

**«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.

**Редаколлегия:**

<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>ВОЗ одобрила использование первого экспресс-теста на вирус Эбола .....</i>	<i>2</i>
<i>Вакцина против кори, паротита, краснухи, ветрянки (КПКВ).....</i>	<i>2</i>
<i>Бромокриптин.....</i>	<i>3</i>
<b>БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ.....</b>	<b>5</b>
<i>Абиратерон: тромбоцитопения.....</i>	<i>5</i>
<i>Колхицин: больше смертей .....</i>	<i>6</i>
<i>Тестостерон: инфаркт миокарда и инсульт.....</i>	<i>6</i>
<i>Обусловленное лекарствами ухудшение слуха.....</i>	<i>8</i>
<b>ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ .....</b>	<b>18</b>
<i>Американские ученые объявили о новой мощной вакцине против ВИЧ .....</i>	<i>18</i>
<i>Получены убедительные результаты новой терапии ВИЧ-инфекции .....</i>	<i>18</i>
<i>Вакцина от вируса Эбола впервые за 6 лет успешно опробована на человеке .....</i>	<i>19</i>
<i>Голодание и менее токсичные противоопухолевые препараты действуют также как и химиотерапия.....</i>	<i>19</i>
<i>Роль генетики в развитии аутизма достигает 98%.....</i>	<i>20</i>
<i>Biodelivery sciences объявила о провале клинических испытаний лекарства для лечения диабетической нейропатии .....</i>	<i>21</i>
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....</b>	<b>22</b>
<i>ВОЗ призвала к снижению потребления сахара до 5–10% .....</i>	<i>22</i>
<i>Мигрень и беременность.....</i>	<i>22</i>
<b>МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ.....</b>	<b>28</b>
<i>Для лучшей заботы о пациенте: лекарства, которых следует избегать в 2015 году.....</i>	<i>28</i>
<i>Боль в горле у молодых может быть признаком серьезного заболевания .....</i>	<i>29</i>
<i>Нитрофурантоин .....</i>	<i>32</i>
<i>Обострения хобл: 5-дневный курс лечения глюкокортико-стероидами .....</i>	<i>33</i>

## НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

### **ВОЗ ОДОБРИЛА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПЕРВОГО ЭКСПРЕСС-ТЕСТА НА ВИРУС ЭБОЛА**

Всемирная организация здравоохранения разрешила использовать тест ReEBOV Antigen американской корпорации Corgenix Medical, позволяющий выявить наличие вируса Эбола за 15 минут.

ReEBOV Antigen – первый экспресс-тест, который в сравнении с используемыми сейчас тестами не столь точен, но более прост в применении и не требует электричества. Стандартная лабораторная методика дает результаты только в течение 12-24 часов.

Чтобы определить наличие вируса Эбола у человека с помощью ReEBOV Antigen теста, нужно всего лишь несколько капель крови из пальца. Тест, как ожидается, будет очень востребован в африканских странах с их неразвитой системой здравоохранения. ReEBOV Antigen определяет зараженных лихорадкой Эбола с точностью до 92%.

По последним данным, от лихорадки Эбола с начала текущей вспышки умерли 9442 человека, заразились вирусом более 23 тысяч человек. Почти все случаи гибели людей от вируса Эбола зарегистрированы в Либерии, Сьерра-Леоне и Гвинее.

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2015/02/22/577ebola/>

### **ВАКЦИНА ПРОТИВ КОРИ, ПАРОТИТА, КРАСНУХИ, ВЕТРЯНКИ (КПКВ)**

Австралия. Управление по контролю лекарственных средств и изделий (The Therapeutic Goods Administration, TGA) напоминает специалистам здравоохранения о том, что для сведения риска лихорадки и фебрильных судорог к минимуму вакцина против кори, паротита, краснухи, ветрянки (КПКВ) не должна назначаться в качестве первой дозы вакцинации против кори у детей младше четырех лет.

Это обусловлено тем, что TGA продолжает получать сообщения об этих побочных явлениях, что предполагает наличие соотношенного риска у детей в возрасте 12 месяцев и младше, которым вводилась комбинированная КПКВ вакцина в качестве первой дозы вакцинации против кори.

Вакцина КПКВ является комбинированной живой противовирусной вакциной для иммунизации против этих четырех распространенных детских заболеваний.

Подобно большинству вакцин, вакцина КПКВ может вызывать

невыраженные побочные явления. В редких случаях лихорадка после вакцинации может приводить к фебрильным судорогам у маленьких детей.

Вакцина КПКВ, введенная в качестве первой дозы детям в возрасте 9-30 месяцев, связана с повышенной частотой развития лихорадки и фебрильных судорог, по сравнению с вакцинацией отдельными вакцинами – против кори, паротита, краснухи (КПК) и против ветрянки.

По положению на 1 июля 2013 года, вакцина КПКВ добавлена в график Национальной программы иммунизации и должна вводиться в возрасте 18 месяцев после введения первоначальной дозы вакцины против кори, паротита и краснухи (КПК) в возрасте 12 месяцев.

Нет сведений о повышенном риске при вакцинации КПКВ при использовании этой вакцины в качестве второй вакцинации против кори.

Общий риск лихорадки и последующих фебрильных судорог у детей значительно снижается при следовании графику Национальной программы иммунизации – первоначальная доза вакцины КПК в 12 месяцев и вторая доза вакцины КПКВ в 18 месяцев.

Инструкция по дозированию препарата рекомендует интервал от шести недель до трех месяцев между первой и второй дозами вакцин. Как и в случае с другими живыми противовирусными вакцинами, интервал между введением доз ни при каких обстоятельствах не должен составлять менее четырех недель.

**Источник: Medicine Safety Update, August 2014. ([www.tga.gov.au](http://www.tga.gov.au))**

**WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5, 2014. 8-9**

## **БРОМОКРИПТИН**

### **Ограничение использования для предотвращения и прекращения лактации**

**Европа.** Координационная группа по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре лекарственных препаратов для людей (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – Human /CMDh/) Европейского Агентства по лекарствам (ЕМА) утвердила рекомендации по использованию пероральных препаратов, содержащих бромокриптин, для предотвращения и подавления лактации после родов.

Обзор по пероральным препаратам бромокриптина был инициирован по требованию Франции в 2013 году из-за редких, но потенциально серьезных и смертельных побочных эффектов, в частности, со стороны

сердечно-сосудистой системы (таких как инфаркт миокарда и инсульт), со стороны нервной системы (таких как судороги) и психиатрических побочных эффектов (таких как галлюцинации и эпизоды мании). Сначала обзор был проведен Комитетом фармаконадзора по оценке риска (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee/PRAC).

Так как лактация является естественным процессом, который, в конце концов, приостанавливается после прекращения грудного вскармливания, и существуют также другие методы ее подавления, Французское агентство по лекарствам (ANSM) запросило ЕМА провести обзор используемых по этому показанию лекарств и оценить соотношение пользы и риска при их применении..

Рекомендации PRAC были посланы Координационной группе по процедуре взаимного признания и децентрализованной процедуре по лекарственным препаратам для медицинского применения, которая одобрила окончательное решение.

Рекомендации PRAC основаны на обзоре доступных данных безопасности и эффективности перорального бромокриптина для предотвращения и подавления лактации.

CMDh согласилась с тем, что препараты, содержащие бромокриптин, следует использовать по этим показаниям (в дозе до 2.5 мг) только в тех случаях, когда существуют убедительные медицинские показания для приостановки лактации, а именно, при необходимости избежать дальнейшего дистресса после потери ребенка во время или непосредственно после родов, или у матерей с инфекцией ВИЧ, которые не должны кормить ребенка грудью.

Бромокриптин не следует использовать рутинно для предотвращения или приостановки лактации, и этот препарат не должен использоваться у женщин с повышенным риском серьезных побочных эффектов, включая женщин с различными нарушениями, приводящими к повышению артериального давления, или у женщин, которые имеют или имели заболевания сердца или тяжелые психические нарушения. При применении бромокриптина необходимо контролировать артериальное давление для выявления первых признаков повышения артериального давления и немедленного прекращения лечения.

В связи с тем, что решение CMDh по бромокриптину было одобрено большинством голосов, оно будет послано в Европейскую комиссию, которая примет решение, юридически обязательное на территории всего Евросоюза.

*Источник: Press Release, EMA, 21 August 2014. ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu))*

*WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5, 2014, 7-8*

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### **АБИРАТЕРОН: ТРОМБОЦИТОПЕНИЯ**

#### **Несколько десятков сообщений со всего мира**

**Абиратерон** – антиандрогенный препарат, удлиняющий выживаемость и задерживающий начало развития связанных с раком симптомов у пациентов с метастатическим раком предстательной железы.

Центр фармаконадзора в Уппсале проанализировал 25 сообщений о тромбоцитопении, связанной с абиратероном: 24 случая были классифицированы как серьезные, а в 4 случаях количество тромбоцитов было ниже 20 000 на мм<sup>3</sup>. Трое пациентов умерло.

Согласно доступной информации нарушения развивались в интервале от 18 дней до 4 месяцев после начала лечения абиратероном. Абиратерон был отменен в 7 случаях, что в 2 случаях привело к регрессии тромбоцитопении. В одном случае тромбоцитопения рецидивировала после возобновления лечения препаратом.

Фармацевтическая компания опубликовала данные о 71 случае тромбоцитопении во всем мире. Данные получены посредством спонтанных сообщений, при клинических испытаниях и из реестров. Тромбоцитопения развивалась ранее, чем через 1 месяц в 11 случаях, от 1 до 3 месяцев в 19 случаях, от 3 до 6 месяцев в 8 случаях, более чем через 6 месяцев в 7 случаях, в 26 случаях время развития было неизвестно. В 11 случаях абиратерон был отменен; в 6 из этих случаев не наблюдалось регрессии тромбоцитопении.

У пациентов с распространенным раком предстательной железы тромбоцитопения может быть следствием других причин. Тем не менее, время развития тромбоцитопении в некоторых из этих сообщений делает роль абиратерона высоковероятной.

У пациентов, принимающих абиратерон оправдан мониторинг каждые 2 недели в начале лечения, а затем каждый месяц. Развитие тромбоцитопении изменяет баланс вред-польза абиратерона, и при этом следует выбрать другой вариант лечения.

*Translated from Rev Prescrire May 2014; 34 (367):353*

*Prescrire International October 2014/Volume 23, N 153:241*

### **КОЛХИЦИН: больше смертей**

**Пожилой возраст и почечная недостаточность являются факторами риска**

**Колхицин** – цитотоксическое лекарство, используемое для симптоматического лечения приступов подагры. Оно действует посредством ослабления воспалительного ответа. Диарея является известным побочным эффектом и первым симптомом передозировки колхицина.

В 2014 году Французское агентство по лекарствам предоставило доступ к данным фармаконадзора колхицина, собранным в период между январем 2012 г. и маем 2013 г. Было проанализировано 213 случаев.

За этот 17-месячный период было зарегистрировано 18 смертных случаев, 14 из которых причислили к связанным с колхицином. Пожилой возраст и хроническая почечная недостаточность были основными факторами риска.

25 пациентов кроме колхицина получали другое лекарство, известное своей способностью взаимодействовать с колхицином, преимущественно – ингибируя изофермент 3A4 цитохрома P450 или P-гликопротеин. Двое из умерших пациентов получали также макролидный антибиотик.

Диарея отмечалась в 88 случаях, 6 из которых были смертельными. Приблизительно в половине этих случаев тяжелая диарея развивалась в течение 5 дней после начала терапии колхицином. Прием колхицина был прекращен в первый день появления тяжелой диареи в менее чем половине случаев.

**Колхицин** имеет узкий терапевтический индекс и потенциально угрожающие жизни побочные эффекты.

*Translated from Rev Prescrire April 2014: 34 (366):266*

*Prescrire International October 2014/Volume 23, N 153:242*

### **ТЕСТОСТЕРОН: инфаркт миокарда и инсульт**

**Заместительная терапия тестостероном при гипогонадизме у мужчин может вызывать смертельные сердечно-сосудистые исходы**

В январе 2014 года Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США сообщило о проведенном анализе двух когортных исследований, показавших повышенный риск сердечно-сосудистых эпизодов, некоторые из которых имели смертельный исход, у пациентов использующих тестостерон.

**Два крупных когортных исследования.** В одно из этих исследований было включено 8709 мужчин, в среднем, старше 60 лет, концентрация тестостерона в плазме крови которых была ниже 300 нг/дл и у которых проводился мониторинг коронарной ангиографии в период между 2005 и 2011 годами. У большинства пациентов в анамнезе отмечался инфаркт миокарда (20%), сахарный диабет (50%) или коронарная болезнь сердца (80%). 1223 пациента начали лечение тестостероном (гель, инъекции или пластыри). Пациенты, получающие тестостерон, были значительно моложе и с лучшим состоянием здоровья по сравнению с теми, кто не получал тестостерон.

Другое когортное исследование, основанное на данных медицинского страхования, включило 55 593 мужчин, которым тестостерон был выписан, по крайней мере, один раз.

**Инфаркт миокарда и инсульт.** После наблюдения в течение около 27 месяцев исследование, включившее 8709 мужчин, показало статистически значимую связь между использованием тестостерона и конечной точкой комбинированной смертности по всем причинам, инфарктом миокарда и инсультом. После того, как были учтены различные смешанные факторы, установленный относительный риск (ОР) был 1.29 (95% доверительный интервал [ДИ]: 1.04-1.58). Результаты не различались в зависимости от того, имел ли пациент в анамнезе заболевание коронарных артерий или нет.

В другом исследовании инфаркт миокарда наблюдался чаще в течение первых 90 дней после назначения тестостерона (ОР = 1.36, 95% ДИ: 1.03-1.80), чем в течение одного года до первого назначения, особенно у пациентов в возрасте 65 лет и старше (ОР = 2.2, 95% ДИ: 1.3-3.8).

Мета-анализ 27 клинических испытаний, включивших, в общей сложности, 2994 мужчин с низкими уровнями тестостерона или хроническим заболеванием (неустановленным), подтвердил результаты вышеописанных двух когортных исследований. Наблюдение за 1733 пациентами, получающими тестостерон, и 1261 пациентом, получающим плацебо, длилось 12 недель. Результаты показали статистически значимую связь между использованием тестостерона и риском инфаркта миокарда (ОР = 1.5, 95% ДИ: 1.1-2.2).

В 2010 году рандомизированное клиническое испытание на 209 мужчинах в среднем возрасте 74 года и концентрацией тестостерона в плазме крови в пределах от 100 до 300 нг/мл было преждевременно прекращено в связи с повышением числа сердечно-сосудистых эпизодов среди пациентов из группы тестостерона.

**На практике.** Мужской гипогонадизм определяется как тестикулярная недостаточность с клиническими проявлениями. Он встречается относительно не часто и может быть связан с определенными нарушениями здоровья. В остальных случаях, как например, при уменьшении продукции тестостерона с возрастом, отсутствуют четко идентифицированные клинические последствия.

Тестостерон следует использовать только в тех случаях, когда предполагается, что польза превышает этот повышенный риск сердечно-сосудистых эпизодов. Пациенты должны иметь возможность сделать выбор на основании информации и, при необходимости, принять профилактические меры. Мужчины, которым назначается терапия тестостероном, должны быть информированы о том, что им следует делать при появлении признаков или симптомов, наводящих на мысль о развитии у них сердечно-сосудистых эпизодов.

*Translated from Rev Prescrire June 2014; 34 (368):435-436*

*Prescrire International October 2014/Volume 23, N 153:240-241*

## **ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЛЕКАРСТВАМИ УХУЖДЕНИЕ СЛУХА**

Некоторые лекарства, в числе других побочных эффектов, вызывают нарушения органов чувств, что вызывает изменения восприятия пациентом окружающей их среды. В этой статье рассматривается ухудшение слуха, обусловленное лекарствами, описываются виды снижения и потери слуха, основные нелекарственные причины развития этого нарушения и лекарства, обладающие этим побочным эффектом. Приведенные в статье данные получены на основании обзора литературы с использованием стандартной методологии Prescrire.

### ***Вкратце об органе слуха и его функционировании***

Человеческое ухо состоит из трех частей: наружного уха, включающего ушную раковину и наружный слуховой проход; среднего уха, включающего барабанную перепонку, слуховые косточки (молоточек, наковальню и стремечко) и евстахиевую трубу, которая соединяет среднее ухо с носоглоткой; и внутреннее ухо. Внутреннее ухо состоит из улитки (орган слуха) и вестибулярного аппарата (орган равновесия). Улитка содержит волосковые сенсорные клетки, от которых берут начало слуховые нервные волокна.

Слуховые волны направляются через наружное ухо во внешний слуховой канал и затем по направлению к барабанной перепонке, вызывая вибрацию последней. Эта вибрация, в свою очередь, начинает

двигать слуховые косточки и жидкость внутреннего уха, что стимулирует волосковые сенсорные клетки, которые переводят вибрацию в электрические сигналы и передают их через слуховые нервы в головной мозг. Головной мозг анализирует слуховую информацию.

Частичная или полная потеря слуха (глухота) является часто встречающейся патологией, обусловленной повреждением одной или нескольких структур уха. Частота потери слуха повышается с возрастом: менее 5% людей в возрасте от 21 до 34 лет страдают этим недугом, по сравнению с 45% в возрасте от 65 до 84 лет.

### ***Проводящий и сенсо-нейронный типы потери слуха***

Потеря слуха классифицируется по трем категориям на основании того, какая часть уха поражена.

При проводящем типе потери слуха поражены наружное или среднее ухо. Ухудшение слуха обусловлено обструкцией наружного слухового канала, перфорацией барабанной перепонки, дисфункцией евстахиевой трубы, повреждением слуховых косточек или скоплением жидкости в среднем ухе.

**Сенсо-нейронная глухота** обусловлена нарушением передачи нервного сигнала вследствие повреждения внутреннего уха, слухового нерва или, реже, слуховой зоны коры головного мозга. Эта форма глухоты иногда сопровождается истинным головокружением.

Тиннит (шум в ушах) – это восприятие звука, которое формируется не внешней вибрацией. Тиннит часто встречается в общей популяции населения и часто связан с потерей слуха. Обычно он развивается вследствие патологии слуховой системы, и часто невозможно определить причину его возникновения. Тиннит может быть предвестником дисфункции кохлеарных волосковых клеток.

**Смешанный тип глухоты** обусловлен как проводящими, так и сенсо-нейронными нарушениями.

Потеря слуха может быть одно- и двухсторонней, иметь постепенное или внезапное начало. Иногда она сопровождается неспецифическими симптомами, такими как боль, признаки инфекции (лихорадка, локальный зуд) или неврологических нарушениями, которые могут указывать на специфическую причину.

### ***Старение, а также врожденные нарушения, инфекции, травмы, интоксикация и опухоли***

Старение является одной из наиболее частых причин глухоты: в этом случае потеря слуха характеризуется как сенсонейронная, прогрессирующая и двусторонняя.

Проводящая и сенсорнейронная потеря слуха может быть вследствие ряда других причин.

**Врожденные патологии и преждевременные роды.** Потеря слуха может быть связана с генетическими заболеваниями, такими как трисомия 21, отосклероз, мукополисахаридоз и нейрофиброматоз.

Другие причины включают внутриутробное воздействие инфекций (токсоплазмоз, вирусный гепатит, цитомегаловирус, ВИЧ, краснуха, сифилис) или токсических веществ (алкоголь, ртуть, хинин, метотрексат).

Перинатальные осложнения преждевременных родов, такие как гипоксия и ацидоз, также повышают риск потери слуха.

**Инфекции: средний отит, менингит, кохлеит.** Инфекции наружного и среднего уха, верхних дыхательных путей и синусит могут вызывать проводящую потерю слуха, которая обычно временная.

Бактериальный менингит, особенно вызванный менингококками, пневмококками или *Haemophilus influenzae*, наиболее частая причина глухоты у детей. Она иногда необратима и объясняется прямым воздействием бактерии на структуры внутреннего уха или сопутствующим воспалительным ответом.

Другими инфекциями, вызывающими иногда необратимую сенсорнейронную потерю слуха, являются вирусный кохлеит, менингоэнцефалит, корь и эпидемический паротит.

**Травма: пенетрация инородным телом, сдавление, переломы, воздействие шума.** Некоторые случаи потери слуха обусловлены перфорацией барабанной перепонки, переломом височной кости, а также внезапными или интенсивными изменениями атмосферного давления при воздушных полетах, подводном плавании и т.д.

Громкий шум может необратимо повредить структуры внутреннего уха. Повреждающий эффект шума усиливается с интенсивностью, длительностью и многократностью его воздействия.

**Опухоли, метаболические и эндокринные нарушения, аутоиммунные нарушения.** Обратимое снижение или потеря слуха может быть следствием обструкции слухового канала, в частности, скоплением ушной серы или кожными заболеваниями, такими как псориаз.

Доброкачественные и злокачественные опухоли, локализованные в любой части уха, могут вызывать как проводящую, так и сенсорнейронную потерю слуха.

В ряде случаев за потерю слуха ответственны эндокринные и метаболические нарушения; они включают сахарный диабет (вызывая сосудистые или неврологические повреждения внутреннего уха); тиреоидные нарушения; гипербилирубинемия новорожденных

(вызывая нейропатию слухового нерва и повреждения кохлеарного аппарата) и т.д.

Болезнь Меньера, при которой сочетаются головокружения, тиннит и прогрессирующая потеря слуха, является заболеванием внутреннего уха. Это заболевание обычно характеризуется чрезмерной продукцией эндолимфы, что приводит к повышенному давлению во внутреннем ухе.

Другими заболеваниями, которые могут вызвать глухоту, являются ревматоидный артрит, системная красная волчанка, рассеянный склероз, инсульт и болезнь Педжета.

**Токсичные вещества.** Необратимая глухота может быть вызвана воздействием токсических веществ, таких как тяжелые металлы (мышьяк, кадмий, свинец, ртуть и ее соединения), калия бромат, кобальт, эфиры гликоля и толуол.

Кокаин, введенный интраназально или внутривенно, может приводить к одно- или двусторонней потере слуха.

**Ятрогенные причины.** Такие процедуры, как удаление серной пробки и хирургические операции, также как и местная региональная анестезия, могут вызывать потерю слуха,

Радиационная терапия при внутричерепных, назальных или фарингеальных опухолях может приводить к повреждению структур уха и потере слуха.

### ***Лекарства иногда могут вызывать необратимую потерю слуха***

Ототоксичные лекарства часто вызывают сенсонейронную потерю слуха, иногда необратимую, посредством прямого токсического воздействия на внутреннее ухо (особенно, на волосковые клетки) и слуховой нерв. Точные механизмы, лежащие в основе этой токсичности, как правило, неизвестны или объяснены лишь частично. Лекарства, которые способны вызывать периферическую нейропатию, могут приводить к нарушениям слуха посредством повреждения слухового нерва.

Обусловленная лекарствами глухота может быть одно- или двусторонней. Начало может быть постепенным или внезапным. В тех случаях, когда потеря слуха развивается постепенно, может потребоваться несколько месяцев или даже лет для того, чтобы заподозрить роль лекарства в этом процессе.

Лекарственная ототоксичность часто зависит от дозы и длительности использования. Потеря слуха может прогрессировать при продолжении лечения, а иногда даже после отмены лекарства.

Различные факторы повышают риск обусловленной лекарствами

потери слуха: ранний или пожилой возраст, в зависимости от используемого лекарства; дегидратация; понижение элиминации лекарства (особенно, вследствие почечной недостаточности); а также одновременное использование более одного ототоксического лекарства.

Некоторые ототоксические лекарства могут быть также нефротоксичными, особенно, аминогликозиды, цисплатин и ванкомицин.

Ушные капли могут содержать ототоксичные вещества, а перфорированная барабанная перепонка усиливает их проникновение во внутреннее ухо, повышая, таким образом, риск перманентной потери слуха.

**Меры профилактики.** При назначении пациенту лекарства, известного своей способностью вызывать потерю слуха, все возможные факторы риска, связанные как с пациентом, так и с лекарствами, должны быть учтены, а именно, возраст, почечная недостаточность или одновременное использование другого ототоксичного препарата. Пациенты должны быть проинформированы об этом риске, чтобы знать об угрожающих признаках, таких как ухудшение слуха, головокружение и тиннит (шум в ушах).

Когда у пациента имеется потеря слуха, среди прочих возможных причин, следует рассматривать также роль лекарства. Это касается как прямого (местного) введения лекарства в ушной канал, так и системного введения. Следует помнить о том, что старение – не единственная причины потери слуха.

### ***Аминогликозиды: дозозависимая ототоксичность***

Аминогликозиды часто оказывают необратимое вестибуло- и ототоксическое действие. Эти токсические эффекты обычно возникают в течение нескольких дней или недель после начала лечения, и иногда их предвестником является тиннит (шум в ушах). Аминогликозиды также нефротоксичны и выводятся почками. У них низкий терапевтический индекс, то есть между их токсическими и терапевтическими дозами небольшая разница.

Ряд факторов усиливают ототоксичность аминогликозидов, включая высокие суточные дозы, высокие концентрации в крови, кумулятивные дозы, длительность лечения свыше 10 дней, юный или пожилой возраст, дегидратация, уже существующие нарушения слуха, нарушения функции почек и печени, генетическая предрасположенность, воздействие сильного шума, предшествующее лечение аминогликозидами и совместное назначение с другими ото- и нефротоксичными лекарствами.

Аминогликозиды в виде монотерапии или в комбинации с другими веществами доступны в виде ушных капель. При введении в ушной канал

они могут вызывать необратимую ототоксичность. Перед их назначением следует тщательно оценить соотношение вред-польза и они не должны быть использованы при перфорации барабанной перепонки.

Назначение аминогликозидов беременным может повредить слуховой нерв плода.

**Меры профилактики.** Учитывая ото- и нефротоксичность аминогликозидов, их следует назначать только для лечения тяжелых инфекций и на наиболее короткий возможный период времени. Необходимо учитывать факторы риска. Дозу следует устанавливать на основании показателей клиренса креатинина, а в период лечения необходимо контролировать уровень креатинина в плазме крови. Для ограничения токсичности важно также определять остаточные концентрации аминогликозидов в крови (за 30 минут до введения следующей дозы).

### ***Ванкомицин, макролиды, тетрациклин и другие антибиотики***

Ушные капли **полимиксина В** ототоксичны и их применения следует избегать, особенно у пациентов с перфорацией барабанной перепонки.

**Ванкомицин**, вводимый внутривенно, обладает дозозависимой ототоксичностью, которая иногда необратима. Он также обладает нефротоксичностью и выводится почками. Понижение слуха иногда ухудшается даже после отмены препарата. Потере слуха может предшествовать тиннит. О случаях ототоксичности сообщалось также при использовании тейкопланина, однако реже, чем у ванкомицина.

**Макролиды** могут вызывать дозозависимое, обычно обратимое, ухудшение слуха. Этот побочный эффект особенно часто наблюдается при внутривенном введении эритромицина, но может развиться также при пероральном введении.

**Миноциклин** обладает вестибулотоксичностью, приводящий к развитию головокружения. Изредка сообщалось о развитии тиннит и ухудшения слуха.

Незначительное или умеренное понижение слуха отмечалось у детей, леченных цефтриаксоном при менингите.

### ***Противогрибковые, противомаларийные лекарства, интерферон и другие противoinфекционные препараты***

Противогрибковые лекарства **амфотерицин В**, **гризеофульвин**, **итраконазол** и **тербинафин** могут вызывать глухоту. Амфотерицин В также нейротоксичен. Сообщалось о развитии периферической нейропатии при применении амфотерицина В и гризеофульвина.

**Хинин** – противомалярийный препарат, может вызывать отравление, приводящее к тинниту, нарушению слуха (включая обратимую глухоту), затуманенное зрение, головную боль, головокружение, помутнение сознания, тошноту и абдоминальные боли. Хлорохин может вызвать тиннит, сенсонейронную потерю слуха и периферическую нейропатию. Подобные побочные эффекты отмечались также у **мефлохина и артеметера**.

Среди противовирусных лекарств, пегилированный и непегилированный интерферон может вызывать сенсонейронную потерю слуха, которая обычно односторонняя. В проспективном исследовании у 18 из 49 пациентов отмечалось нарушение слуха, особенно у леченных **интерфероном бета**. Их слух улучшался после отмены препарата. У шести пациентов, получающих **интерферон альфа** в комбинации с **рибавирином**, развилась глухота с внезапным началом, которая полностью не проходила после отмены препарата. Однако не отмечалось дальнейшего ухудшения у пациентов, которые продолжали лечение.

**Боцепревир** – лекарство, используемого для лечения некоторых форм гепатита С, может вызывать нарушения слуха.

**Живые ослабленные вакцины** штаммов вирусов кори и эпидемического паротита могут вызывать абсолютную необратимую потерю слуха, но риск ниже, чем при спонтанных инфекциях. Установленная частота развития – 1 случай глухоты на 6-8 миллионов доз вакцин кори, эпидемического паротита и краснухи.

О развитии обратимой глухоты сообщалось при использовании **вакцины гепатита В**.

### ***Противораковые лекарства: особенно, цисплатин***

**Цисплатин** – наиболее ототоксичное противораковое лекарство. Многие лекарства, используемые для лечения рака, могут вызывать центральные и периферические нейропатии, иногда с вовлечением слуховых нервов.

**Цисплатин и родственные соединения.** Цисплатин может вызывать кумулятивное дозозависимое понижение слуха и даже полную глухоту. Усугубляющими факторами являются юный возраст и облучение головного мозга или основания черепа. Цисплатин нефротоксичен и способен вызывать периферическую нейропатию. Ифосфамид, несмотря на то, что в своей основе не ототоксичен, повышает риск понижения слуха, вызываемое цисплатином.

**Карбоплатин** менее ототоксичен и менее нефротоксичен по сравнению с цисплатином. Его ототоксичность возникает преимущественно при использовании высоких доз (поражается около 1% пациентов), а иногда она идентифицируется только через несколько лет после

лечения.

**Алкалоиды винка.** Алкалоиды винка, такие как винбластин и, главным образом, винкристин, могут вызывать полную или частичную глухоту, которая почти полностью обратима после отмены препарата. **Мифамуртид** – иммуностимулирующий препарат, показанный для лечения остеосаркомы, может вызывать потерю слуха, тиннит и головокружение.

Случаи потери слуха отмечались и при применении других противораковых лекарств, некоторые из которых вызывают также периферическую нейропатию (особенно **хлорметин, доцетаксел и нилотиниб**)

Случай потери слуха, связанной с двусторонней перфорацией барабанной перепонки, был отмечен после одного года лечения пероральным эрлотинибом – ингибитором рецепторов эпидермального фактора роста. Через шесть месяцев после снижения дозы лекарства, барабанные перепонки восстановились. Ингибиторы рецепторов эпидермального фактора роста оказывают действие на эпителий.

**Талидомид.** Анализ трех клинических испытаний показал, что по сравнению с контролем, талидомид – иммунодепрессант, используемый для лечения некоторых пациентов с множественной миеломой, увеличивает частоту случаев развития нарушения слуха. Тяжелое понижение слуха иногда наблюдалось через несколько лет после начала лечения. Глухота наблюдалась после внутриутробного воздействия талидомида.

Использование **бортезомиба** – другого цитостатического лекарства, используемого при множественной миеломе, также имело подобные последствия.

### **Сердечно-сосудистые лекарства: петлевые диуретики**

Петлевые диуретики, такие как **фуросемид и буметанид**, могут иногда вызывать необратимые тиннит и глухоту, особенно после быстрой внутривенной инфузии или у пациентов с нарушениями функции почек или после сочетанного применения с другими ототоксическими лекарствами. Потеря слуха наблюдалась при пероральном использовании фуросемида как у пациентов без почечной недостаточности, так и не получающих высокие дозы или другие ототоксические лекарства.

Несколько случаев обратимой после отмены препарата потери слуха отмечалось при использовании **эналаприла** – ингибитора АПФ. Ингибиторы АПФ обладает также нефротоксичностью.

Подобно хинину, **гидрохинидин и хинидин** – противоаритмические лекарства, могут вызывать дозозависимое отравление хинной коркой и её алкалоидами, даже при использовании низких доз.

### *Лекарства против эректильной дисфункции*

Одна доза ингибиторов фосфодиэстеразы 5, таких как **силденафил**, **тадалафил** или **варденафил**, может вызвать внезапную потерю слуха, которая может быть как частичной, так и полной; она обычно односторонняя и необратимая, а иногда сопровождается тиннитом и головокружением.

Только за один год с 2008 по 2009 г. в Европейском периодическом отчете по безопасности лекарств было собрано более тысячи сообщений о побочных эффектах, связанных с тадалафилом. Сообщения касались нарушений слуха в 79 случаях, в том числе 52 случая одно- и двусторонней слухоты, иногда внезапной и временной.

### *Противовоспалительные, обезболивающие и другие лекарства, используемые в ревматологии*

Потерю слуха могут вызывать нестероидные противовоспалительные лекарства, закись азота и бисфосфонаты.

**Противовоспалительные и обезболивающие лекарства.** Нестероидные противовоспалительные лекарства, в том числе селективные ингибиторы ЦОГ-2, иногда способны приводить к обратимой после отмены препарата потере слуха. Эта группа лекарств обладает также нефротоксичностью.

Салицилаты, включая **аспирин**, могут вызывать дозозависимую ототоксичность с тиннитом и потерей слуха (обратимые после отмены препарата), особенно при длительном использовании или повторяющемся приеме высоких доз, даже при местном применении.

**Закись азота** – анальгезирующий газ, может вызывать тиннит и нейросенсоную потерю слуха. Длительное использование может привести к его диффузии в содержащие воздух полости, повышая в них давление и объем, результатом чего может стать повреждение среднего уха и перфорация барабанной перепонки.

**Другие лекарства, используемые в ревматологии. Памидроновая и этидроновая кислоты** – два представителя группы бисфосфонатов, изредка вызывают потерю слуха, иногда сопровождаемую головокружением и тиннитом.

**Фебуксостат** – гипоурикемическое лекарство, иногда приводит к потере слуха.

Подобно хлорохину, гидроксихлорохин – лекарство, используемое при ревматоидном артрите и системной красной волчанке в качестве умеренного иммунодепрессанта, может вызвать тиннит, потерю слуха и периферическую нейропатию.

### **Комплексоны железа**

**Деферазирокс, деферипрон и дефероксамин** – три комплексона железа, иногда приводят к потере слуха.

В случае с дефероксамином нарушения слуха, включающие нейросенсонную потерю слуха и тиннит, чаще развиваются у пациентов, получающих высокие дозы или длительное лечение, а также у пациентов с невыраженной перегрузкой железа. Нарушения часто обратимые после отмены препарата. Дефероксамин вызывает также периферическую нейропатию.

### **Другие лекарства**

Понижение слуха могут вызывать иммунодепрессанты, лекарства, используемые в эндокринологии, нейропсихотропные и разные другие лекарства.

**Иммунодепрессанты. Муромонаб-CD3** – иммунодепрессант, используемый для лечения острого отторжения трансплантата, способен вызывать двустороннее понижение слуха, которое обычно обратимое, а иногда сопровождается тиннитом.

Понижение слуха отмечалось также при использовании **такролимуса и эфализумаба**.

**Лекарства, используемые в эндокринологии.** В исследовании 76 детей, проведенном без сравнения, мекасермин – рекомбинантный человеческий инсулиноподобный фактор роста-1 (ИФР-1) вызывал ухудшение слуха в 20% случаев.

**Бромокриптин** – производное алкалоида спорыньи, изредка вызывает понижение слуха, которое улучшается после снижения дозы.

**Нейропсихотропные лекарства.** К ухудшению слуха может привести противэпилептическое лекарство вальпроевая кислота.

**Флумазенил** – антагонист бензодиазепиновых рецепторов, может вызывать преходящее ухудшение слуха, тиннит и гиперакузию (патологически повышенное восприятие обычных звуков).

**Разные другие лекарства.** Сообщалось о ухудшении слуха при применении изотретионина, а также вертепорфина – фотосенсибилизирующего лекарства, используемого для лечения старческой дистрофии желтого пятна.

*Translated from Rev Prescrire June 2014; 34 (368):428-435*

*Prescrire International December 2014/Volume 23, N 155:290-293*

## ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

### **АМЕРИКАНСКИЕ УЧЕНЫЕ ОБЪЯВИЛИ О НОВОЙ МОЩНОЙ ВАКЦИНЕ ПРОТИВ ВИЧ**

Журнал Nature 18 февраля опубликовал результаты эксперимента исследователей из подразделения Института Скриппс (The Scripps Research Institute – TSRI) во Флориде по предотвращению СПИДа. «Наше новое вещество – самое мощное и имеет самый широкий спектр действия из всех известных ингибиторов входа (т.е. веществ, препятствующих проникновению вируса в клетку)», – сообщает профессор TSRI Майкл Фарзан (Michael Farzan), возглавляющий работу.

Лекарство, испытанное на макаках-резусах, блокирует штаммы ВИЧ-1, ВИЧ-2 и SIV (вирус иммунодефицита обезьян). Вдобавок, препарат защищает от намного более высоких доз вируса, чем обычно передается от человека к человеку. Эффект сохраняется не менее восьми месяцев после инъекции.

Это открытие базируется на предыдущих работах группы под руководством Фарзана по изучению структуры корцептора CCR5 на поверхности CD4+ лимфоцита. На основе этих данных путем воздействия на ДНК был создан белок, связывающийся с двумя сайтами на поверхности вируса. Таким образом, каждый отдельный вирус «ловится» новым белком и уже не может проникнуть в клетку человека.

Авторы считают, что препарат на основе нового белка может использоваться как эффективная вакцина против ВИЧ-1.

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2015/02/20/572anti-hiv/>

### **ПОЛУЧЕНЫ УБЕДИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ НОВОЙ ТЕРАПИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ**

В журнале Nature опубликованы убедительные результаты первой фазы клинических исследований терапии ВИЧ-инфекции на основе антител. По словам ученых, экспериментальная разработка способна препятствовать развитию 80% штаммов ВИЧ.

Как отмечают авторы работы, более ранние попытки бороться с ВИЧ при помощи антител заканчивались неудачей. Сейчас международной группе исследователей удалось создать 3BNC117 – антитело, способное связываться с рецептором ВИЧ CD4. Как показали доклинические эксперименты, 3BNC117 активно борется с 195 штаммами вируса из 237.

В исследовании с увеличением дозы приняли участие 12 здоровых и 17 ВИЧ-инфицированных пациентов. В зависимости от группы

участникам была сделана инъекция экспериментального препарата в различной дозировке (1, 3, 10 или 30 мг/кг). В рамках КИ в течение 56 дней проводилась оценка вирусной нагрузки, а также уровня белков CD41 и CD81.

Согласно данным работы, у 8 ВИЧ-инфицированных пациентов в течение недели после введения экспериментального препарата вирусная нагрузка упала в 300 раз. Причем у 4 из этих больных вирусная нагрузка ниже предела обнаружения сохранялась до конца КИ.

<http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=65475>

### **ВАКЦИНА ОТ ВИРУСА ЭБОЛА ВПЕРВЫЕ ЗА 6 ЛЕТ УСПЕШНО ОПРОБОВАНА НА ЧЕЛОВЕКЕ**

44-летний американский врач, работавший в Сьерра-Леоне и пораженный иглой после инъекции тяжелобольному пациенту с лихорадкой Эбола, прошел успешную вакцинацию от вируса.

Врач был отправлен самолетом в США, а перед вылетом получил внутримышечно вакцину VSVAГ-ZEBOV. Специалисты отдела клинических исследований Национального института здоровья (National Institutes of Health) в Мэриленде сообщают, что по прибытию у их пациента наблюдался синдром, соответствующий реакции на вакцинацию, и не обнаружил никаких признаков заражения вирусом Эбола. В первые дни у вакцинированного врача отмечались жар, насморк, озноб и боли в суставах, но через неделю все симптомы полностью исчезли.

Доктор стал вторым человеком, которому после заражения была введена VSVAГ-ZEBOV: до этого она применялась лишь однажды в 2009 году. Его успешный случай описан группой американских исследователей, под руководством Марка Маллигана (Mark Mulligan) из Университета Эмори (Emory University) в Атланте.

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2015/03/06/778ebolavaccine/>

### **ГОЛОДАНИЕ И МЕНЕЕ ТОКСИЧНЫЕ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ПРЕПАРАТЫ ДЕЙСТВУЮТ ТАКЖЕ КАК И ХИМИОТЕРАПИЯ**

Известно, что голодание в сочетании с химиотерапией убивает раковые клетки, но два новых исследования на мышах предположили, что менее токсичная группа лекарств в сочетании с голоданием может с тем же успехом уничтожить клетки рака молочной железы, легких и колоректального рака.

Ведущий автор исследования профессор Вальтер Лонго из Универ-

ситета Южной Калифорнии пишет, что если в испытаниях на людях это сочетание проявит свою эффективность, оно сможет заменить химиотерапию и сделать голодание компонентом долгосрочной стратегии лечения рака

Сейчас в США и Европе уже проходят на людях клинические испытания эффективности и безопасности стратегии профессора Лонго циклического голодания во время лечения рака.

Опубликованные в журнале *Oncotarget* 30 марта, исследования предполагают, что менее токсичные лекарства в сочетании с голоданием или диетой, имитирующей голодание, могут стать альтернативой химиотерапии.

Как и любые другие клетки, опухоль нуждается в энергии для выживания и роста. Раковая клетка потребляет больше глюкозы из пищи, чем остальные. Этот феномен называется эффектом Варбурга по имени германского физика, который впервые описал его около 100 лет назад. Поэтому от голодания сильнее страдают именно опухолевые клетки: лишаясь глюкозы им приходится переходить на резервную систему обеспечения энергией с использованием ферментов – киназ.

Профессор Лонго и группа исследователей обнаружили, что такое изменение обмена веществ заставляет раковые клетки генерировать радикалы, в итоге разрушающие саму опухоль. Кроме того, киназный путь образования энергии может быть блокирован ингибиторами киназ, еще более тормозя способность раковой клетки производить энергию. Ингибиторы киназ уже одобрены Управлением по контролю пищи и лекарств (FDA) США для лечения рака, что открывает возможности для использования этой группы препаратов и голодания в борьбе с раком.

Профессор Лонго отмечает, что ингибиторы киназ менее токсичны, чем обычная химиотерапия, но все же они могут нанести вред и другим клеткам. Пищевое воздержание поможет их работе, сократит время их использования и, соответственно, позволит нанести меньше вреда организму.

<http://www.sciencedaily.com/releases/2015/03/150330141927.htm>

## **РОЛЬ ГЕНЕТИКИ В РАЗВИТИИ АУТИЗМА ДОСТИГАЕТ 98%**

Опубликованы результаты нового исследования генетических факторов аутизма, проведенного учеными из Института психиатрии, психологии и неврологии Королевского колледжа в Лондоне (Institute of Psychiatry, Psychology & Neuroscience, King's College London). По этим

данным, наследуемость расстройств аутистического спектра (ASD) оказалась крайне велика. Вклад генетики оценен гораздо выше, чем в аналогичных исследованиях: от 74% до 98%.

Ученые изучали близнецов из проекта “Исследование раннего развития близнецов” (Twins Early Development Study — TEDS), рожденных в Англии и Уэльсе с 1994 по 1996 год. Из более чем 6000 пар было отобрано 258 близнецов для контрольной группы и 181 – с ASD.

«Результаты подтверждают важность генетических влияний, несмотря на резкое увеличение распространенности заболевания за последние 20 лет, – говорит автор исследования Беата Тик (Beata Tick). – Наши данные подтверждают, что ASD – это крайнее проявление аутистических признаков, которые есть и в общей популяции».

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2015/03/10/796autism/>

### **BIODELIVERY SCIENCES ОБЪЯВИЛА О ПРОВАЛЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ**

BioDelivery Sciences сообщила о провале III фазы клинических исследований препарата для лечения болевой формы диабетической нейропатии. Как отмечается в пресс-релизе компании, гель для местного применения с клонидином (Clonidine Topical Gel) не достиг первичных конечных точек исследования эффективности и не показал своего превосходства над плацебо.

По словам представителей компании, неудовлетворительные итоги клинических испытаний стали неожиданностью, так как более ранние результаты испытаний препарата свидетельствовали о его высоком потенциале.

Несмотря на провал текущих исследований, BioDelivery намерены продолжить работу над средством для лечения болевой формы диабетической нейропатии. В частности, полученные данные о профиле безопасности лекарства и его свойствах позволят уточнить критерия отбора участников клинических исследований.

<http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=65359>

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

### **ВОЗ ПРИЗВАЛА К СНИЖЕНИЮ ПОТРЕБЛЕНИЯ САХАРА ДО 5–10%**

Новое руководство Всемирной организации здравоохранения настоятельно рекомендует снизить потребление сахара до 10% от общего количества требуемых калорий. Наилучшего эффекта можно достичь при сокращении потребления сахара до 5% (6 чайных ложек сахара или 25 г).

Эксперты ВОЗ заявляют, что это позволит уменьшить риск ожирения, разрушения зубов (зубного кариеса) и заболеваний, связанных с избыточным весом.

В руководстве ВОЗ имеются ввиду моносахариды (например, глюкоза и фруктоза), дисахариды (такие как сахароза), добавляемые в пищу и напитки производителями, поварами и самими потребителями, а также сахар, который содержится в меде, сиропах, концентрированных фруктовых соках.

Эксперты напоминают: сахар присутствует не только в тех продуктах, которые считаются сладкими. Например, одна столовая ложка кетчупа содержит 4 г (или одну чайную ложку) сахара.

Как говорится в пресс-релизе ВОЗ, рекомендации о снижении потребления сахара до 10% основаны на новейших научных исследованиях.

О сокращении количества сахара до 10% говорится и в отчете американских экспертов, на базе которого в 2015 году министерства США подготовят очередное «Руководство по питанию для американцев».

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2015/03/05/755lessugar/>

### **МИГРЕНЬ И БЕРЕМЕННОСТЬ**

#### **Выбор лечения**

#### ***Критерии выбора лечения вне беременности***

Мигрень характеризуется периодически повторяющимися эпизодами головной боли, как правило длящейся 4-72 часа. Боль обычно односторонняя и пульсирующего характера. Она может сопровождаться тошнотой, рвотой, светобоязнью и/или фонофобией. Головной боли иногда предшествует аура, состоящая из зрительных или других сенсорных симптомов, которая длится менее одного часа.

Мигрень могут вызывать многие факторы, включая колебания

уровней эстрогенов в крови. Постоянное использование обезболивающих лекарств может вызвать синдром самоподдерживающийся головной боли, накладывающийся на основное заболевание.

Мигрень рассматривается в качестве нарушения нейро-сосудистого происхождения. Она не связана с угрожающими жизни осложнениями.

Нелекарственные методы лечения, такие как постельный режим в темном тихом помещении или несколько часов сна иногда помогают облегчить симптомы приступа мигрени, но большинство эпизодов требуют лекарственной терапии.

Симптоматическое лекарственное лечение приступов мигрени основано преимущественно на неспецифических обезболивающих (парацетамол) или нестероидных противовоспалительных препаратах (ибупрофен). Лучше избегать использования слабых опиоидов, таких как кодеин из-за риска развития тошноты и зависимости, особенно при частых приступах мигрени. Соотношение вред-польза у трамадола не лучше, чем у кодеина, и кроме того, у него существует риск развития серотонинового синдрома при комбинировании с триптанами. Аспирин чаще вызывает побочные эффекты и он не эффективнее ибупрофена. Кофеин не обладает обезболивающим действием, но может вызывать нарушения сна, беспокойство и тахикардию.

При неэффективности неспецифических обезболивающих, одним из препаратов выбора является суматриптан – специфический анальгетик при мигрени: этот сосудосуживающий агонист серотонина имеет лучшее соотношение польза/вред по сравнению с вазоконстрикторами из группы производных спорыньи, таких как эрготамин.

Тошнота и рвота, связанная с приступом мигрени иногда может лечиться нейролептиком, таким как метоклопрамид, который стимулирует сократительную способность желудочно-кишечного тракта. Домперидон – другой нейролептик, в настоящее время не используется, так как у него неблагоприятный баланс вред-польза: обладая лишь небольшой эффективностью, он может вызывать сердечные аритмии и внезапную смерть.

Препаратами первого выбора для предотвращения приступов мигрени являются бета-адреноблокаторы, предпочтительно **пропранолол**. Другими вариантами являются **вальпроевая кислота** –противоэпилептическое лекарство, и **амитриптилин** – трициклический антидепрессант. Для остальных лекарств (пизотифен – противогистаминное лекарство; флунаризин и оксеторон – нейролептики; метисергид – производное спорыньи; топирамат – противоэпилептический препарат) не доказана эффективность или у них неблагоприятное или плохо задокументирован-

ное соотношение вред/польза.

Различные производные спорыньи и один нейролептик, используемые ранее при мигрени, изъяты с фармацевтического рынка Франции и Европы в связи с их неблагоприятным соотношением вред/польза.

### *При беременности*

Во время беременности частота приступов мигрени обычно уменьшается, особенно в третьем триместре. Приступы, как правило, возобновляются после родов, хотя они реже у тех, кто кормит грудью.

Нет данных о том, что мигрень оказывает отрицательное влияние на исход беременности. Некоторыми исследованиями был показан повышенный риск гестационной гипертензии или даже преэклампсии, которые могут оказать нежелательное воздействие на плод. Однако причинно-следственная связь неоднозначная, так как гипертензия может вызывать мигренеподобные головные боли.

Лечение приступов мигрени основано, в первую очередь, на немедикаментозных методах, а затем на неспецифических анальгетиках. **Парацетамол** является препаратом первого выбора, возможно в комбинации с **кодеином**. Однако использование кодеина ограничено его побочными эффектами (особенно, тошнотой).

В том случае, когда немедикаментозное лечение не помогает предотвратить приступы мигрени, на ранних сроках беременности препаратом выбора является **пропранолол**, альтернативный препарат – **ами-триптиллин**. Лечение желательно прекратить при приближении времени родов.

Другие лекарства, используемые для профилактики приступов мигрени, очень опасны при беременности (например, вальпроевая кислота) или их безопасность изучена недостаточно.

Целесообразно также избегать нестероидных противовоспалительных лекарств, которые имеют ряд опасных эффектов при беременности. Применения триптанов также следует избегать, так как их безопасность во время беременности неадекватно задокументирована. Однако когда другие анальгетики не способны уменьшить интенсивность тяжелого приступа мигрени, по крайней мере, частично, аспирин или даже суматриптан на ранних сроках беременности могут быть использованы в течение короткого периода времени и только в исключительных случаях, особенно если они уже доказали свою эффективность. Однако пациентка должна быть проинформирована о неопределенностях и опасностях их повторного использования во время беременности.

При необходимости облегчения тошноты и рвоты, первым выбо-

ром является доксиламин – противогистаминный препарат. Альтернативной является **метоклопрамид**, однако из-за его нейролептических свойств он должен быть использован с чрезвычайной осторожностью и в наименьших возможных дозах.

### *Триптаны во время беременности*

*Суматриптан: избегать применения, за исключением редких случаев*

Триптаны (агонисты 5HT<sub>1</sub>-серотониновых рецепторов с вазоконстрикторной активностью) обладают доказанной анальгетической эффективностью при мигрени. **Суматриптан** является препаратом первого выбора из группы триптанов у небеременных пациентов. Альтернативным препаратом является **наратриптан**. У других представителей этой группы отсутствуют доказанные преимущества перед этими препаратами.

При использовании у небеременных пациентов профиль побочных эффектов триптанов включает потенциально угрожающие жизни побочные эффекты, связанные с вызываемыми этими лекарствами вазоконстрикцией и ишемией: спазм коронарных артерий, инфаркт миокарда, ишемический колит, внутримозговые и субарахноидальные кровоизлияния, ишемический инсульт. Частое использование может приводить также к синдрому самоподдерживающийся головной боли.

**Первый триместр: желудочно-кишечная атрезия?** Обнаружено, что большинство триптанов (алмотриптан, элетриптан, фроватриптан, наратриптан, суматриптан и золмитриптан) вызывают у экспериментальных животных развитие скелетных аномалий. Кроме того, некоторые триптаны (наратриптан, суматриптан, золмитриптан) вызывают развитие сосудистых пороков, снижение веса плода, уменьшение размеров плода и задержку роста (элетриптан, наратриптан, ризатриптан), пороки развития мочевых путей (фроватриптан, золмитриптан), потерю плода (наратриптан, ризатриптан, суматриптан, золмитриптан), даже при используемых у людей максимальных терапевтических дозах в случае суматриптана и наратриптана. Эти эффекты приписываются уменьшению кровотока вследствие вазоконстрикции.

Ризатриптан не оказывал тератогенного эффекта у экспериментальных животных.

Данные по использованию триптанов во время беременности включают около дюжины опубликованных эпидемиологических исследований, а реестр фармацевтических фирм содержит сообщения о более четырех тысяч младенцев, подвергнутых воздействию триптанов

(главным образом, суматриптана) в первом триместре беременности. В целом, результаты исследований согласуются друг с другом и не выявляют каких-либо дополнительных опасений, они все еще не исключают возможное увеличение числа характерных пороков развития. Один анализ Шведского регистра, включающего немногим более 2000 беременных, подвергнутых воздействию суматриптана в первом триместре, выявил больше случаев атрезии пищевода, чем ожидаемое количество в общей популяции. Предполагаемый механизм являются сосудистые нарушения развивающегося эмбриона – общий с другими вазоконстрикторами эффект.

Реестр фармацевтических фирм, включающий около 500 беременных, использовавших суматриптан в первом триместре, не показал увеличения риска какого-либо характерного порока развития. Сообщалось о дефектах межжелудочковой перегородки, но отсутствовало статистически значимое увеличение частоты по сравнению с общей популяцией.

Когортными исследованиями женщин, подвергнутых воздействию различных триптанов в первом триместре беременности, не установлено специфического риска пороков развития: в 350 случаях использовался ризатриптан, в 150 случаях – золмитриптан, в около 200 случаях – элетриптан, а наратриптан и алмотриптан – в около 80 случаях каждый.

Наблюдение за 150 женщинами, использовавших в первом триместре беременности ризатриптан и наратриптан и включенных в соответствующие реестры фармкомпаний, не выявило достойных внимания сигналов, хотя период воздействия не был установлен.

Нами не было обнаружено исследований, наблюдающих беременных, подвергнутых воздействию фроватриптана.

**Второй, третий триместры беременности и дородовый период: фетотоксичность?** Использование триптанов в течение второго и третьего триместров, а также незадолго до родов подвергает мать и нерожденного ребенка вазоконстрикторному воздействию, что может нарушить кровоснабжение, что наблюдается при использовании других вазоконстрикторов.

Сообщалось о случаях инфаркта плаценты и гестационной гипертензии. Анализ когортных исследований, включивших 650 беременных, подвергнутых воздействию *суматриптана* (не конкретизированы дозы и длительность воздействия) не выявил статистически значимого повышения риска преждевременных родов, хотя наблюдалось больше случаев преждевременных родов в группе суматриптана. Отмечались случаи развития атонии матки и послеродового кровотечения при

использовании незадолго до родов.

**На практике: избегать триптанов, за исключением случаев, когда риски оправданы.** Использование триптанов следует избегать в течение всего периода беременности, а женщины детородного возраста, использующие триптаны, должны быть предупреждены о вреде этих лекарств.

Однако, в тех случаях, когда безопасные анальгетики не облегчают тяжелую мигренозную боль, с пациентом может быть обсужден вопрос использования суматриптана в течение короткого времени и в наиболее низких эффективных дозах. В первом триместре беременности триптаны вызывают патологию костной системы у экспериментальных животных и вероятно могут провоцировать развитие атрезии пищевода. Вредные воздействия во втором и третьем триместрах плохо задокументированы, в частности, относящиеся к вазоконстрикции. При повторяющихся приступах мигрени во избежание многократного использования триптанов следует рассмотреть вопрос профилактического лечения.

В тех случаях, когда ребенок подвергается воздействию триптанов во внутриутробном периоде, во время ультразвукового мониторинга следует обращать внимание на сердце, костную систему, желудочно-кишечный тракт и рост плода.

Акушеры должны быть информированы о использовании триптанов незадолго до родов, так как повышается риск послеродовых кровотечений.

*Excerpts from Rev Prescrire May 2014: 34 (367):356-365*

*Prescrire International October 2014/Volume 23, N 153:243-245*

## МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

### **ДЛЯ ЛУЧШЕЙ ЗАБОТЫ О ПАЦИЕНТЕ: лекарства, которых следует избегать в 2015 году**

В период между 2010 и 2014 гг. *Prescrire* были идентифицированы 71 лекарств, находящихся на фармацевтическом рынке Франции, которые сопряжены больше с риском, чем с пользой. Все лекарства, которые были перечислены в обзоре 2014 года (см. информационный бюллетень «Лекарства и медицина» № 3 за 2014 год – «**68 лекарств – более опасные, чем полезные**») включены также в обзор этого года, за исключением **омализумаба**, для которого была проведена оценка при крапивнице, и **пирфенидона**, оценка которого при идиопатическом легочном фиброзе была пересмотрена.

Примечательно, что ни одно из опасных лекарств, идентифицированных редакцией в 2014 году, не было изъято из фармацевтического рынка Франции. В новый список добавлены новые лекарства: **натализумаб** при рассеянном склерозе; **олмесартан** при артериальной гипертензии; и два новых лекарства: пеглотиказ при тяжелых приступах подагры и **терифлуноמיד** при рассеянном склерозе.

**Диклофенак** и **ацеклофенак** не добавлены в список, несмотря на их сердечно-сосудистые побочные эффекты, которые встречаются чаще, чем при использовании других нестероидных противовоспалительных лекарств (НСПВЛ). В действительности, редакция проводит пересмотр прежнего обзора сердечно-сосудистых побочных эффектов НСПВЛ.

**Циталопрам** и **эсциталопрам**, которые могут вызывать удлинение интервала QT, не включены в список, так как планируется провести обзор этого побочного эффекта у различных антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Ниже перечислены лекарства, добавленные в список в 2015 году.

### **КАРДИОЛОГИЯ**

**Олмесартан** – антагонист ангиотензина II (сартан), который не эффективнее других сартанов при артериальной гипертензии, может вызывать воспаление кишечника с развитием хронической диареи (потенциально тяжелой) и потерю веса, а также, вероятно, повышение риска сердечно-сосудистой смертности. Лучше выбрать другой из множества доступных сартанов, как например, лозартан или валсартан, которые не проявляют этих побочных эффектов.

**БОЛЬ – РЕВМАТОЛОГИЯ**

**Пеглотиказ** – рекомбинантная уриказа, используемая при тяжелой подагре, имеет краткосрочную симптоматическую эффективность и диспропорциональные побочные эффекты, включающие тяжелые реакции во время инфузии (несмотря на премедикацию), анафилаксию, тяжелые кожные инфекции и, вероятно, тяжелые сердечные нарушения. В тех случаях, когда лечение препаратами первого выбора – аллопуринолом и альтернативным препаратом пробенецидом, неадекватно или рискованно, разумнее контролировать приступы подагры симптоматической терапией, в ожидании лучшего решения.

**НЕВРОЛОГИЯ**

**Рассеянный склероз.** Стандартным «модифицирующим заболеванием» лечением рассеянного склероза является **интерферон бета**, несмотря на ограничения его использования и многие побочные эффекты. Баланс вред-польза других «модифицирующих заболевание» лекарств не лучше, а иногда гораздо хуже. Это особенно касается случаев с двумя иммунодепрессантами, которые обладают диспропорциональными побочными эффектами и использование которых следует избегать.

**Натализумаб** – моноклональное антитело, может приводить к развитию угрожающих жизни оппортунистических инфекций, включая прогрессивную мультифокальную лейкоэнцефалопатию (у около 2 пациентов на 1000 пациентов), потенциально тяжелые реакции гиперчувствительности и поражение печени.

**Терифлуноид** имеет потенциально угрожающие жизни побочные эффекты, включая поражение печени, лейкопению и инфекции. Существует также риск развития периферической нейропатии.

*Translated from Rev Prescrire February 2015; 35 (376):144-151*

*Prescrire International March 2015/Volume 24, N 158:78*

**БОЛЬ В ГОРЛЕ У МОЛОДЫХ МОЖЕТ БЫТЬ ПРИЗНАКОМ СЕРЬЕЗНОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ**

**18 февраля 2015 года.** Согласно данным исследования, опубликованного 17 февраля в 17-ом выпуске «Annals of Internal Medicine», фарингит у лиц в возрасте от 15 до 30 лет с отрицательным тестом на наличие стрептококковой инфекции, может указывать на серьезную инфекцию *Fusobacterium necrophorum*.

В этой возрастной группе фарингит, обусловленный *Fusobacterium necrophorum*, встречается чаще, чем фарингит, обусловленный бета-гемолитическим стрептококком группы А. Заболеваемость и смерт-

ность может быть выше из-за осложнений перитонзиллярного абсцесса и потенциально смертельного тромбофлебита внутренней яремной вены.

Доктор медицины Роберт Сентор из университета Алабама в Бирмингеме и его коллеги пишут, что недавние европейские исследования установили, что *Fusobacterium necrophorum* – облигатная анаэробная грамотрицательная палочковидная бактерия, вызывает около 10% случаев эндемического фарингита у подростков и молодых совершеннолетних. *Fusobacterium necrophorum* является также наиболее частой причиной перитонзиллярного абсцесса в этой возрастной группе, а также первичной причиной синдрома Лемьерра, который начинается через несколько дней после начала фарингита и включает гнойный тромбофлебит внутренней яремной вены с последующими метастатическими инфекциями (чаще всего легких, головного мозга или суставов).

Однако на настоящий момент руководства по лечению фарингита включают только инфекцию бета-гемолитического стрептококка группы А. Поэтому авторы поставили своей целью установить уровень распространенности фарингитов, вызванных *Fusobacterium necrophorum*, *Mycoplasma pneumoniae* и бета-гемолитическими стрептококками групп А, С или G, а также оценить сходство клинических картин фарингитов, вызванных *Fusobacterium necrophorum* и бета-гемолитическим стрептококком группы А. Исследователи обследовали 321 студента в возрасте от 15 до 30 лет, которые поступили в университетскую студенческую клинику с острым фарингитом, и 180 бессимптомных студентов.

По результатам анализа полимеразной цепной реакции мазков из глотки *Fusobacterium necrophorum* была обнаружена у 20.5% пациентов и 9.4% бессимптомных студентов, бета-гемолитический стрептококк группы А – у 10.3% пациентов и 1.1% бессимптомных студентов, стрептококки групп С или G – у 9.0% и 3.9%, а *Mycoplasma pneumoniae* – у 1.9% и 0% соответственно.

Более высокий показатель Сентора, который рассчитывался по наличию лихорадки, отсутствию кашля, наличию припухлости и болезненности при пальпации лимфатических желез и миндалин, был связан с более высоким уровнем инфицированности *Fusobacterium necrophorum*, бета-гемолитическим стрептококком группы А и стрептококком групп С или G ( $P < .001$ ). У пациентов с показателями от 2 до 4 приблизительно в два раза чаще были выявлены бактериальные возбудители по сравнению с пациентами с показателями от 0 до 1.

Авторы исследования делают вывод, что полученные данные показывают превалирование распространенности фарингита, обусловленного

*Fusobacterium necrophorum*, над распространенностью фарингита, обусловленного бета-гемолитическим стрептококком группы А, у студентов в возрасте от 15 до 30 лет. Клинические проявления обоих этих фарингитов схожи.

Авторы отмечают некоторые ограничения исследования, в том числе узкий возрастной диапазон участников из одного университета, а также исследование бессимптомных студентов вместо сезонных контрольных участников.

В сопровождающей редакционной статье доктор медицины Джеффри Линдер из Женской клиники Бриггема и Гарвардской медицинской школы Бостона (штат Массачусетс) предостерегает от внесения изменений в руководства по лечению фарингита на основании результатов этого исследования, некоторые из которых заметно отличаются от результатов предыдущих исследований.

Он указывает также на дополнительные ограничения исследования, а именно, использование полимеразной цепной реакции вместо двойного серологического исследования в острый и восстановительный период, отсутствия в продаже теста для *Fusobacterium necrophorum*, отсутствия прямой корреляции между фарингитом, обусловленным *Fusobacterium necrophorum*, и синдромом Лемьерра. Он поддержал использование шкалы Сентора для предотвращения гипердиагностики и излишнего лечения фарингита. У пациентов, имеющих показатели от 0 до 1, меньше вероятность бактериального фарингита, требующего лечения антибиотиками, и, следовательно, нет необходимости проведения у них теста на антиген или назначения антибиотиков.

Доктор Линдер заключает, что с эмпирической точки зрения отсутствуют доказательства того, что лечение антибиотиками фарингита, обусловленного *Fusobacterium necrophorum*, уменьшает симптомы или предотвращает развитие синдрома Лемьерра. Основной проблемой лечения фарингита продолжает оставаться то, что врачи излишне усложняют неосложненный фарингит. Следует помнить о том, что распространенность бета-гемолитического стрептококка группы А среди взрослых составляет около 10%. Врачам следует использовать критерии Сентора, избирательно использовать тест быстрого определения антигена, использовать антибиотики у пациентов, у которых наиболее вероятно наличие бета-гемолитического стрептококка группы А, а при необходимости назначения антибиотиков – в большинстве случаев использовать пенициллин.

[http://www.medscape.com/viewarticle/839928?nlid=76663\\_2982&src=wn\\_l\\_edit\\_dail&uac=130225SY](http://www.medscape.com/viewarticle/839928?nlid=76663_2982&src=wn_l_edit_dail&uac=130225SY)

## **НИТРОФУРАНТОИН**

### **Предостережение при почечной дисфункции**

**Объединенное Королевство.** Регуляторное агентство по лекарствам и продуктам здравоохранения (MHRA) Объединенного Королевства извещает о том, что **нитрофурантоин** сейчас противопоказан большинству пациентов с уровнем гломерулярной фильтрации менее 45 мл/мин/1.73 м<sup>3</sup>. Однако короткий курс (от 3 до 7 дней) может быть использован с осторожностью у определенных пациентов с уровнем гломерулярной фильтрации от 30 до 44 мл/мин/1.73 м<sup>3</sup>. Нитрофурантоин может быть назначен таким больным для лечения инфекций нижних мочевых путей, вызванной возбудителями с подозреваемой или доказанной множественной резистентностью к лекарствам, когда предполагается, что польза от использования нитрофурантоина превышает риск побочных эффектов.

Это позволяет использовать нитрофурантоин у пациентов, которым ранее не рекомендовалось назначать этот препарат.

Нитрофурантоин является пероральным антибиотиком для лечения и профилактики инфекций мочевых путей. Эффективность антибактериальной терапии этих инфекций зависит от степени почечной секреции нитрофурантоина в мочевой тракт. У пациентов с почечной недостаточностью секреция нитрофурантоина снижена, что может снижать также его антибактериальную эффективность, повышать риск развития побочных эффектов (например, тошноты, рвоты, потери аппетита) и приводить к неэффективности лечения. Нитрофурантоин ранее был противопоказан пациентам с клиренсом креатинина менее 60 мл/мин.

MHRA пересмотрело данные по этому противопоказанию в связи с увеличением антибиотикорезистентности возбудителей инфекций нижних мочевых путей к стандартной терапии (триметоприм и амоксициллин).

MHRA рассмотрело также риск развития колита, вызванного *Clostridium difficile*, связанного с широко распространенным использованием альтернативных антибиотиков широкого спектра действия (цефалоспорины и фторхинолоны). MHRA пришло к заключению, что существующее противопоказание более не поддерживается, а доступные данные подтверждают пересмотренное противопоказание – не использовать у пациентов с уровнем гломерулярной фильтрации менее 45 мл/мин/1.73 м<sup>3</sup>.

*Источник: Drug Safety Update, September 2014. ([www.mhra.gov.uk](http://www.mhra.gov.uk))*

*WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5, 2014, 9*

### **ОБОСТРЕНИЯ ХОБЛ: 5-дневный курс лечения глюкокортикостероидами**

Течение хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) проявляется обострениями, характеризующимися ухудшением диспноэ, кашля и секреции мокроты.

Лечение обострений включает повышение дозы ингаляционных бронходилататоров до максимальной допустимой дозы. У пациентов с умеренными и тяжелыми обострениями дополнительное назначение 5 или 10-дневного курса пероральной терапии глюкокортикостероидами помогает быстрее восстановить первоначальную легочную функцию.

Эффект пероральных глюкокортикоидов обычно проявляется быстро. Рандомизированное контролируемое испытание изучило возможные выгоды глюкокортикоидной терапии более 5 дней в плане предотвращения новых обострений.

В это испытание было включено 311 пациентов, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ. В первый день лечения все пациенты получили 40 мг метилпреднизолона внутривенно, с дальнейшим переходом на пероральный преднизолон в дозе 40 мг/кг в течение 4 дней у одной группы пациентов, и в течение 13 дней у другой.

По прошествии 6 месяцев не наблюдалось статистически значимой разницы по основным конечным точкам: время развития следующего обострения и частота обострений (около 36% в обеих группах). Аналогично не отмечалось разницы в смертности или необходимости вентиляции легких, но возможности статистической обработки по этим конечным точкам были ниже.

**На практике.** По-видимому, удлинение продолжительности кортикостероидной терапии более 5 дней не помогает предотвратить новые обострения у пациентов, госпитализированных по поводу тяжелого обострения ХОБЛ. Ограничение лечения пятью днями снижает также риск побочных эффектов глюкокортикостероидов.

*Translated from Rev Prescrire June 2014; 34 (368):452-453*

*Prescrire International October 2014/Volume 23, N 153:246-247*