

«Դեղեր և բժշկություն» տեղեկագիրը հրատարակվում է «Ակադեմիկոս
Է. Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների
փորձագիտական կենտրոնում»:

Վկայականի համարը՝ 03U066290 20.10.2004թ.

Խմբագրակազմ

Գլխ. խմբագիր՝	դոցենտ, բ.գ.թ. Ա. Այվազյան
Գլխ. խմբագրի տեղակալ և կազմող՝	բ.գ.դ. Ն. Միրզոյան
Օգնական	Ա. Ազարյան
Խմբագիր - դիզայներ՝	Ջ. Պետրոսյան

Խմբագրական խորհուրդ

Նախագահ՝	բ.գ.դ. Դ. Թոփչյան
Անդամներ՝	պրոֆ. Է. Ամրոյան, Լ. Ղազարյան

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

Регистрационный 03U066290 20.10.2004 г.

Редколлегия:

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

Редакционный совет:

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

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

О Г Л А В Л Е Н И Е

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ	2
<i>FDA одобрило новое лекарство для лечения рассеянного склероза</i>	2
<i>FDA одобрило новое лекарство для лечения экземы – Дупиксент</i>	3
<i>FDA зарегистрировала первую сублингвальную иммунотерапию аллергии на домашнего клеща</i>	5
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ	6
<i>FDA обновила инструкции ингибиторов SGLT2 для лечения сахарного диабета для включения в них предостережений о развитии ацидоза и серьезных инфекций мочевыводящих путей</i>	6
<i>EMA: предостережение об ампутации должно быть в инструкции ингибиторов SGLT2</i>	8
<i>Ингаляционные глюкокортикостероиды при хронических обструктивных заболеваниях легких</i>	9
<i>Висмут: больше случаев энцефалопатии</i>	10
<i>Фуросемид</i>	11
<i>Трамадол: угнетение дыхания у ребенка</i>	11
<i>Трамадол: гипогликемия</i>	12
<i>Трамадол: гипонатриемия</i>	13
<i>Пиперациллин-содержащие препараты (монопрепарат или в комбинации с тазобактамом)</i>	14
<i>Широко используемые анальгетики могут повысить риск потери слуха</i>	15
<i>Псевдоэфедрин: ишемический колит</i>	17
<i>Лекарство для лечения синдрома раздраженного кишечника оказалось опасным для пациентов с удаленным желчным пузырем</i>	18
<i>Спиринолактон и лекарства, воздействующие на ренин-ангиотензиновую систему</i>	19
<i>Даже короткий курс пероральных глюкокортикостероидов несет в себе серьезный риск</i>	20
ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ	23
<i>Специалисты приблизились к победе над старением</i>	23
<i>Новый анализ крови быстрее диагностирует сердечный приступ</i>	23
<i>Количество инфарктов миокарда, инсультов уменьшилось после прекращения использования транс-жиров в ресторанах нью-йорка</i>	25
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	27
<i>Беременность: морфин или иногда бупренорфин, когда парацетамол не эффективен</i>	27
<i>Острый неосложненный цистит: какова роль пивмециллинама?</i>	28
<i>Пересмотренные руководства по гипертензии, опубликованные ACP, AAFP</i>	32
МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ	33
<i>Статины: повышенный риск сахарного диабета 2 типа</i>	33

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

FDA ОДОБИЛО НОВОЕ ЛЕКАРСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

28 марта 2017 года. Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США одобрило лекарство *Окревус /Ocrevus (окрелизумаб/ocrelizumab)* для лечения взрослых пациентов с рецидивирующими формами рассеянного склероза и первично-прогрессирующим рассеянным склерозом. Это первое лекарство, одобренное FDA, для лечения первично-прогрессирующего рассеянного склероза. *Окревус* вводится в виде внутривенной инфузии, осуществляемой медперсоналом.

Рассеянный склероз – хроническое воспалительное аутоиммунное заболевание центральной нервной системы, при котором прерывается сообщение между нервной системой и остальными частями тела. Рассеянный склероз является наиболее частой причиной развития инвалидности, обусловленной неврологической патологией, среди молодых людей и чаще встречается у женщин. У большинства пациентов с рассеянным склерозом эпизоды ухудшения функций организма (рецидивы) изначально следуют за периодами восстановления (ремиссии). Со временем восстановление может быть не полным, что приводит к прогрессирующему снижению функций и увеличению инвалидности. У большинства пациентов первые симптомы заболевания появляются в возрасте от 20 до 40 лет.

Первично-прогрессирующий рассеянный склероз характеризуется непрерывным ухудшением функций после появления симптомов, часто без ранних ремиссий. По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США около 15 процентов пациентов с рассеянным склерозом имеют первично-прогрессирующую форму.

Эффективность *Окревуса* при лечении рецидивирующей формы рассеянного склероза была показана в двух клинических испытаниях на 1 656 участниках, получающих лечение в течение 96 недель. В обоих испытаниях было проведено сравнение окрелизумаба с другим лекарством, используемым для лечения рассеянного склероза – *Ребифом* (интерфероном бета-1а). В обоих испытаниях у пациентов, получающих окрелизумаб, уменьшалось число рецидивов и углубление инвалидизации по сравнению с интерфероном бета-1а.

В исследовании первично-прогрессирующего рассеянного склероза у пациентов, получающих лечение в течение, по меньшей мере, 120 недель, *окрелизумаб* способствовал более позднему началу усугубления

инвалидности по сравнению с плацебо.

Окрелизумаб не следует использовать у пациентов с гепатитом В или наличием угрожающей жизни инфузионной реакции на окрелизумаб. *Окрелизумаб* способен вызывать инфузионные реакции, которые могут носить серьезный характер. При этих реакциях могут наблюдаться: зуд кожи, кожная сыпь, покраснение кожи, приливы, снижение артериального давления, лихорадка, утомляемость, головокружение, головная боль, раздражение горла, затруднение дыхания, отек горла, тошнота, тахикардия.

Кроме того препарат может повысить риск развития злокачественных образований, в частности, рака груди. Лечение *окрелизумабом* следует отложить при наличии у пациента инфекций в активной фазе. Вакцинация живыми или ослабленными вакцинами не рекомендуются пациентам, получающим окрелизумаб.

Помимо инфузионных реакций, наиболее частым побочным эффектом *окрелизумаба*, который наблюдался во время клинических испытаний при рецидивирующих формах рассеянного склероза, была инфекция верхних дыхательных путей. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами в исследовании первично-прогрессирующего рассеянного склероза были инфекции верхних и нижних дыхательных путей, а также кожные инфекции.

www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm549325.htm

FDA ОДОБРИЛО НОВОЕ ЛЕКАРСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЭКЗЕМЫ – ДУПИКСЕНТ

29 марта 2017 года. Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США одобрило инъекции *Дупиксента/дупилумаба (Dupixent/dupilumab)* для лечения экземы (атопического дерматита) средней и тяжелой степени тяжести у взрослых пациентов. *Дупиксент* предназначен для лечения пациентов, у которых экзема не поддается адекватному контролю местной терапией или которым не рекомендуется местная терапия. *Дупиксент* может использоваться как в комбинации с местными кортикостероидами, так и без них.

Атопический дерматит – хроническое воспалительное заболевание кожи, часто классифицирующееся как экзема, что является общим термином для обозначения некоторых типов воспаления кожи. Атопический дерматит наиболее часто встречающийся тип экземы; начало обычно отмечается в детском возрасте и может длиться в течение всей жизни. Причиной атопического дерматита является сочетание генетических,

иммунных факторов и факторов окружающей среды. При атопическом дерматите кожа краснеет, становится чешуйчатой, покрывается зудящими струпьями. Зуд приводит к припухлости кожи, появлению трещин, выделению прозрачной жидкости, и, в итоге, к огрубению и утолщению кожи.

Дуликсент вводится в организм в виде подкожной инъекции. Активным ингредиентом *Дуликсента* является антитело (*дупилумаб*), которое связывается с белком альфа подгруппы (IL-4Ra) рецептора интерлейкина-4 (IL-4), вызывающим воспаление. Благодаря связыванию с этим белком *Дуликсент* способен ингибировать воспалительный ответ, который играет важную роль в развитии атопического дерматита.

Безопасность и эффективность *Дуликсента* были оценены в трех плацебо-контролируемых клинических испытаниях на, в общей сложности, 2 119 взрослых участниках с дерматитом средней и тяжелой степени тяжести, который адекватно не контролировался местными препаратами. В целом, у участников, получающих *Дуликсент*, наблюдался лучший эффект, определяемый как чистая или почти чистая кожа и уменьшение зуда после 16 недель лечения.

Дуликсент может вызывать побочные эффекты, такие как серьезные аллергические реакции, конъюнктивит и кератит. При появлении у пациента новых симптомов со стороны глаз или ухудшении уже существующих, таких как покраснение глаз, зуд, боль или нарушения зрения, ему следует немедленно обратиться за консультацией к лечащему врачу. Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты включают реакцию в месте инъекции, герпетические высыпания в ротовой области и на губах, воспаление глаз и век, в том числе покраснение, отечность и зуд.

Не установлены безопасность и эффективность *Дуликсента* при лечении бронхиальной астмы. Пациентам, страдающим также бронхиальной астмой, не следует корректировать или прекращать лечение астмы без консультации с лечащим врачом.

www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm549078.htm

FDA ЗАРЕГИСТРИРОВАЛА ПЕРВУЮ СУБЛИНГВАЛЬНУЮ ИММУНОТЕРАПИЮ АЛЛЕРГИИ НА ДОМАШНЕГО КЛЕЩА

Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) одобрила первый сублингвальный препарат для иммунотерапии риноконъюнктивита у пациентов с сенсibilизацией к аллергенам пылевого клеща. Лекарственное средство компании MSD, зарегистрированное под торговым наименованием Одакта (Odaetra), разрешено для применения у взрослых пациентов в возрасте 18-65 лет.

Оценка безопасности и эффективности сублингвальной монотерапии аллергоидами (модифицированными аллергенами) проводилась при участии 2,5 тыс. пациентов. Согласно собранным данным, использование Одакты приводит к 16-18% снижению выраженности симптомов сенсibilизации и потребности в применении дополнительных препаратов для лечения аллергии. Сравнение проводилось с группой пациентов, получавших плацебо.

Первая таблетка для рассасывания должна приниматься под наблюдением врача, последующие дозы пациент может принимать дома самостоятельно, отмечают специалисты FDA. Продолжительность терапии может составлять 8-14 недель при ежедневном приеме лекарственного препарата.

<http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=71062>

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

FDA ОБНОВИЛА ИНСТРУКЦИИ ИНГИБИТОРОВ SGLT2 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ДЛЯ ВКЛЮЧЕНИЯ В НИХ ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЙ О РАЗВИТИИ АЦИДОЗА И СЕРЬЕЗНЫХ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВОГО ТРАКТА

По результатам проведенного Управлением по контролю пищи и лекарств США (FDA) обзора по безопасности было принято решение о внесении в инструкции группы противодиабетических лекарств группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) информации о риске развития кетоацидоза и серьезных инфекций мочевого тракта. Эти патологические состояния могут привести к необходимости госпитализации пациентов.

Ингибиторы SGLT2 снижают концентрацию глюкозы в крови за счет снижения реабсорбции глюкозы в проксимальных почечных канальцах, стимулируют выведение глюкозы с мочой. В клубочках почек за сутки фильтруется 180 г глюкозы, она почти полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах при помощи натрийзависимого белка-переносчика. При сахарном диабете при достижении скорости поступления глюкозы в нефрон выше 260 мг/мин/1,73 м² развивается глюкозурия. Ингибиторы SGLT2 вызывают искусственную глюкозурию независимо от ее концентрации в крови и скорости поступления в почки.

Пациентам следует прекратить прием ингибитора SGLT2 и немедленно обратиться к врачу при появлении у них какого-либо симптома кетоацидоза, а именно тошноты, рвоты, абдоминальных болей, усталости, затруднения дыхания. Пациенты должны быть также внимательны к появлению признаков и симптомов инфекции мочевых путей, таких как чувство жжения во время мочеиспускания, частое мочеиспускание или императивный позыв на мочеиспускание, боли в нижней части живота или в области таза, лихорадка, наличие крови в моче. При появлении какого-либо из этих симптомов пациенту также следует обратиться к врачу.

При наличии у пациентов, получающих ингибиторы SGLT2, предположительных симптомов кетоацидоза или инфекции мочевых путей, врачам следует провести обследование для исключения или подтверждения наличия этих патологических состояний. Кетоацидоз, связанный с использованием ингибиторов SGLT2 может развиваться и при не очень высоких уровнях глюкозы в крови. При подозрении на кетоацидоз необходимо прекратить прием ингибитора SGLT2 и безотлагательно начать лечение.

Ингибиторы SGLT2 – *канаглифлозин, дапаглифлозин и эмпаглифлозин*, одобрены FDA для использования в сочетании с диетой и физическими нагрузками с целью снижения уровня глюкозы в крови у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Эта группа лекарств не одобрена FDA для лечения сахарного диабета 1 типа.

За период времени с марта 2013 по май 2015 года FDA было идентифицировано 73 случая кетоацидоза у пациентов с сахарным диабетом 1 или 2 типа, получающих лечение ингибиторами SGLT2. При этом существует вероятность наличия не зарегистрированных случаев. Всем пациентам потребовалась госпитализация или лечение в отделении интенсивной терапии. Во многих случаях диагноз кетоацидоза не был поставлен сразу же, так как концентрация глюкозы в крови находилась ниже характерных для диабетического кетоацидоза уровней. В результате этого лечение кетоацидоза в ряде случаев было начато с опозданием.

С марта 2013 года по октябрь 2014 года FDA было идентифицировано также 19 случаев угрожающих жизни инфекций крови – уросепсиса и инфекций почек – пиелонефрита, развитие которых началось с появления инфекции мочевых путей во время приема ингибиторов SGLT2. Все 19 пациентов были госпитализированы, а некоторым потребовался перевод в отделение интенсивной помощи или проведение диализа для лечения почечной недостаточности.

Исходя из этого, в инструкции всех ингибиторов SGLT2 FDA были внесены новые предостережения, описывающие эти два побочных эффекта и дающие рекомендации по выписыванию этих лекарств и мониторингу лечения. От производителей требуется также провести постмаркетинговое исследование для выявления случаев развития кетоацидоза у пациентов, получающих лечение ингибиторами SGLT2.

FDA призывает работников здравоохранения и пациентов сообщать о побочных эффектах, развившихся при использовании ингибиторов SGLT2 по программе MedWatch.

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>

ЕМА: ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ ОБ АМПУТАЦИИ ДОЛЖНО БЫТЬ В ИНСТРУКЦИИ ИНГИБИТОРОВ SGLT2

Мириам Такер

10 февраля 2017 года. Комитет фармаконадзора по оценке риска (PRAC) Европейского агентства по лекарствам (ЕМА) вынес решение о том, что в инструкции всех препаратов группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2), применяющихся при лечении сахарного диабета 2 типа, должна быть включена информация о повышении риска ампутации нижних конечностей.

Предостережение от Комитета по фармаконадзору по оценке риска (PRAC) Европейского агентства по лекарствам, опубликованное 10 февраля 2017 года, основывается на данных двух проводящихся в настоящее время клинических испытаний *канаглифлозина* на пациентах с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений – Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) и CANVAS-R.

Европейское агентство по лекарствам начало исследование возможного риска ампутации нижних конечностей у *канаглифлозина* в апреле 2016 года, в которое в июле 2016 года были включены также другие два ингибитора SGLT2 – *дапаглифлозин* и *эмпаглифлозин*.

Комитет фармаконадзора по оценке риска ЕМА отмечает, что механизм, по которому *канаглифлозин* может увеличить риск ампутации, пока не ясен. Повышение риска не наблюдается в исследованиях других препаратов из той же фармакологической группы, а именно, *дапаглифлозина* и *эмпаглифлозина*, однако, учитывая ограниченное количество данных, риск может быть также отнесен к этим лекарствам. Ожидается поступление дополнительных данных из продолжающихся в настоящее время исследований *канаглифлозина*, *дапаглифлозина* и *эмпаглифлозина*.

Во время промежуточного анализа 4.5-летнего периода испытания CANVAS Независимым Комитетом по мониторингу испытания было выявлено, что частота ампутаций при использовании *канаглифлозина* в дозе 100 мг/день составляла 7 ампутаций на каждые 1 000 пациентов, а 300 мг/день – 5 ампутаций. Большинство ампутаций ограничивалось пальцами стопы.

Небольшое, статистически незначимое увеличение числа ампутаций наблюдалось также в испытании CANVAS-R, но не было выявлено в других двенадцати завершенных клинических испытаниях *канаглифлозина*.

На основании доступных данных PRAC рекомендует включить предостережение относительно ампутации нижних конечностей в

инструкцию всех ингибиторов SGLT2, что отметит важную роль профилактического ухода за стопами.

В инструкции *канаглифлозина* ампутация нижних конечностей будет введена в перечень «не часто встречающихся побочных эффектов», развивающихся у 1-10 на 1000 пациентов. Клиницистам рекомендуется отменить лечение препаратом при развитии у пациента выраженных осложнений сахарного диабета в области стоп, таких как инфекция или язвы.

[http://www.medscape.com/viewarticle/875649?nlid=112691_2982&src=wnl_dne_%v\(@date\)=%%_mscpedit&uac=%%UAC%%&impID=%%JOBID%%&faf=1](http://www.medscape.com/viewarticle/875649?nlid=112691_2982&src=wnl_dne_%v(@date)=%%_mscpedit&uac=%%UAC%%&impID=%%JOBID%%&faf=1)

ИНГАЛЯЦИОННЫЕ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДЫ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ОБСТРУКТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ

Риск пневмонии

Евросоюз. Комитет фармаконадзора по оценке риска (PRAC) Европейского Агентства по лекарствам (EMA) рекомендует пересмотреть инструкции ингаляционных глюкокортикостероидов для включения информации относительно повышения риска развития пневмонии при использовании для лечения хронических обструктивных заболеваний легких (ХОЗЛ).

Хронические обструктивные заболевания легких – длительное заболевание легких, при которых повреждаются или запираются дыхательные пути или альвеолы, что приводит к затруднению дыхания.

Глюкокортикостероиды являются противовоспалительными лекарствами, используемыми при целом ряде заболеваний и патологических состояний. *Беклометазон, будесонид, флунизолид, флутиказона пропионат* и *флутиказона фуруат* одобрены к применению и находятся на фармацевтическом рынке в виде ингаляций для использования при хронических обструктивных заболеваниях легких.

Рекомендации сделаны после проведения PRAC обзора, подтверждающего повышенный риск развития пневмонии у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, получающих ингаляционные глюкокортикостероиды; однако PRAC считает, что польза от применения ингаляционных глюкокортикостероидов продолжает превышать риск. Комитет рассматривал также вероятность наличия какого-либо различия в степени риска развития пневмонии между различными препаратами, содержащими ингаляционные глюкокортикостероиды, но не было найдено убедительных доказательств существования разницы.

PRAC рекомендует не изменять подходов к использованию этих препаратов; однако врачи и пациенты должны повысить клиническую настороженность по отношению к признакам и симптомам пневмонии у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями, так как клинические проявления пневмонии частично совпадают с проявлениями обострения этих заболеваний.

Источник: Press release, EMA, 18 March 2016 (www.ema.europa.eu)

WHO Pharmaceutical Newsletter No. 2, 2016, 8

ВИСМУТ: БОЛЬШЕ СЛУЧАЕВ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

Ожидаемая токсичность

Комбинация *висмут + метронидазол + тетрациклин*, доступная во Франции с 2013 года, используется для лечения инфекции *Helicobacter pylori* желудка и 12-перстной кишки. Применение *висмута* привело к эпидемии энцефалопатии во Франции в 1970-х годах, а побочные эффекты *метронидазола* включают неврологические нарушения.

В отчете периодической оценки пользы-риска (PBRER), представленного Европейскому агентству по лекарствам (EMA) и включившего данные за период с марта 2013 года по сентябрь 2013 года, было отмечено 9 сообщений о развитии неврологических нарушений. Три из них были тяжелыми: проблемы с координацией, нарушения походки и потеря сознания. В общей сложности 139 неврологических побочных эффектов были зарегистрированы с тех пор, как эта лекарственная комбинация появилась на фармацевтическом рынке.

До появления этого комбинированного лекарства на фармацевтическом рынке США в мае 2007 года и сентябре 2013 года 24 похожих побочных явлений были приписаны этой комбинации. Случай 53-летней женщины был описан в деталях: через 4 дня после приема первой дозы комбинации *висмут + метронидазол + тетрациклин* вместе с *омепразолом* она отметила появление головной боли, расплывчатого зрения, что делало невозможным чтение, нестабильность походки, а также невозможность вождения автомобиля. Эти симптомы полностью исчезли после отмены терапии.

Во время первоначальной оценки безопасности комбинации *висмут + метронидазол + тетрациклин* не было идентифицировано случаев развития энцефалопатии, связанной с висмутом, однако у некоторых пациентов ожидалось развитие этой токсичности. Эти иденти-

фицированные впоследствии случаи согласуются с токсичностью висмута и являются аргументом в пользу избегания использования *висмута* в качестве препарата первого ряда при лечении инфекции *Helicobacter pylori*.

*Translated from Rev Prescrire October 2015; 35 (384):747
Prescrire International February 2016/Volume 25, N 168:43*

ФУРОСЕМИД

Риск интерстициальной пневмонии

Япония. Министерство здоровья, труда и социального обеспечения (MHLW) и Агентство по лекарствам и медицинским устройствам (PMDA) Японии требуют включения в инструкцию *фуросемида* риска интерстициальной пневмонии в качестве клинически значимой побочной реакции.

Фуросемид используется для лечения тяжелых заболеваний и симптомов, таких как артериальная гипертензия, отеки, стимуляция выведения мочевых камней и олигурия, обусловленная острой или хронической почечной недостаточностью.

В Японии были получены сообщения о случаях развития интерстициальной пневмонии. Так за последние три года в Японии были зарегистрированы шесть случаев интерстициальной пневмонии (в том числе, два случая, для которых не исключается наличие причинной взаимосвязи с использованием препарата).

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2016, 7

ТРАМАДОЛ: УГНЕТЕНИЕ ДЫХАНИЯ У РЕБЕНКА

Передозировка, обусловленная сверхбыстрым метаболизмом CYPD6

В марте 2015 года французская группа исследователей опубликовала случай развития угнетения дыхания у ребенка 5,5 лет весом 21 кг после получения «слабого» опиоида трамадола. Ребенку произвели под общим наркозом операцию тонзиллэктомии по поводу синдрома обструктивного ночного апноэ. В вечер после операции он получил 20 мг трамадола – в дозе согласно Краткой характеристики препарата (СПС) трамадола (разовая доза 1-2 мг/кг). На следующее утро ребенок был найден в летаргическом и коматозном состоянии с резко суженными зрачками, минимальными дыхательными движениями, частыми апноэ и насыщением крови кислородом 48%. Эти клинические проявления характерны для передозировки опиоидами.

Лабораторными анализами было выявлено, что ребенок – сверхбы-

стрый метаболит по изоферменту CYPD6 цитохрома P450. Обнаруженные в моче концентрации *трамадола* и его основных метаболитов подтвердили эту версию. Функция почек была нормальной. Состояние ребенка восстановилось после лечения *наллоксоном*.

Изофермент CYPD6 цитохрома P450 превращает *трамадол* в активный метаболит, обладающий в 100 раз большим сродством к опиоидным мю-рецепторам по сравнению с *трамадолом*. У сверх быстрых метаболитов CYPD6 могут развиваться симптомы передозировки при использовании трамадола даже в рекомендованных дозах.

Этот случай напоминает случаи, отмеченные у кодеина – другого «слабого» опиоида, которые также приписывались быстрому метаболизму лекарства изоферментом CYPD6.

Подобно *кодеину*, действие *трамадола* подвержено влиянию на его метаболизм. Одна и та же доза может быть недостаточно эффективной у одной части пациентов, а у другой – чрезмерной, что подвергает последних опасности передозировки опиоидов.

Translated from Rev Prescrire October 2015; 35 (384):747

Prescrire International February 2016/Volume 25. N 168:44

ТРАМАДОЛ: ГИПОГЛИКЕМИЯ

Пациентов следует предупреждать о риске

В начале 2015 года канадская группа исследователей провела исследование случай-контроль госпитализаций по поводу гипогликемии, ассоциированной с применением *трамадола* или *кодеина* (в комбинации с парацетамолом), используя базу данных первичного здравоохранения, связанную с базой данных больниц.

Исследованием было проведено сравнение 1 105 пациентов, госпитализированных по поводу гипогликемии, с 11 019 контрольными случаями, приведенными в соответствие по возрасту, полу и длительности наблюдения.

Пациенты, госпитализированные по поводу гипогликемии, чаще принимали *трамадол*, чем *кодеин* (отношение шансов [ОШ] = 1.5; 95% доверительный интервал [95% ДИ]: 1.1-2.1). В другом анализе случай-контроль каждый пациент, госпитализированный по поводу гипогликемии, рассматривался в качестве собственного контроля. При сравнении 30 дней непосредственно перед госпитализацией с несколько ранним 30-дневным периодом для того, чтобы были учтены другие, связанные с пациентом

сопутствующие факторы, было показано наличие более высокого риска развития гипогликемии при использовании *трамадола*, по сравнению с *кодеином* (ОШ = 3.8; 95 ДИ: 2.6-5.5).

Используя те же базы данных, при сравнении пациентов, впервые использующих *трамадол*, с пациентами, впервые использующими *кодеин*, было показано, что риск гипогликемии приблизительно в 4 раза выше у *трамадола* (95% ДИ: 1.6-8.3).

Механизм этого побочного явления не известен. *Трамадол* является опиоидом с серотонинэргическими и норадренергическими эффектами. Другие лекарства с серотонинэргическими эффектами, такие как анти-депрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина, также способны вызывать гипогликемию, хотя это и не является характерными признаком серотонинового синдрома.

На практике: лучше предупреждать пациентов, принимающих *трамадол*, о риске развития гипогликемии и давать им рекомендации по ее контролю. Особенно пациентов, получающих гипогликемические лекарства.

Translated from Rev Prescrire November 2015: 35 (385):824

Prescrire International February 2016/Volume 25. N 168:44

ТРАМАДОЛ: ГИПОНАТРИЕМИЯ

Повышенный риск госпитализации

В конце 2014 года канадская и французская группа исследователей опубликовала результаты исследования, включившего около 330 000 пациентов, принимающих *трамадол* или *кодеин* (в комбинации с *парацетамолом*), в период между 1998 и 2002 гг. Для идентификации пациентов были использованы две базы данных Объединенного Королевства – одна по общей практике, другая госпитальная.

Количество госпитализаций по поводу гипонатриемии в течение 30 дней после начала лечения *трамадалом* составляло 4.6 на 10 000 пациентов, а *кодеином* – 1.9. После проведения соответствия риск госпитализации по поводу гипонатриемия был выше при использовании *трамадола*, по сравнению с *кодеином* (относительный риск [ОР] = 2; 95% доверительный интервал [95% ДИ]: 1.1-3.9). При исключении из анализа пациентов, имеющих как минимум, один раз отклонение от нормы концентрации натрия в плазме крови в течение предыдущего

года, у пациентов, получающих трамадол, все еще отмечалось большее количество госпитализаций по поводу гипонатриемии (ОР = 3.5; 95% ДИ: 1.3-9.5).

Гипонатриемия может приводить иногда у серьезным неврологическим нарушениям, особенно у пожилых пациентов с низкими уровнями натрия в плазме крови или при одновременном приеме других лекарств, понижающих уровень натрия в крови.

Translated from Rev Prescrire September 2015; 35 (383):655

Prescrire International February 2016/Volume 25, N 168:44

ПИПЕРАЦИЛЛИН-СОДЕРЖАЩИЕ ПРЕПАРАТЫ (МОНО-ПРЕПАРАТ ИЛИ В КОМБИНАЦИИ С ТАЗОБАКТАМОМ)

Риск Лекарственной Реакции/Сыпи с Эозинофилией и Системными Симптомами (DRESS)

Канада. Министерство здравоохранения Канады пересмотрело инструкции комбинированных препаратов *пиперациллин-тазобактам* для включения предостережения о риске лекарственной реакции/сыпи с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), а также в качестве возможного неблагоприятного эффекта одного *пиперациллина*.

Пиперациллин является антибиотиком, который доступен как в виде монопрепарата, так и в комбинации с лекарством, потенцирующим его действие (*тазобактамом*). Оба лекарства назначаются внутривенно или внутримышечно и используются для лечения различных видов инфекций.

Министерство здравоохранения Канады провело обзор безопасности для оценки возможной связи между комбинацией антибиотиков *пиперациллин-тазобактам* или только *пиперациллина* и лекарственной реакцией/сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). На момент проведения этого обзора в Канаде отмечалось два случая DRESS, когда подозревалась связь с использованием комбинации *пиперациллин-тазобактам*. В обоих случаях наличие связи подтвердилось.

В опубликованных литературных источниках было идентифицировано семнадцать случаев DRESS, связанных с использованием комбинации *пиперациллин-тазобактам*. В одном случае отмечался смертельный исход; однако прямая связь не могла быть установлена в связи с изначальными проблемами со здоровьем у пациента. В десяти случаях пациенты выздоравливали после отмены препаратов, как при проведении соответствующего лечения, так и без него. Оценка остальных шести случаев не могла быть проведена в связи с недостаточностью

предоставленной информации. Дополнительное изучение всех семнадцати случаев предположило, что роль одного *пиперациллина* не может быть исключена.

Министерство здравоохранения Канады пришло к заключению, что существуют доказательства о связи между комбинацией *пиперациллин-тазобактам* и лекарственной реакцией/сыпь с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Источник: Summary Safety Review, Health Canada/ 24 февраля 2016 года (www.hc-sc.gc.ca)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2016, 11

ШИРОКО ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ МОГУТ ПОВЫСИТЬ РИСК ПОТЕРИ СЛУХА

Норра Макрэди

20 декабря 2016 года. Согласно данным проспективного анализа данных исследования «Nurses' Health Study», длительное использование НСПВЛ или ацетаминофена (парацетамола) несколько повышает риск потери слуха. Подобной взаимосвязи не наблюдается при использовании аспирина. Данные исследования были опубликованы 14 декабря 2016 года в журнале «*American Journal of Epidemiology*».

Авторы исследования отмечают, что аспирин, НСПВЛ и ацетаминофен являются наиболее широко используемыми в США препаратами, однако они могут проявлять ототоксическое действие, особенно в высоких дозах.

Исследование «Nurses' Health Study» (NHS) начало включать вопросы относительно использования аспирина, ацетаминофена и НСПВЛ в свой опросник в 1990 году. В 2012 году исследование включило вопросы относительно потери слуха и времени начала его развития для исследования «Conservation of Hearing Study» (CHEARS).

Исследователи проанализировали данные 55 850 участниц после исключения тех, у которых снижение слуха отмечалось до 1990 года или которые проходили химиотерапию по поводу рака, за исключением немеланомного рака кожи. В начале исследования в 1990 году средний возраст участниц составлял 53.9 лет (стандартное отклонение 6.5). За период наблюдения в 873 376 человеко-лет было сообщено о 18 663 случаях потери слуха.

При наблюдении в течение 873 376 человеко-лет (с 1990г. по 2012г.) более длительное использование НСПВЛ (>6 лет по сравнению с <1 года, мультифакторно скорректированный относительный риск = 1.10,

95% доверительный интервал: 1.06, 1.15; $p < 0.001$) было связано с более высоким риском потери слуха. Длительность использования аспирина не была связана с потерей слуха (>6 лет по сравнению с <1 года мультифакторно скорректированный относительный риск = 1.01, 95% доверительный интервал: 0.97, 1.05; $p = 0.35$). Эта взаимосвязь не изменялась после корректировки данных по объему талии и индексу массы тела, а также исключения из анализа данных женщин, отмечающих наличие тиннит (шума в ушах) в анамнезе. Вторичный анализ, из которого были исключены женщины, сообщавшие о развитии у них тиннит до снижения слуха, был проведен исходя из того факта, что использование анальгетиков может быть связано с развитием тиннит.

Аналогичным образом использование НСПВЛ два или более дней в неделю было связано с мультифакторно скорректированным относительным риском в 1.07 (95% доверительный интервал: 1.01 - 1.13), также как и регулярное использование ацетаминофена или различных анальгетиков (относительный риск = 1.19, 95% доверительный интервал: 1.08 - 1.32). Регулярное использование только *аспирина* не было ассоциировано со снижением слуха (относительный риск = 1.01, 95% доверительный интервал: 0.98 - 1.05).

В исследовании каждая женщина наблюдалась до ее сообщения о снижении слуха или развития рака. Исследователи корректировали данные по ковариатам, известным как факторы риска потери слуха, а именно, возраст, раса, индекс массы тела, объем талии, потребление алкоголя, диета, уровни калия, магния, степень физической активности, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, тиннит и использование других анальгетиков. Наблюдение было закончено в 2012 году.

Для установления того, в какой степени использование анальгетиков связано с потерей слуха у женщин, исследователи рассчитывали среди участниц исследования фракцию популяции, которой свойственна потеря слуха (population attributable fraction /PAF). При предположении наличия причинной взаимосвязи между лекарствами и снижением слуха, регулярное использование НСПВЛ было связано с PAF в 4.0%, ацетаминофена – в 1.6%, а регулярное использование различных анальгетиков – в 5.5%.

Механизмы поражения слуха могут включать нарушение функции волосковых сенсорных клеток внутреннего уха, снижение кровоснабжения улитки внутреннего уха при ингибировании циклооксигеназы. Ацетаминофен может сделать улитку внутреннего уха более чувствительной к звуковому поражению, а на экспериментальных моделях у

животных один из его метаболитов «может вызывать ототоксичность посредством оксидативного стресса». Авторы отмечают, что это первое опубликованное исследование, которое провело оценку взаимосвязи между длительностью применения НСПВЛ и риском потери слуха.

Недостатки исследования включают то, что исследуемая группа практически полностью состояла из пожилых белых женщин, а данные относительно использования анальгетиков и возраста, когда было замечено снижение слуха, были получены на основании сообщений, сделанных самими участницами исследования. Тем не менее, авторы заключают, что «учитывая высокую частоту применения анальгетиков и высокую вероятность частого и/или их длительного применения у женщин более пожилого возраста, эти данные предполагают, что использование НСПВЛ и использование ацетаминофена могут быть важным модифицирующимся фактором потери слуха.»

http://www.medscape.com/viewarticle/873487?nlid=111454_2982&src=wn_l_dne_161221_mscpedit&uac=130225SY&implID=1258396&faf=1

ПСЕВДОЭФЕДРИН: ИШЕМИЧЕСКИЙ КОЛИТ

В начале 2016 года Министерство здравоохранения Канады опубликовало предостережение относительно риска развития ишемического колита, связанного с *псевдоэфедрином* – симпатомиметиком-вазоконстриктором, используемым в качестве назального деконгестанта. Анализ Министерства здравоохранения Канады был вызван появлением данных, опубликованных в 2014 году, об идентификации 24 сообщений в базе данных фармаконадзора Всемирной Организации Здравоохранения, и 9 опубликованных случаев.

Сообщения о случаях 2014 года включали до того здоровую 49-летнюю женщину, которая была госпитализирована через 12 часов после появления у нее абдоминальных болей и кровавой диарей. В истории ее болезни не было какого-либо факта, которым можно было бы объяснить развитие подобных симптомов, а именно недавнего путешествия, использования антибиотиков, лихорадки, приема необычной пищи, наличия подобных симптомов в прошлом, наличия таких симптомов у ее родственников, заболеваний кишечника, чрезмерных физических нагрузок, курения, чрезмерного употребления алкоголя или использования наркотиков. Симптомы длились 48 часов. Колоноскопией была выявлена эритематозная, отечная, с неровной поверхностью слизистая сигмовидной кишки и нисходящей ободочной кишки с фибриногнойным экссудатом, что предполагает наличие ишемии толстого кишечника. Единственной

возможной причиной могло явиться использование перорального *псевдоэфедрина* в дозе по 120 мг два раза в день непосредственно перед развитием у пациентки этих симптомов. Нарушения исчезли в течение нескольких дней.

Вазоконстрикторы-симпатомиметики могут вызывать неврологические и сердечно-сосудистые неблагоприятные эффекты, в том числе, гипертонический криз, инсульт и аритмию. Сообщалось о нескольких случаях локализованной ишемии кишечника.

Псевдоэфедрин и другие симпатомиметики-вазоконстрикторы (*эфедрин*, *нафазолин*, *оксиметазолин*, *фенилэфрин (м-синефрин)*, *туаминогептан*) одобрены во Франции для лечения симптомов простуды или аллергического ринита перорально или интраназально в виде монотерапии или в комбинации с другими лекарствами. Во Франции пероральные формы отпускаются без рецепта и часто активно рекламируются населению, что способствует их рутинному использованию.

На практике. Отсутствует обоснование использования лекарств, способных вызывать ишемию с серьезными и даже смертельными последствиями, лишь для облегчения некоторых проходящих и не вызывающих осложнения симптомы простуды. Просто следует не использовать эти лекарства.

Translated from Rev Prescrire September 2016; 36 (395):666

Prescrire International January 2017/Volume 26, N 178:20

ЛЕКАРСТВО ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА РАЗДРАЖЕННОГО КИШЕЧНИКА ОКАЗАЛОСЬ ОПАСНЫМ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С УДАЛЕННЫМ ЖЕЛЧНЫМ ПУЗЫРЕМ

Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) выпустила предупреждение о необходимости отказа от терапии *элюксадолином* (*eluxadoline*) пациентами с удаленным желчным пузырем из-за высокого риска развития жизнеугрожающего панкреатита. Об этом пишет *Pharmacy Times*.

Обзор доступных данных, проведенный FDA показал, что введение всего одной или двух доз элюксадолина (по 75 мг) пациентам с удаленным желчным пузырем повышает риск госпитализации или летального исхода из-за развития панкреатита. Согласно рекомендациям FDA, лечащие врачи не должны назначать элюксадолин таким пациентам.

Препарат элюксадолин, права на который принадлежат фармкомпани Allergan, был зарегистрирован в США в 2015 году для лечения синдрома

раздраженного кишечника с преобладанием диареи. Эффективность элуксадолина была подтверждена в плацебо контролируемых клинических исследованиях при участии 2425 пациентов.

Элуксадолин является агонистом опиоидного рецептора мю и антагонистом опиоидного рецептора дельта. Компания Allergan получила права на элуксадолин после приобретения Furiex Pharmaceuticals в июле прошлого года.

<http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=71160>

СПИРОНОЛАКТОН И ЛЕКАРСТВА, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВУЮ СИСТЕМУ

Объединенное Королевство. Агентство по регулированию лекарств и товаров медицинского назначения (MHRA) напоминает работникам здравоохранения о том, что одновременное применение спиронолактона и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (AT1-рецепторов) не рекомендуется в качестве рутинного лечения из-за риска развития тяжелой гиперкалиемии, особенно у пациентов с выраженной почечной недостаточностью.

Спиронолактон показан для лечения застойной сердечной недостаточности. Он является конкурентным антагонистом альдостерона, увеличивающим выведение из организма ионов натрия, и в то же время уменьшающим потерю калия в дистальных почечных канальцах.

Ингибиторы АПФ показаны, главным образом, для лечения артериальной гипертензии или застойной сердечной недостаточности. Блокаторы AT1-рецепторов также используются для лечения артериальной гипертензии и сердечной недостаточности. Известными побочными эффектами этих двух фармакологических групп являются нарушение функции почек и повышение уровней калия в плазме крови. Факторы риска развития гиперкалиемии, такие как почечная недостаточность и сахарный диабет, чаще встречаются у пациентов, которым требуется лечение ингибиторами АПФ или блокаторами AT1-рецепторов.

В промежуток времени между январем 1998 года и декабрем 2015 года MHRA получило 82 сообщения об отклонениях уровней калия в крови от нормы у пациентов, получающих спиронолактон и ингибитор АПФ (63 случая) или блокатор AT1-рецепторов (25 случаев), в 70-ти из которых описывалась гиперкалиемия. У трех пациентов, принимающих спиронолактон с ингибитором АПФ, отмечался смертельный исход.

Количество сообщений увеличилось за последние два года. Это может быть следствием увеличения числа совместных назначений спиро-

нолактона и ингибиторов АПФ или блокаторов АТ1-рецепторов, или же стимулирования сообщений вследствие повышенной информированности относительно этого риска после опубликования рекомендаций Европейского обзора по безопасности. В обзоре был сделан вывод о том, что комбинированное использование ингибиторов АПФ и блокаторов АТ1-рецепторов (обе группы лекарств ингибируют ренин-ангиотензиновую систему) не рекомендуется из-за повышенного риска развития гиперкалиемии, гипотензии и нарушения функции почек.

Работникам здравоохранения напоминает, что

- *При необходимости сочетанного назначения спиронолактона с ингибиторами АПФ или блокаторами АТ1-рецепторов следует использовать наименьшие эффективные дозы*
- *Регулярно следить за уровнями калия в крови и функцией почек*
- *Прерывать или прекращать лечение при развитии гиперкалиемии.*

Спиронолактон не следует использовать у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью или при наличии гиперкалиемии.

Источник: Drug Safety Update, MHRA, Том 9, выпуск 6: 2 февраля 2016
(www.gov.uk/mhra)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.2, 2016, 15-16

ДАЖЕ КОРОТКИЙ КУРС ПЕРОРАЛЬНЫХ ГЛЮКОКОРТИКО-СТЕРОИДОВ НЕСЕТ В СЕБЕ СЕРЬЕЗНЫЙ РИСК

Диана Свифт

20 апреля 2017 года. По данным когортного исследования более чем 1.5 миллионов взрослых пациентов, миллионы американцев, которым назначаются пероральные кортикостероиды, подвергаются риску. В течение 30 дней после начала лечения этими препаратами, даже в относительно низких дозах, приблизительно в два раза повышается риск переломов, в три раза – венозной тромбоэмболии, в пять раз – сепсиса.

Данные этого исследования опубликованы в 12 апреля 2017 года в *BMJ*.

По результатам 3-летнего исследования, начиная с 1 января 2012 года по 31 декабря 2014, более чем одному из пятерых взрослых пациентов, включенных в Clinformatics DataMart – крупную национальную базу данных медицинского страхования США, назначаются короткие курсы пероральных глюкокортикостероидов.

Несмотря на то, что использование глюкокортикостероидов находится среди наиболее частых причин госпитализации из-за развития лекарственных побочных эффектов, а в центре внимания давно находится оптимизация их длительного использования, риски, связанные с короткими курсами лечения этими препаратами, изучены менее тщательно.

Из 1 548 945 взрослых пациентов в возрасте от 18 до 64 лет, включенных в базу данных, 327 452 (21.2%) получили, как минимум, один короткий курс пероральных глюкокортикостероидов (длительностью 30 или менее дней). Средний возраст использующих эти препараты пациентов составлял 45.5 лет (стандартное отклонение 11.6 лет), по сравнению со средним возрастом 44.1 лет (стандартное отклонение 12.2 лет) не использующих ($p < 0.001$). Средняя продолжительность использования составляла 6 дней (интерквартильная ширина статистической выборки 6-12 дней).

Шестью из наиболее частых показаний к применению этих лекарств были инфекции верхних дыхательных путей, спинальные патологии, нарушения межпозвоночных дисков, аллергии, бронхиты и другие инфекции нижних дыхательных путей. Все вместе эти показания составляли около половины всех назначений. Наиболее часто назначались глюкокортикостероиды семейными врачами и общими терапевтами.

Около половины (46.9%) пациентов получали 6-дневный курс метилпреднизолона с постепенным снижением дозы. Исследователи отмечают, что препараты чаще использовались пожилыми пациентами, женщинами и взрослыми пациентами европейской расы, при этом наблюдалось значительная региональная вариабельность (во всех случаях $p < 0.001$).

В течение 30 дней после начала лечения наблюдалось повышение частоты развития сепсиса (коэффициент 5.30; 95% доверительный интервал 3.80-7.41), венозной тромбоэмболии (коэффициент 3.33; 95% доверительный интервал 2.78-3.99), переломов (коэффициент 1.87; 95% доверительный интервал 1.69-2.07).

Повышенный риск сохранялся при использовании преднизолона в суточной дозе менее 20 мг, с частотой коэффициента 4.02 для сепсиса, 3.61 для венозной тромбоэмболии и 1.83 для переломов (для всех $p < 0.001$). Однако в течение последующих 31-90 дней коэффициент снижался.

Несмотря на редко наблюдающиеся госпитализации, их частота была выше среди использующих глюкокортикостероиды (0.05% госпитализированных по поводу сепсиса, 0.14% – тромбоэмболии и 0.51% – переломов) по сравнению с не использующими (0.02% госпитализированных по поводу сепсиса, 0.09% – тромбоэмболии и 0.39% – переломов).

Исследователи отмечают, что наиболее часто назначались глюкокортикостероиды не ревматологами или другими специалистами, которые занимаются длительным лечением воспалительных заболеваний.

Существенные изменения с целью более рационального использования глюкокортикостероидов могут быть сделаны при назначении коротких курсов. Для этого требуется осведомленность клиницистов относительно потенциальных рисков пероральных глюкокортикостероидов и доказанной обоснованности их применения, так как это может быть не ограничено какими-либо специфическими патологиями или узкими специальностями.

На основании данных этого исследования авторы рекомендуют назначать, по возможности, наиболее низкие дозы глюкокортикостероидов при лечении патологий, при которых их назначение остается спорным. Не следует использовать глюкокортикостероиды при наличии другого альтернативного лечения. Несмотря на то, что эффект глюкокортикостероидов развивается быстрее, эти препараты далеко не безопасны.

http://www.medscape.com/viewarticle/878850?nlid=114310_4422&src=wnl_dne_170421_mscpedit&uac=130225SY&impID=1332765&faf=1

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

**СПЕЦИАЛИСТЫ ПРИБЛИЗИЛИСЬ К
ПОБЕДЕ НАД СТАРЕНИЕМ**

Сотрудники Гавайского университета и компании Cardax провели исследование на мышах. Специалисты оценивали эффективность соединения, способного остановить старение. Ученые установили: соединение CDX-085 (компонент каротиноида астаксантина) существенно повышает у грызунов экспрессию гена FOXO3, связанного с долгожительством.

В ходе исследования некоторых подопытных животных кормили обычной едой, а остальных – пищей, содержащей разные дозы CDX-085. Исследователи заметили, что у мышей, получавших высокие дозы компонента астаксантина, активность гена FOXO3 повысилась на 90%, сообщает [Medical Xpress](#).

Ген FOXO3 есть и у людей. Доказано, что он обеспечивает защиту от старения. Носителем варианта FOXO3, связанного с долгожительством, является каждый третий человек. Вероятно, активация гена может продлить людям жизнь. Дальнейшие исследования покажут, влияет ли компонент астаксантина на FOXO3 у людей.

http://www.meddaily.ru/article/30mar2017/cdx_085
http://www.meddaily.ru/article/30mar2017/cdx_085

**НОВЫЙ АНАЛИЗ КРОВИ БЫСТРЕЕ ДИАГНОСТИРУЕТ
СЕРДЕЧНЫЙ ПРИСТУП**

Ученые из Королевского колледжа Лондона разработали новый анализ крови, который чувствительнее в выявлении наличия повреждения клеток сердца, вызванного сердечным приступом. В статье, опубликованной 4 апреля 2017 года в журнале “Клиническая химия”, группа исследователей выявила какое количество клеток сердца должно погибнуть до того, чтобы это можно было определить по крови.

В настоящее время ежегодно 2.2 миллиона поступлений в отделения экстренной медицинской помощи связано с болями в области сердца. Только у небольшой части пациентов с подозрениями на сердечный приступ выявляются диагностические изменения на ЭКГ. Это означает, что диагноз этих пациентов основывается лишь на анализах крови по определению биомаркеров, таких как сердечный тропонин (сТn).

Тропонин – протеин сердечной мышцы, выделяющийся после ее повреждения, может быть выявлен после сердечного приступа или воспаления сердечной мышцы. В результате врачи способны исключить

сердечный приступ по результатам одного анализа крови, а пациентов с неопределяемыми уровнями сердечного тропонина в крови относят к группе низкого риска и сразу выписывают из больницы.

Однако в результате дальнейших исследований свыше 4 000 пациентов в больнице Св. Томаса ученые Королевского колледжа Лондона обнаружили, что 47% пациентов, попавших в группу среднего риска, требуется более продолжительный период наблюдения и проведение дополнительных анализов крови. В действительности же это не лишено риска – пациенты из этой группы часто получают лекарства, понижающие свертываемость крови, что повышает риск спонтанных кровотечений. Группа исследователей обнаружила, что пациенты часто без необходимости подвергаются стрессу, что также увеличивает бремя национальной системы здравоохранения.

Используя ткань сердечной мышцы человека, группа исследователей обнаружила, что 3-9 миллиграмм (0.001% всего объема сердца человека) должно подвергнуться клеточной смерти, чтобы стать обнаруживаемой в крови. Однако при проведении нового анализа крови было показано, что сердечный миозин-связывающий протеин С является даже более чувствительным, выявляя уже 0.07 мг (0.00002%) поврежденной сердечной мышцы.

По словам авторов исследования это является потенциальной базой для модификации метода диагностики сердечных приступов в 21 веке. Известно, что не наблюдается уменьшения числа случаев, когда пациента оставляют в больнице на всю ночь, несмотря на использование наилучших методов диагностики, доступных на настоящее время. Разработка нового более чувствительного анализа крови, по мнению исследователей, может помочь врачам быстрее оценить размер поражения и избавить пациента от нахождения в больнице в течение всей ночи, если в этом нет действительной необходимости. Этот новый анализ позволит избежать вероятности ошибочного исключения диагноза сердечного приступа при очень низких уровнях тропонина. В настоящее время требуются дальнейшие исследования для подтверждения эффективности и экономической доступности этого нового анализа.

Ежегодно в Объединенном Королевстве в больницы и отделения экстренной помощи поступают более одного миллиона людей с болями в груди. Основной проблемой для врачей является идентификация пациентов с сердечным приступом для проведения им быстрого и эффективного лечения. Настолько же важно быстро исключить наличие сердечного приступа у пациентов с болями в груди, развившимися по другим причинам. Если будет

доказана эффективность нового метода диагностики, это позволит быстрее обеспечить адекватное лечение пациентов, при этом уменьшая нагрузку на национальную систему здравоохранения.

https://eurekalert.org/pub_releases/2017-04/kcl-had040317.ph

КОЛИЧЕСТВО ИНФАРКТОВ МИОКАРДА, ИНСУЛЬТОВ УМЕНЬШИЛОСЬ ПОСЛЕ ПРЕКРАЩЕНИЯ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНС-ЖИРОВ В РЕСТОРАНАХ НЬЮ-ЙОРКА

Марлен Буско

17 апреля 2017 года. Нью-Хейвен (США, шт. Коннектикут) – новое исследование показало, что за последние 3 года в ряде округов Нью-Йорка, в которых был введен запрет на использование транс-жиров в ресторанах, отмечалось снижение числа госпитализаций по поводу инфаркта миокарда и инсульта по сравнению с другими округами, в которых подобные ограничения не были введены.

Как отмечает доктор Эрик Брандт (Йельский Университет, Нью-Хейвен, шт. Коннектикут), это предполагает, что при вступлении в силу в 2018 году ограничения Управления по контролю пищи и лекарств США (FDA) на использование транс-жиров во всех пищевых продуктах, польза будет аналогичной или даже большей.

Изменения в диете могут играть большую роль в отношении сердечно-сосудистых рисков пациентов. Транс-жиры являются лишь частью западной диеты, которая может быть улучшена. Существуют и другие пищевые привычки и факторы риска, которые также способствуют тому, почему мы не наблюдаем дальнейшего снижения числа инфарктов миокарда, а именно, ожирение, сахарный диабет, непропорционально высокое потребление рафинированного сахара по сравнению с фруктами и овощами и другими полезными продуктами.

Результаты проведенного исследования были опубликованы 12 апреля 2017 года в *JAMA Cardiology*.

В июне 2015 года FDA лишило частично гидрогенизированные жиры статуса «по большей части безопасные». За период с 2007 по 2011 год одиннадцать из шестидесяти двух округов штата Нью-Йорк уже запретили использование транс-жирных кислот в ресторанах, кафетериях, торговых автоматах и других пищевых заведениях, хотя эти жиры все еще могут присутствовать в пищевых продуктах, продаваемых в продовольственных магазинах.

Брандт и его коллеги поставили целью установить, существует ли связь между ограничением использования транс-жиров и уменьшением числа сердечно-сосудистых эпизодов. Исследователи выбрали девять округов штата Нью-Йорк,

в который был введен запрет на использование транс-жирных кислот в пищевых заведениях, и девять округов без запрета с большими городами с населением более 1 миллиона жителей. Они также идентифицировали два округа, где подобные ограничения были введены, и 17 округов без ограничений с небольшими городами с населением менее 1 миллиона жителей.

Исследователи подсчитали число госпитализаций по поводу инфаркта миокарда и инсульта за год за период от 2002 г. до 2013 г. В 2006 году, до введения ограничений, в 11 округах, в которых впоследствии был введен запрет, проживало 8.4 миллиона взрослого населения, а в остальных 25 округах – 3.3 миллиона.

За период с 2002 г. по 2006 г. в штате Нью-Йорк и, в общем, по стране частота госпитализаций по поводу инфаркта миокарда и инсульта уже снизилась, предположительно вследствие лечения артериальной гипертензии и уменьшения курения.

Через три или более лет после введения ограничений на использование транс-жиров в пищевых заведениях наблюдалось дополнительное снижение общего числа инфаркта миокарда и инсульта (первичный результат) в округах с введенным запретом, по сравнению с другими округами. Дополнительное уменьшение числа составляло 43 госпитализации по поводу инфаркта миокарда или инсульта на 100 000 населения в год.

При более подробном анализе выяснилось, что после ограничения использования транс-жиров отмечается более выраженное снижение частоты инфаркта миокарда по сравнению с инсультом. Это соответствует имеющимся литературным данным о том, что транс-жиры в большей степени способствуют развитию инфаркта миокарда, чем инсульта.

Среди женщин и мужчин наблюдались сходные результаты.

Полученные данные не зависели от других ограничений по охране здоровья, введенные в исследуемый период времени. Так, даже после исключения из анализа города Нью-Йорк, где были введены ограничения на курение в городе с 2011 года, а в 2008 году были приняты меры по предоставлению информации о калорийности пищи, в крупных поселениях городского типа с введенным запретом на использование транс-жиров все еще наблюдалось ускоренное снижение частоты госпитализаций по поводу инфаркта миокарда инсульта.

Таким образом, исследователи пришли к заключению, что принятие мер по ограничению потребления транс-жирных кислот связано с уменьшением госпитализаций по поводу сердечно-сосудистых эпизодов.

http://www.medscape.com/viewarticle/878651?nlid=114229_3863&src=WL_mdplsfeat_170418_mscpedit_card&uac=130225SY&spon=2&impID=1330801&faf=1

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

БЕРЕМЕННОСТЬ: морфин или иногда бупренорфин, когда парацетамол не эффективен

Использование нестероидных противовоспалительных лекарств (НСПВЛ) следует избегать в течение всей беременности: в первом триместре они могут вызвать выкидыш и возможно развитие врожденных пороков сердца; во втором и третьем триместрах их использование подвергает плод опасности развития нарушений со стороны почек, сердца и легких. При необходимости использования во время беременности сильных опиоидных анальгетиков препаратом первого выбора является *морфин*.

Отсутствуют сообщения о тератогенности при использовании кодеина и бупренорфина.

Наблюдение за более 300 беременными женщинами, получающими в качестве заместительной терапии при опиоидной зависимости *бупренорфин*, не выявило увеличения числа врожденных дефектов. У кодеина, являющегося наиболее хорошо изученным при беременности слабым опиоидом, отсутствуют какие-либо заслуживающие внимания сообщения о врожденных пороках развития. Однако сила его воздействия и опасность передозировки во время беременности настолько же непредсказуемые, как и в других случаях. *Дигидрокодеин* и *трамадол* при беременности менее изучены.

Синдром абстиненции и угнетение дыхания у новорожденных.

Использование опиоидов вплоть до родов подвергает новорожденного риску развития угнетения дыхания, особенно при использовании высоких доз близко к родам или даже средних доз у быстрых метаболизаторов. Эти препараты могут вызывать также синдром абстиненции у новорожденных, особенно после длительного использования высоких доз.

Бупренорфин, используемый в очень высоких дозах при заместительной терапии, повышает риск преждевременных родов и вызывает синдром отмены практически у каждого второго новорожденного.

Опиоиды проникают в грудное молоко.

Сообщалось об угнетении дыхания у младенцев, чьи матери принимали *кодеин* в стандартных дозах в течение короткого периода времени. Подобно другим опиоидам, *бупренорфин* проникает в грудное молоко. Кормящим матерям, которым требуется опиоидная анальгезия, следует рекомендовать сцеживать грудное молоко (для сохранения лактации), но не давать его ребенку.

На практике, во время беременности выбирать морфин.

При неэффективности *парацетамола* у женщин, которые уже забеременели или у которых предполагается беременность, использования *кодеина* следует избегать из-за непредсказуемости его силы воздействия. *Бупренорфин* является вариантом выбора, но его нельзя использовать в период, близкий к родам, так как он препятствует воздействию *морфина*, необходимость применения которого может возникнуть.

Translated from Rev Prescrire November 2015; 35 (385):838

Prescrire International February 2016/Volume 25, N 168:49

ОСТРЫЙ НЕОСЛОЖНЕННЫЙ ЦИСТИТ: какова роль пивмециллинама?

Выбор лечения на основании эффективности, неблагоприятных эффектов и бактериальной резистентности.

Острый цистит у женщин считается неосложненным, если он развивается у небеременных женщин в возрасте старше 15 лет без наличия лихорадки, пороков мочевых путей или сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, почечная недостаточность и иммунодепрессия. Острый неосложненный цистит у женщин часто встречается, но редко прогрессирует до более серьезной инфекции.

Основной целью эмпирической антибактериальной терапии острого неосложненного цистита является быстрое устранение симптомов заболевания. Выбор антибиотика зависит от бактерий, наиболее часто ответственных за развитие цистита (*Enterobacteriaceae*, особенно *Escherichia coli*) и возможных неблагоприятных эффектов препаратов.

Первый выбор: одна пероральная доза фосфомицина трометамола.

В 2015 году одна доза *фосфомицина трометамола* является эмпирически назначаемым антибиотиком первого выбора у женщин с неосложненным циститом, так как он эффективен против бактерии *E.coli*, которая редко бывает устойчивой к этому лекарству, а также имеет умеренно выраженные побочные эффекты. *Фосфомицина трометамол* по химическому строению отличается от других антибиотиков и у него не наблюдается наличия перекрестной устойчивости с другими антибиотиками.

В случаях, когда фосфомицина трометамол не показан, одна доза фторхинолона – ципрофлоксацина или офлоксацина, является эффективной альтернативой. Однако с годами устойчивость *Enterobacteriaceae* к фторхинолонам возросла – с 14% в 2006 году до 19% в 2013 году. Кроме того, эти

лекарства все еще эффективны при лечении серьезных и/или системных инфекций.

Комбинация *сульфаметоксазол + триметоприм (ко-тримоксазол)* и *нитрофурантоин* являются другим вариантом лечения с менее благоприятным соотношением вред-польза по сравнению с фторхинолонами.

Некоторые бета-лактамы антибиотики также обладают приемлемой эффективностью при инфекциях мочевого тракта, даже во время беременности. Это *амоксциллин* в комбинации с *клавулановой кислотой* (ингибитор пенициллиназы) и *цефуроксим* – цефалоспорин второго поколения.

Пивмециллинам: одинаковая эффективность с другими антибиотиками.

Пивмециллинам является бета-лактамым антибиотиком. После всасывания в желудочно-кишечном тракте он быстро гидролизуется до мециллинама – производного, наиболее активного *in vitro* против *Enterobacteriaceae*, в частности, *E.coli*. Мециллинам в значительной степени выводится в неизменном виде с мочой.

Три рандомизированных испытания оценили эмпирическую терапию пивмециллинамом у женщин с диагнозом острый неосложненный цистит, у которых облегчение симптомов являлось первичной конечной точкой. Эти испытания проводились преимущественно в Скандинавских странах, а результаты были опубликованы после 2000 года.

Одно плацебо-контролируемое испытание сравнило эффективность 3-дневного курса *пивмециллинама* (по 400 мг 2 раза в день) с 7-дневным курсом *пивмециллинама* (по 200 мг 2-3 раза в день) у 1 143 женщин. В обеих группах *пивмециллинама* около 60% пациенток клинически излечилось через 8-10 дней после начала терапии, по сравнению с 25% из группы плацебо ($p < 0.001$).

Испытание на 954 женщинах сравнило 3-дневные курсы *пивмециллинама* (по 400 мг 2 раза в день) и *норфлоксацина* (по 400 мг 2 раза в день). Через одиннадцать дней после начала лечения клиническое излечение отмечалось у 82% женщин из группы *пивмециллинама* против 88% из группы *норфлоксацина* ($p = 0.02$). Это испытание было проведено в 1999 году в Австрии, Бельгии, Канаде, Объединенном Королевстве, Дании, Ирландии, Нидерландах и Швейцарии – странах с различным уровнем резистентности у фторхинолонам.

Пивмециллинам (в дозе 400 мг 3 раза в день в течение 3 дней) был сравнен также с антибактериальным лекарством из группы сульфаниламидов – *сульфаметизолом* (в дозе 1 г в день в течение 3 дней), в испытании на 167 женщинах. Процент клинического излечения через 7-10 дней после начала лечения был одинаковым в обеих группах и составлял около 94%.

Стабильная резистентность к пивмециллину в Скандинавии.

Во Франции *E.coli* быстро стала резистентной к аминопенициллинам, таким как *амоксициллин*, которые часто использовались для лечения инфекций мочевых путей. В Европе частота антибиотикорезистентности уменьшается по направлению с юга на север. Частота относительно низкая в Скандинавских странах, что обусловлено рациональным использованием антибиотиков, тогда как в южных странах, включая Францию, резистентность возросла в связи с чрезмерным использованием антибиотиков. В 2013 году в Швеции лишь 30% штаммов *E.coli* были резистентны к аминопенициллинам, по сравнению с 55% во Франции.

В Скандинавских странах *пивмециллином* используется с 1970-х годов в качестве препарата первого выбора эмпирической антибиотикотерапии острого неосложненного цистита без видимого увеличения резистентности. *Пивмециллином* не обладает перекрестной резистентностью с другими бета-лактамами благодаря отличающемуся от них механизму действия.

Во Франции в период между 2009 и 2011 годами около 13% штаммов *E.coli* и 24% всех штаммов бактерий, выделенных у женщин, наблюдающихся у семейных врачей по поводу острого неосложненного цистита, были резистентны к *пивмециллину* *in vitro*. Однако изменения резистентности к *пивмециллину* плохо задокументированы во Франции, так как этот антибиотик редко использовался и поэтому рутинно не включался в лабораторные анализы.

Обычно умеренные побочные эффекты.

Известные побочные эффекты *пивмециллина* схожи с таковыми у бета-лактамов, и включают тошноту, рвоту, диарею, кандидоз и сыпь аллергической и не аллергической природы. Изредко сообщалось о случаях повышения активности трансаминаз. Раздражение влагалища развивалось при длительном лечении или использовании высоких доз.

Во Франции держатель торговой марки препарата предоставил данные фармаконадзора по более чем 11 миллионам курсам лечения, в которых был выявлен риск периферической нейропатии, включая парестезии и моторные нарушения.

Сообщалось также о случаях изъязвления пищевода. Поэтому целесообразно принимать таблетки *пивмециллина* с большим стаканом воды в положении сидя или стоя.

Несмотря на большое количество постмаркетинговых данных, предоставленных фирмой-производителем, мало данных по применению препарата при беременности. Однако нет каких-либо специфических сообщений по безопасности у плода при использовании препарата в первом триместре беременности.

На практике: полезный вариант.

Клинические испытания, наряду с длительным клиническим опытом Скандинавских стран показывают, что пивмециллинам занимает место в лечении острого неосложненного цистита у женщин, главным образом благодаря отсутствию перекрестной резистентности с другими бета-лактамами и приемлемым соотношением вред-польза. Трудно предугадать увеличится ли степень резистентности при более широком использовании лекарства, а экстраполировать данные Скандинавских стран может быть рискованно.

В текущем эпидемиологическом контексте во Франции слишком мало данных для оценки эффективности *пивмециллинама* по сравнению с фторхинолонами, но фторхинолоны разумнее оставить для лечения более серьезных инфекций.

На практике, *пивмециллинам* представляется соответствующим препаратом второго ряда в тех случаях, когда невозможно использование *фосфомицина треметамола*.

Translated from Rev Prescrire January 2016; 37 (387):76-77

Prescrire International May 2016/Volume 25, N 171:134-135

ПЕРЕСМОТРЕННЫЕ РУКОВОДСТВА ПО ГИПЕРТЕНЗИИ, ОПУБЛИКОВАННЫЕ АСР, ААФР

17 января 2017 года. Американская коллегия врачей (АСР) и Американская академия семейных врачей (ААФР) опубликовали совместное практическое руководство по целевым уровням систолического артериального давления для людей 60 лет и старше с артериальной гипертензией.

Руководство призывает врачей начинать лечение пациентов с постоянным систолическим артериальным давлением выше 150 мм рт.ст. для достижения целевого уровня ниже 150 мм рт.ст. для снижения риска инсульта, сердечных эпизодов и смерти. Эта рекомендация имеет высокий уровень доказательности и оценена как настоятельная.

В своем пресс-релизе президент Американской коллегии врачей доктор медицины Нитин С. Дэмл отмечает, что доказательные данные показали, что дополнительная выгода от агрессивного контроля артериального давления мала.

Однако в руководстве отмечено, что в некоторых случаях следует рассматривать более низкие целевые уровни систолического давления. При наличии в анамнезе пациента инсульта или преходящих ишемических нарушений мозгового кровообращения, а также в случаях, когда у пациента высокий риск развития сердечно-сосудистых нарушений, целевой уровень должен быть ниже 140 мм рт.ст. для снижения риска развития инсульта и сердечных эпизодов. Но при этом авторы руководств отмечают, что эта рекомендация оценивается как не настоятельная, со средним уровнем доказательности.

В группу высокого риска развития сердечно-сосудистых нарушений обычно входят пациенты с сахарным диабетом, сосудистыми заболеваниями, метаболическим синдромом, хроническими заболеваниями почек, в также пожилые люди.

В руководстве также подчеркнуто, что при выборе лечения следует учитывать также его стоимость, отдавая предпочтение генерическим препаратам, имеющих схожую с патентованным препаратом эффективность, но более низкую стоимость.

В руководстве указано также, что врачи должны периодически обсуждать с пациентом пользу и вред от достижения целевого уровня артериального давления.

Полностью руководства были опубликованы он-лайн 17 января 2017 года в «Annals of Internal Medicine», а в краткой форме будут опубликованы в марте или апреле 2017 года в номере журнала «Annals of Family Medicine».

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

СТАТИНЫ: повышенный риск сахарного диабета 2 типа

Статины широко используются для снижения уровня холестерина в надежде на снижение риска преждевременной смерти и серьезных сердечно-сосудистых эпизодов (инфаркт миокарда и ишемический инсульт). По данным 2016 год только *правастатин* и *симвастатин* в сравнительных испытаниях проявили способность вызывать статически значимое снижение общей смертности.

В исследованиях на животных *аторвастатин*, *ловастатин*, *правастатин* и *симвастатин* обладают переменными эффектами на секрецию инсулина и толерантность к глюкозе. В феврале 2012 года Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) ввело информацию о риске повышения уровней гликолизированного гемоглобина и глюкозы в сыворотке крови в инструкции всех препаратов, содержащих статины. Клиническое испытание, проанализированное в 2009 году (испытание Jupiter), продемонстрировало повышение риска сахарного диабета при использовании *розувастатина* по сравнению с плацебо.

В этой статье будут проанализированы данные литературы на период до середины 2016 года для ответа на вопрос до какой степени статины повышают риск сахарного диабета и следует ли учитывать этот риск при выборе того или иного представителя этой группы.

Мета-анализ: небольшое дозозависимое повышение риска сахарного диабета

Ряд мета-анализов клинических испытаний и 11-ти когортных исследований продемонстрировали повышение риска сахарного диабета, связанного с статинами.

Мета-анализ 13-ти испытаний, включивших около 91 000 пациентов. Один мета-анализ собрал данные 13-ти клинических испытаний статинов, в которых пациенты наблюдались в течение, по меньшей мере одного года. При этом 10 из этих испытаний были двойными слепыми рандомизированными плацебо-контролируемыми. Из 91 140 не страдающих сахарным диабетом участников испытаний, которые наблюдались в течение, в среднем, 4 лет, у 4 278 развился сахарный диабет: 2 226 участника принимали статины (*аторвастатин*, *ловастатин*, *правастатин*, *розувастатин* или *симвастатин*), 2 052 – получали контрольное лечение. Эта разница статистически значимая с отношением шансов (ОШ) 1.09 (95% доверительный интервал: 1.02-1.17). Другими словами приблизительно один дополни-

тельный случай сахарного диабета развился на приблизительно каждые 255 пациентов (95% доверительный интервал: 150-852), получающих статины в течение 4 лет.

О повышении частоты развития сахарного диабета сообщалось в 9 из 13 клинических испытаний, в том числе – 3 испытаний с наибольшим числом участников. Сообщения касались *аторвастатина*, *правастатина*, *розувастатина* и *симвастатина*. Этого не отмечалось при использовании *ловастатина*, который был исследован только в одном из отобранных испытаний, а также *правастатина*, который не был исследован ни в одном из этих испытаний.

Риск развития сахарного диабета в течение терапии статинами был выше среди пожилых пациентов.

Другой мета-анализ со схожими результатами. Другой мета-анализ 17 клинических испытаний, в общей сложности, на 111 003 пациентах, включил 12 из 13 испытаний, проанализированных в предыдущем мета-анализе. Он также продемонстрировал статистически значимое повышение риска развития сахарного диабета у пациентов, получающих один из исследованных статинов: *аторвастатина*, *флувастатина*, *ловастатина*, *правастатина*, *розувастатина* и *симвастатина*. Результаты были очень похожи на результаты предыдущего анализа. По сравнению с контрольной группой ОШ развития сахарного диабета в течение лечения статинами было 1.09 (95% доверительный интервал: 1.02-1.16).

Пожоже результаты наблюдались в другом мета-анализе 55 плацебо-контролируемых испытаний и 80 испытаний сравнения статинов с другими вариантами лечения на, в общей сложности, 246 955 пациентах.

Дозозависимый эффект. Мета-анализ 5 рандомизированных клинических испытаний, изучивших влияние дозы статины на риск развития сахарного диабета, на 32 752 пациентах без диабета на момент включения в испытание: 16 344 получали средние дозы и 16 408 – высокие дозы.

По сравнению с лечением средними дозами использование высоких доз было связано со статистически значимым повышением риска развития сахарного диабета (ОШ: 1.12; 95% доверительный интервал: 1.04-1.22). Лечение высокими дозами приводило к развитию 2 дополнительных случаев на 1 000 пациента-лет.

Мета-анализ 14 клинических испытаний, включивших 95 000 не страдающих сахарным диабетом участников, выявил, что чем ниже целевой уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), тем выше риск развития сахарного диабета. К примеру, ОШ составляло 1.33 (95% доверительный интервал: 1.14-1.56) при целевом уровне ЛПНП 1.8 ммоль/л или ниже.

Схожие данные в 11 когортных исследованиях. Одиннадцать ретроспективных когортных исследований проанализировали связь между использованием статинов и развитием сахарного диабета. Они показали незначительно повышенный риск развития сахарного диабета в группе, использующей статины. Противоречивые результаты были получены для различных препаратов этой группы, и было проведено сравнение различных доз. Только одно из двух проспективных когортных исследований показало повышенный риск развития сахарного диабета у использующих статины лиц.

Эпидемиологические исследования предоставляют более слабые доказательства по сравнению с двойными слепыми сравнительными клиническими испытаниями. В частности, использующие статины лица могут иметь отличные от не использующих участников исследования привычную диету и образ жизни, что может являться искажающим фактором, делающим сравнение недостоверным.

Принимать во внимание вред, но это не изменяет стратегию использования наиболее хорошо изученных статинов

Риск развития сахарного диабета 2 типа, связанного с использованием статинов, является дозозависимым. В больших двойных слепых сравнительных испытаниях, оценивавших клинические исходы терапии статинами, один дополнительный случай сахарного диабета развивался на, приблизительно, 255 пациентов, получающих статины в течение 4 лет.

Как *правастатин*, так и *симвастатин* показали способность статистически значимо снижать общую смертность в клинических испытаниях, в которых они использовались для вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Риск сахарного диабета, связанный со статинами, не должен ставить под сомнение их использование по этому показанию: *правастатин* и *симвастатин* продолжают оставаться препаратами первого выбора из этой фармакологической группы. Однако риск сахарного диабета следует принимать во внимание при обсуждении и оценки вреда и пользы от использования статинов с пациентами, для которых рассматривается вариант терапии статинами, и с пациентами, у которых развился диабет 2 типа в течение терапии статинами.

Translated from Rev Prescrire September 2016; 36 (395):671-672

Prescrire International January 2017/Volume 26, N 178:18-19