородного возраста должны применять эффективную контрацепцию.

**Одна внутримышечная инъекция в месяц, но нет шприца-ручки.** При акромегалии *пасиреотид* вводится внутримышечно один раз в месяц, тогда как *пегвисомант* требует ежедневных подкожных инъекций. К сожалению, *пасиреотид* не выпускается в виде шприца-ручки.

**На практике.** Несмотря на недостаточность прямых сравнений, *пасиреотид* представляется лекарством, имеющим более благоприятное соотношение вред-польза, по сравнению с *пегвисомантом*, у пациентов с акромегалией, у которых хирургическое лечение или терапия аналогами соматостатина потерпели неудачу. В отличие от *пегвисоманта*, *пасиреотид* иногда уменьшает размер опухоли гипофиза. Кроме того, инъекции *пасиреотида* причиняют меньше неудобств. Побочные эффекты, однако, частые. Пациенты, получающие *пасиреотид*, должны находиться под постоянным электрокардиографическим и гликемическим мониторингом, и может потребоваться лечение сахарного диабета.

*Translated from Rev Prescrire November 2015; 35 (385):807-808*

*Prescrire International February 2016/Volume 25, N 168:38-39*

## **ВЕМУРАФЕНИБ ПРИ БОЛЕЕ ДЛИННОМ ПЕРИОДЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

### **Метастатическая меланома: несколько дополнительных месяцев жизни, но много побочных эффектов**

Метастатическая меланома обычно приводит к смерти в течение нескольких месяцев, и небольшое число пациентов живет еще несколько лет. Отсутствуют доказательства влияния цитотоксического препарата *дакарбазина* на выживаемость.

*Вемурафениб* был одобрен к применению в Евросоюзе в 2012 году для лечения метастатической или неоперабельной меланомы у пациентов с мутацией BRAF V600, которая наблюдается в 50% случаев. В 2012 году соотношение вред-польза *вемурафениба* было неопределенным: требовалось больше данных по выжившим, а побочные эффекты наблюдались часто, а иногда было тяжелыми.

Что известно относительно эффективности и безопасности *вемурафениба* на конец 2014 года?

**Около 4 дополнительных месяцев выживания.** Первоначальная оценка *вемурафениба* была основана на рандомизированном открытом испытании сравнения с *дакарбазином* (Brim-3) на 675 пациентах с мета-



статической меланомой (95% пациентов) или неоперабельной меланомой с мутацией BRAF V600.

Отсутствуют другие рандомизированные контролируемые испытания *вемурафениба* по этим показаниям.

Испытание Vrim-3 было преждевременно прекращено после того, как предварительный анализ показал удлинение продолжительности жизни, в среднем, на 1.5 месяца в группе *вемурафениба* (9.2 против 7.7 месяцев). Пациентам из группы *дакарбазина* было предложено перейти на прием *вемурафениба*.

Другой анализ, не запланированный в первоначальном протоколе испытания, был проведен после последующих 2 лет наблюдения, когда около 70% пациентов уже умерли. В этот период около 25% пациентов из группы *дакарбазина* уже получали *вемурафениб*.

Окончательный анализ показал, что, в среднем, продолжительность жизни была на 4 месяца выше в группе *вемурафениба* (около 14 против 10 месяцев, статистически значимая разница). Предположительный процент однолетней выживаемости после начала лечения составлял 56% в группе *вемурафениба*, против 44% в группе *дакарбазина*.

**Много побочных эффектов, иногда серьезные.** Побочные эффекты *вемурафениба* многочисленные, частые и иногда тяжелые. Они включают: рак кожи у около 20% пациентов, часто появляющийся в течение первых 7-8 недель лечения; доброкачественные опухоли кожи; кожные реакции (токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона); алопеция; необходимость принятия защитных мер вследствие фотосенсибилизации; диарея; артралгия и миалгия; удлинение интервала QT; нарушения со стороны глаз, такие как увеит и окклюзия вены сетчатки.

В этом клиническом испытании серьезные побочные эпизоды возникли у 73% пациентов, получающих *вемурафениб* против 44% пациентов, получающих *дакарбазин*. У 2% пациентов в обеих группах они привели к смертельному исходу.

У 26% пациентов, леченных *вемурафенибом*, отмечались нарушения функции печени, по сравнению с 6% пациентов, получающих *дакарбазин*. Более того, в сентябре 2013 года компания сообщила о 63 случаях обусловленного лекарством поражения печени у пациентов, получавших *вемурафениб*, в том числе 2 случаях печеночной недостаточности. У одного из этих двух пациентов после отмены *вемурафениба* наблюдалось обратное развитие печеночной недостаточности, тогда как об исходе второго случая не сообщалось.

После появления препарата на фармацевтическом рынке сообщалось о тяжелых реакциях гиперчувствительности, таких как анафилаксия и

полиорганные реакции гиперчувствительности (DRESS), также как и кожных нарушений воспалительной природы (панникулит, васкулит, узловатая эритема).

**Рено- и панкреатотоксичность, риск внекожных злокачественных новообразований?** Со времени первого появления *вемурафениба* на рынке в Европейское агентство по лекарствам (EMA) поступило 37 сообщений о почечной недостаточности (включая острую почечную недостаточность) и 9 сообщений о панкреатите. Роль *вемурафениба* в развитии этих нарушений неясна.

Кроме того, сообщалось о двух случаях развития не кожной плоскоклеточной карциномы, 23 неустановленных новых злокачественных новообразований, трех случаях ухудшения течения рака и одном случае рецидива рака у пациентов, леченных *вемурафенибом*. Механизм действия *вемурафениба* может ускорять развитие рака.

**На практике: вариант для обсуждения.** Пациентам с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 *вемурафениб* предоставляет дополнительные несколько месяцев жизни по сравнению с дакарбазином, однако ценою многочисленных побочных эффектов, некоторые из которых могут ухудшать качество жизни. *Вемурафениб* является одним из вариантов лечения после информирования пациента о его недостатках и побочных эффектах.

*Translated from Rev Prescrire December 2014; 34 (374):893-894*

*Prescrire International April 2015/Volume 24, N 159:89*

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### **ЭТИКА ЛЕЧЕНИЯ КАШЛЯ У МАЛЕНЬКИХ ДЕТЕЙ**

Майкл Л. Гинзберг

«Острым кашлем» считается кашель продолжительностью менее 15 дней. Кашель является третьей из наиболее частых причин обращения родителей к врачу, и наиболее частой жалобой, с которой сталкиваются врачи амбулаторных учреждений. Если бы я, как практикующий педиатр, посчитал бы все визиты с декабря по март, то грубо говоря, причиной четверти моих ежедневных вызовов был бы кашель. В подавляющем большинстве случаев «острый кашель» вызывают самоликвидирующиеся вирусные инфекции верхних дыхательных путей. В среднем, каждый ребенок переносит от пяти до шести инфекций верхних дыхательных путей в год, хотя некоторые здоровые дети могут переносить и до 15 инфекций верхних дыхательных путей в год, и это означает, что нормальный ребенок в возрасте от 6 месяцев до 2 лет будет болеть каждый месяц в зимнее время. Рассмотрим, что это предполагает: если острый кашель длится 14 дней и ребенок болеет дважды в месяц в зимнее время, то этот «невезучий» ребенок имеет «острый кашель» в подавляющем большинстве зимних дней. Даже без таких крайних допущений, типичный ребенок до 5 лет может иметь кашель, грубо говоря, в среднем в 1 из 2 дней зимы.

Родители ребенка беспокоятся из-за кашля, заполняется мое расписание посещений, и я подобен «испорченной пластинке проигрывателя». Я захожу в квартиру, чтобы видеть улыбающегося, пускающего слюни ребенка с легким кашлем, и мать ребенка с ужасом в глазах, обеспокоенную тем, что «бабушка сказала, что у ребенка возможна пневмония». Существуют доказательства значительной гипердиагностики пневмонии у детей и взрослых со стороны врачей скорой помощи и амбулаторных учреждений. В действительности, пневмонией в промышленно-развитых странах ежегодно болеет 5% детей. Конечно, нашим делом, как клиницистов, является распознавание тех случаев, которые являются «больше, чем простым кашлем». При «остром кашле» наша работа заключается в помощи по приобретению «душевного спокойствия».

Для приобретения душевного спокойствия нет нужды принимать чайную ложку лекарства. Вот почему машины никогда не заменят нас, и это то, что заставляет меня вставать с постели каждое утро и идти на работу.

Родители часто дают препараты, подавляющие кашель, или противоотечные препараты, но эти препараты детям до 5 лет приносят больше вреда, чем пользы. Эти препараты не облегчают симптомы, и при этом

часты побочные эффекты от передозировок, и даже наблюдаются смертельные случаи.

Посмотрим на имеющиеся доказательства.

### **ПРЕПАРАТЫ ДЛЯ МЕСТНОГО ПРИМЕНЕНИЯ**

Одно испытание показало, что Vicks «VapoRub» (компания Procter & Gamble) является безопасным для применения и эффективнее, чем плацебо – белый вазелин, но явные ароматические различия между VapoRub и вазелином без запаха поднимают вопросы отсутствия «слепости» с контрольной плацебо-группой, и создают трудности в интерпретации эффективности. Кроме того, имеются сообщения о редких случаях серьезных побочных эффектов при применении VapoRub у детей младше 2 лет, и исследования на животных показывают, что эти побочные эффекты воспроизводимы. Компания Procter & Gamble подходит к этому очень ответственно, указывая в инструкции по применению, что не следует использовать препарат у детей младше 2 лет.

### **МЕД**

По меньшей мере, два рандомизированных, плацебо-контролируемых испытания, нашли, что мед может оказаться эффективным для снятия симптомов «острого кашля» у детей старше 12 месяцев, не влияя на исход заболевания.

Это, конечно, безопасный вариант, и я уверенно рекомендую мед своим пациентам. Другое исследование (частично финансируемое Министерством промышленности меда Израиля, но с четкой научной методологией) обнаружило, что разные сорта меда имеют одинаковую эффективность при лечении «острого кашля» и более эффективны, чем плацебо, сделанное из экстракта фиников.

При этом мы – педиатры – остаемся в безвыходном положении, когда имеем детей с «острым кашлем» в возрасте 11 месяцев и младше. Кашель является частой и надоедающей всем жалобой у детей этого возраста, и я понимаю, как отчаявшиеся родители готовы сделать все что угодно, чтобы смягчить этот симптом. К тому же, многие из нас – педиатров, переживают, что родители могут проигнорировать наш совет «просто переждать кашель» и дать ребенку потенциально опасные лекарства.

### **АРГУМЕНТЫ ЗА ПЛАЦЕБО**

Рассмотрите статью Paul, Beiler и коллег (авторы, статью которых о VapoRub, я цитировал выше) с исследованием, проведенным с отраслевой поддержкой, опубликованной в ноябрьском номере JAMA Pediatrics, где предполагается, что плацебо является эффективным средством для улучшения симптома кашля у детей.

Ни один клиницист не удивится этому выводу. Эффект плацебо хорошо задокументирован большими томами доказательств и слишком объемный, чтобы цитировать здесь. Это исследование, среди множества других, показало, что плацебо работает также хорошо, с людьми, осуществляющими уход за маленькими детьми. В этом исследовании одной группе родителей объяснили, что ничего сделать невозможно (для кашля их детей) и отправили домой. Следующей группе родителей выдали плацебо из искусственно подслащенной вкусом винограда воды и велели давать эту воду их детям перед сном. Третьей группе родителей было выдан нектар агавы, также назначив его детям перед сном. Затем на следующий день во всех трех группах было оценено восприятие (ощущение) родителями улучшения симптома кашля.

Не удивительно, что родители детей, которые давали своим детям либо плацебо, либо нектар агавы, сообщили о значительном улучшении симптома кашля у детей и улучшении сна у детей и родителей. В группе, получившей нектар агавы, и в группе, получившей виноградную воду, отмечали улучшение в одинаковой степени, тогда как в группе «без лечения» улучшение отмечали в меньшей степени. Плацебо является хорошо известным и очень эффективным средством для лечения физических жалоб, именно поэтому хорошо проведенное исследование имеет контрольную группу плацебо! Совершенное действие (дали ребенку лекарство) утешает родителей (возможно и ребенка), у которых возникает чувство, что они борются с кашлем, и, соответственно, они говорят об улучшении симптома кашля.

Авторы пришли к следующему выводу: при сравнении нектара агавы, плацебо и отсутствия лечения, был продемонстрирован эффект плацебо, при этом дополнительных преимуществ у нектара агавы не было. Специалистам здравоохранения следует рассматривать потенциальную выгоду и стоимость при рекомендации лечения, рассчитанного на эффект плацебо для грудных детей и младенцев с острым неспецифическим кашлем.

Авторы испытания, разработавшие талантливый дизайн исследования, сделали из него обоснованные выводы. Они заключили, что применение плацебо оправдано, но я, уважая их, не соглашусь с ними по этому вопросу.

Основываясь на этих данных, некоторые мои уважаемые коллеги рекомендуют родителям давать нектар агавы детям от 2 до 12 месяцев с острым кашлем. Они объясняют это тем, что нектар агавы остановит родителей от использования препаратов с декстрометорфаном или кодеином у детей, и это, по меньшей мере, «поможет» родителям спать спокойно, с ощущением того, что они «сделали что-то, чтобы помочь своим детям чувствовать себя лучше».

**АРГУМЕНТЫ ПРОТИВ ПЛАЦЕБО**

Я не могу заставить себя сделать это (рекомендовать плацебо). Моя проблема заключается в рекомендации исследователей относительно того, что применение плацебо сводится к словам «потенциальная выгода и затраты». А затраты меня беспокоят.

«Zarbee», которая поддерживается исследованием Paul и коллег, вступила на фармацевтический рынок с хорошо продуманным маркетингом и является брендовой компанией. Компания продает разбавленный нектар агавы во флаконах по 60 мл за 7-11 долларов. На рынке также имеются другие компании с «гомеопатическими» средствами, которые содержат таблетки с сахаром или сладкую воду с подобными ценами. Возможно, сила эффекта плацебо усиливает стоимость плацебо. Эти маркетинговые компании вполне успешные. Я помню душераздирающий рассказ измученной молодой матери, которая доверилась мне, и рассказала, что она уменьшает стоимость ежедневной еды для себя, чтобы купить флакончик сиропа от кашля компании «Zarbee», стоимостью 11 долларов, для своего 9-месячного ребенка с легкой формой инфекции верхних дыхательных путей. Я чувствовал себя ужасно и рассказал ей о результатах клинического испытания, и я не думаю, что она совершит эту ошибку снова. Плацебо само по себе не представляет опасности, но в подобных обстоятельствах может причинить вред.

Во-вторых, назначая плацебо и подразумевая, что это может реально помочь, мы вводим пациентов в заблуждение, и эта та грань, которую я не хотел бы пересечь, даже несмотря на то, что это все можно прикрыть следующими словами: «некоторые родители говорят, что нектар агавы помогает детям с кашлем спать лучше». Я до сих пор не вводил в заблуждение родителей и, на мой взгляд, не следует злоупотреблять своим положением и доверием к себе как врачу.

В третьих, пока бы я рекомендовал детям 12 месяцев и старше мед, ибо мед показал больше эффективности, чем плацебо, и при этом мы знаем, что острый кашель часто встречается в именно этом возрасте. Учитываем, что типичный «острый кашель» может длиться до 2 недель (по определению), хотя некоторые здоровые дети могут иметь «острый кашель» и дольше, и не только в зимнее время.

На самом деле, я думаю, что острая инфекция верхних дыхательных путей/кашель является одним из нормальных физиологических состояний детей в возрасте до 5 лет в зимнее время. В моем случае, если бы я рекомендовал плацебо каждому ребенку с острым кашлем, то пришлось бы рекомендовать плацебо каждые 2 недели, но я просто поддерживаю идею, что «острый кашель» является нормальным психологическим

состоянием с ощущением того, что требуются лекарства, тогда как они абсолютно не нужны». Я минималист в медицине, я хочу держать детей подальше от «лекарств» – независимо от того доказана или недоказана их эффективность, «натуральные» или «синтетические» лекарства – до тех пор, пока они абсолютно не показаны.

И наконец, в каждой дозе нектара агавы содержится 3-6 грамм сахара. 5-граммовую дозу сахара, рекомендованная на шесть дней, – это 30 граммов сахара, которые получит ребенок – столько же, сколько содержится в стакане Кока-колы.

Употребление организмом грудного ребенка такого избыточного количества сахара за такой период времени ассоциируется с рядом неблагоприятных последствий для здоровья. *Primum non nocere* («В первую очередь, не навреди», лат.). В этом отношении, когда мы рекомендуем мед, я полагаю, что мы должны рекомендовать мед всего лишь один раз в день перед сном, чтобы уменьшить потребление сахара. По крайней мере, мы должны быть честны с родителями относительно содержания сахара в этих лекарствах.

### **Выводы**

Самый лучший и самый «естественный» метод лечения при «остром кашле» у грудных детей со дня рождения до 60-дневного возраста – ничего не назначать.

Многие врачи рекомендуют обильное питье, но ни Американское общество отоларингологов (ринологов), ни я не нашли доказательств, поддерживающих эту «древнюю» рекомендацию. Фактически, бронхолиты при респираторно-синцитиальном вирусе могут приводить к слабо выраженному синдрому неадекватной секреции антидиуретического гормона, и потому агрессивная гидратация при этом заболевании может нести потенциальный вред.

Я не могу рекомендовать VapoRub детям до 2 лет. Я не могу рекомендовать нектар агавы, даже не принимая во внимание непомерную цену. У меня нет доступа к назначению искусственно ароматизированных вод, и я бы столкнулся с этическими вопросами, если бы назначал их.

Самое безопасное, самое эффективное и естественное, что могут делать врачи при остром кашле у ребенка, это успокоить родителей, убедив их в том, что кашель пройдет без лечения, и назначить «самый древний» препарат из нашего арсенала – «настойку из времени».

<http://www.medscape.com/viewarticle/850654>

## HELICOBACTER PYLORI И ЯЗВА ЖЕЛУДКА ИЛИ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

**Эмпирическое лечение первого выбора в 2015 году:  
амоксциллин + кларитромицин + метронидазол**

У пациентов с язвой желудка или 12-перстной кишки, связанной с *Helicobacter pylori*, лечение этой инфекции улучшает заживление язвы и предотвращает развитие осложнений и рецидивов. Фармакотерапия обычно состоит из ингибитора протонного насоса в высоких дозах (например, *омепразола*) с антибиотиками.

Ниже приведен обзор доступной литературы, проведенный с использованием стандартной методологии *Prescrire*, для определения стандартной эмпирической антибиотикотерапии для лечения инфекции *H. pylori* у взрослых с язвой желудка или 12-перстной кишки.

По данным на 2015 год, в связи с ростом резистентности к кларитромицину, комбинация ингибитор протонного насоса + *амоксциллин* + *кларитромицин* эффективна лишь в около 70% случаев.

В результате Кохрейновского систематического обзора и мета-анализа испытаний, включивших тысячи пациентов, было предположено, что продление лечения комбинациями ингибитор протонного насоса + *амоксциллин* + *кларитромицин* или ингибитор протонного насоса + *амоксциллин* + *метронидазол* до 10 или 14 дней повышает процент эрадикации *H. pylori* на 5-10%.

Мета-анализ семи испытаний, включивших, в общей сложности, около 1000 пациентов, показал, что комбинированная терапия ингибитор протонного насоса + *амоксциллин* + *кларитромицин* + *метронидазол* в течение 5 дней приводит к эрадикации *H. pylori* в 90% случаев, по сравнению с 80% при использовании комбинации ингибитор протонного насоса + *амоксциллин* + *кларитромицин* в течение 7 дней.

Последовательная терапия – *амоксциллин* в течение 5 дней, затем *кларитромицин* + *метронидазол* в течение 5 дней, также была протестирована на тысячах пациентов. Эффективность и побочные эффекты были схожими с наблюдаемыми при одновременном использовании тех же антибиотиков в течение 5 дней.

В рандомизированных испытаниях, в которых вместо *кларитромицина* или *амоксциллина* использовались фторхинолоны, были получены противоречивые результаты. В 2009 году во Франции около 20% штаммов *H. pylori* были резистентными к *левофлоксацину*. *Тетрациклин* был оценен лишь в комбинации с *висмутом*. Небольшое количество доступных данных по *доксциклину* предполагает, что его эффективность сходна с



эффективностью *тетрациклина*.

Комбинация с фиксированными дозами калиевый субцитрат висмута + метронидазол + тетрациклин одобрена в Европейском Союзе для использования в сочетании с омепразолом в течение 10 дней. Она представляется эффективной даже при наличии резистентности к кларитромицину. Однако висмут может вызывать энцефалопатию, а его ценность при добавлении к антибиотикам и ингибиторам протонного насоса документально подтверждена недостаточно.

В доступной литературе не найдено твердых сравнительных данных относительно эмпирической терапии второго ряда.

Выбор антибиотиков для эрадикации *H. pylori* у пациентов с язвой желудка или 12-перстной кишки основывается на испытаниях, первичной конечной точкой которых являлся негативный уреа-дыхательный тест, который является приемлемым замещающим критерием.

У прежде не получавших лечение пациентов эмпирическая терапия первого выбора состоит из 3 антибиотиков: *амоксициллин* (2 г в день), *кларитромицин* (1 г в день) и *метронидазол* (1 г в день) плюс ингибитор протонного насоса (на практике – *омепразол* 40 мг в день), доза каждого лекарства разделена на 2 приема. Антибиотики могут быть назначены одновременно в течение пяти дней или последовательно (*амоксициллин* в течение 5 дней, затем *кларитромицин* + *метронидазол* в течение 5 дней)

Побочные эффекты этих комбинаций антибиотиков соответствуют побочным эффектам отдельных компонентов, и состоят, преимущественно, из желудочно-кишечных расстройств и дисульфирамоподобных реакций *метронидазола*.

*Амоксициллин* может быть замещен фторхинолонами у пациентов с аллергией на бета-лактамы антибиотики, но при этом возрастает риск развития резистентности. *Тетрациклин* и *доксциклин* представляются эффективными, так как лишь небольшое количество штаммов *H. Pylori* резистентно *in vitro*.

*Висмут* способен вызывать энцефалопатию и должен быть использован лишь в особых случаях.

*Translated from Rev Prescrire October 2015; 35 (384):756-757*

*Prescrire International January 2016/Volume 25, N 167:18-19*

## РИТУКСИМАБ И ТЯЖЕЛЫЙ ПОЛИАНГИИТ

### Вариант лечения для пациентов, информированных о сомнениях

Грануломатоз с полиангиитом (грануломатоз Вегенера) и микроскопический полиангиит являются двумя формами некротизирующего васкулита, быстро приводящего к смерти. Стандартная индукционная терапия состоит из *циклофосфамида* (иммунодепрессанта) с глюкокортикостероидом. Это лечение значительно продлевает выживаемость, но имеет тяжелые побочные эффекты. После индукционной фазы терапии продолжительностью от 3 до 6 месяцев, *циклофосфамид* заменяется другим иммунодепрессантом – *азатиоприном*, назначаемым на срок от 2 до 5 лет для предотвращения рецидива. Для пациентов, которым *циклофосфамид* противопоказан, единое мнение относительно альтернативного лечения отсутствует.

*Ритуксимаб* – моноклональное антитело, уже одобренное к применению в онкологии и ревматологии, получил в настоящее время в Евросоюзе разрешение на использование в индукционной терапии у взрослых пациентов с грануломатозом с полиангиитом и микроскопическим полиангиитом.

В рандомизированных, проведенных двойным слепым методом испытаниях на 197 пациентах *ритуксимаб* (внутривенные инфузии один раз в 4 недели) сравнивался с *циклофосфамидом* (перорально) в течение от 3 до 6 месяцев с последующим приемом *азатиоприна* в течение 12 месяцев.

За 18 месяцев периода наблюдения 2% пациентов в каждой группе умерло. *Ритуксимаб* продемонстрировал, по меньшей мере, такую же эффективность, как и *циклофосфамид*, в плане полной ремиссии в течение 6 месяцев (первичная конечная точка) – 64% и 55% соответственно. После 18 месяцев около одной трети пациентов в обеих группах все еще находились в стадии ремиссии, несмотря на отсутствие поддерживающей терапии в группе *ритуксимаба*.

Сомнения по использованию *ритуксимаба* по этому показанию касаются долгосрочного влияния на выживаемость, вероятности преимущества у пациентов с рецидивом, эффективности у пациентов с угрожающим жизни заболеванием и оптимальной дозы.

В течение 18 месяцев наблюдения около 42% пациентов из группы *ритуксимаба* и 70% из группы *циклофосфамида* и *азатиоприна* имели, по меньшей мере, один побочный эффект, связанный с лечением. По сравнению с последовательной терапией *циклофосфамидом-азатиоприном*, *ритуксимаб* чаще вызывал следующие побочные эффекты: инфекции,

тромбоцитопению, диарею, периферические отеки, кашель и сердечно-сосудистые нарушения. При применении последовательной терапии *циклофосфамидом-азатиоприном* чаще развивались, по сравнению с *ритуксимабом*, следующие побочные эффекты: лейкопения, венозная тромбоэмболия, тошнота, рвота, повышение уровней трансаминаз и выпадение волос.

Использование *ритуксимаба* во время беременности следует избегать, так как он может вызывать лимфопению у плода. Его эффекты на фертильность плохо задокументированы.

**На практике.** У пациентов с тяжелым грануломатозом с полиангиитом или микроскопическим полиангиитом эффективность *ритуксимаба* на протяжении 18 месяцев аналогична эффективности комбинации *циклофосфамид + азатиоприн* (последовательное назначение); кроме того, у *ритуксимаба* другие и реже развивающиеся побочные эффекты. Следовательно, *ритуксимаб* является альтернативой в тех случаях, когда стандартная терапия представляется проблематичной. Однако пациенты должны быть информированы о том, что долгосрочная эффективность этого лекарства не определена, и продолжается процесс установления оптимальной дозы.

*Translated from Rev Prescrire February 2015; 35 (376):96-97*

*Prescrire International June 2015/Volume 24, N 161:145*