

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

Վկայականի համարը՝ 03Ա066290 20.10.2004թ.

Խմբագրակազմ

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

Խմբագրական խորհուրդ

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

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

Регистрационный 03Ա066290 20.10.2004 г.

Редакция:

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

Редакционный совет:

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

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

О Г Л А В Л Е Н И Е

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ	2
<i>Глобальный план действий по устойчивости к противомикробным препаратам</i>	2
<i>ВОЗ анонсировала открытый доступ к базе данных по безопасности международных лекарственных средств ВОЗ</i>	8
<i>Новые противотуберкулезные препараты в значительной степени остаются вне досягаемости</i>	9
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ	10
<i>Европейские лекарства для младенцев содержат потенциально вредные добавки</i>	10
<i>Азитромицин</i>	12
<i>Бензодиазепины и им подобные лекарства: пневмония</i>	13
<i>Темозоломид: смертельная печеночная недостаточность</i>	15
ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ	16
<i>В отрезанных от мира племенах амазонки найдена устойчивость к антибиотикам</i>	16
<i>FDA одобрила первую в своем роде имплантируемую линзу для коррекции зрения у определенной части пациентов</i>	17
МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ	19
<i>Эффективность вакцины ВПЧ к концу 2014 года</i>	19
<i>Выписывание антибиотиков при бронхите встречается часто, несмотря на рекомендации</i>	22
<i>Лапароскопическое кускование: низкий риск рака матки, который увеличивается с возрастом</i>	24
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	27
<i>Дисфункция сфинктерного аппарата желчных путей после холецистэктомии: современные аспекты лечения</i>	27

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

ГЛОБАЛЬНЫЙ ПЛАН ДЕЙСТВИЙ ПО УСТОЙЧИВОСТИ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Материалы 68-ой Всемирной ассамблеи здравоохранения, 18-26 мая 2015 года, Женева, Швейцария.

Во всех регионах мира не хватает систем по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам. Четверть стран, принявших участие в исследовании ВОЗ, располагают национальными планами по сохранению противомикробных препаратов, например антибиотиков, однако значительно большему числу стран также следует наращивать усилия по борьбе с лекарственной устойчивостью. Из нового доклада «Мировой анализ ситуации в странах: реакция на устойчивость к противомикробным препаратам», где кратко излагаются результаты этого обследования, следует, что хотя ведется значительная работа и многие правительства привержены решению этой проблемы, существуют серьезные проблемы во всех шести регионах ВОЗ в области предотвращения злоупотребления антибиотиками и сокращения распространения устойчивости к противомикробным препаратам.

«Это на сегодняшний день самая большая отдельно взятая проблема в области инфекционных болезней, – говорит помощник Генерального директора ВОЗ по безопасности в области здравоохранения доктор Кейджт Фукуда (Keiji Fukuda). – Всевозможные микроорганизмы, в том числе многие вирусы и паразиты, приобретают устойчивость к препаратам. Особую обеспокоенность вызывает появление бактерий, которые все меньше поддаются лечению имеющимися антибиотиками. Это происходит во всем мире, поэтому все страны должны внести свой вклад в противодействие этой глобальной угрозе».

Обнародованное через год после выхода первого доклада ВОЗ о масштабах устойчивости к противомикробным препаратам во всем мире, это обследование, в котором в 2013 и 2014 годах приняли участие 133 страны, впервые отражает собственные оценки правительствами своего реагирования на устойчивость к противомикробным препаратам, используемым для лечения таких болезней, как сепсис, пневмония, туберкулез (ТБ), малярия и ВИЧ-инфекция. В нем обобщены существующие методы и структуры, призванные решить эту проблему, и указаны важные области, где ситуацию следует улучшить.

«Хотя есть немало обнадеживающих факторов, следует делать значительно больше для борьбы с одной из наиболее серьезных глобальных угроз здоровью нашего времени», – говорит доктор

Фукуда. Ученые, практикующие врачи и другие структуры, включая ВОЗ, предупреждают о потенциально катастрофических последствиях игнорирования устойчивости к противомикробным препаратам. Сегодня мы приветствуем уже достигнутое, однако следует сделать значительно больше, чтобы не лишиться возможности заниматься врачебной деятельностью и лечить как обычные, так и серьезные болезни».

Основные выводы доклада.

- *Мало какие страны (34 из 133, принявших участие в этом обследовании) имеют комплексный национальный план борьбы с устойчивостью к антибиотикам и другим противомикробным препаратам.*
- *Ключевое значение в борьбе с устойчивостью к антибиотикам имеет мониторинг, однако он осуществляется не часто. Во многих странах низкий уровень лабораторного потенциала, инфраструктуры и управления данными препятствуют эффективному эпиднадзору, который может показать динамику резистентности и выявить тенденции и вспышки.*
- *Продажа антибиотиков и других противомикробных препаратов без рецептов по-прежнему широко распространена, причем во многих странах отсутствуют стандартные лечебные инструкции, что усиливает потенциальную возможность чрезмерного использования противомикробных препаратов населением и врачами.*
- *Во всех регионах уровень информированности населения об этой проблеме является низким, и многие все еще считают, что антибиотики эффективны против вирусных инфекций.*
- *Серьезной проблемой остается нехватка программ для предупреждения и борьбы с внутрибольничными и инфекциями.*

ВОЗ, страны и партнеры разработали проект Глобального плана действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, в том числе устойчивостью к антибиотикам, который был представлен на 68-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в мае 2015 года. Правительствам будет предложено утвердить этот план и таким образом провозгласить свою приверженность решению проблемы, которая угрожает глобальному здравоохранению. Важным шагом в осуществлении Глобального плана действий станет разработка комплексных национальных планов в странах, где они сегодня отсутствуют, и дальнейшая разработка и укрепление существующих планов.

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДА ПО РЕГИОНАМ ВОЗ

Африканский регион ВОЗ

В обследовании приняли участие 8 из 47 государств-членов этого региона.

- *Данные в этом регионе являются неполными из-за нехватки информации, однако результаты указывает на то, что устойчивость к противомикробным препаратам является растущей проблемой.*
- *Все 8 стран региона, приславшие ответы, сообщают, что самой большой проблемой для них является устойчивость к лечению малярии и туберкулеза.*
- *Общей проблемой является низкое качество лекарств, что усугубляет ситуацию.*

Американский регион ВОЗ

В обследовании приняли участие 26 из 35 государств-членов региона.

- *Только 3 страны этого региона сообщили, что располагают национальным многосекторальным планом по решению проблемы устойчивости к противомикробным препаратам.*
- *Несколько стран сообщают, что подготовили доклад об эпиднадзоре за устойчивостью к противомикробным препаратам среди людей.*
- *Без рецепта антибиотики и другие противомикробные препараты доступны в 18 странах.*
- *Стандартными лечебными инструкциями располагают всего 10 стран.*

Регион ВОЗ стран Восточного Средиземноморья

В обследовании приняли участие 13 из 21 государства-члена региона.

- *Ни одна из стран не сообщила о наличии национального плана действий в области устойчивости к противомикробным препаратам.*
- *Было выявлено много пробелов в решении этой проблемы. Это неудивительно ввиду наличия в этом регионе других чрезвычайных ситуаций, включая стихийные бедствия и конфликты.*
- *Во всех государственных секторах информированность и понимание этой проблемы являются низкими.*
- *За предыдущие 2 года кампанию информирования общественности*

провели 3 страны.

- *Без рецепта антибиотики и другие противомикробные препараты доступны в 9 странах.*

Европейский регион ВОЗ

В обследовании приняли участие 49 из 53 государств-членов этого региона.

- *40% стран сообщили о наличии комплексных планов и стратегий решения проблемы устойчивости к противомикробным препаратам.*
- *Все страны ЕС осуществляют эпиднадзор за устойчивостью бактерий с помощью Европейской сети эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам (EARS-Net) при содействии Европейского центра профилактики болезней и борьбы с ними.*
- *Примерно половина стран располагают национальной программой профилактики инфекций и борьбы с ними.*
- *Кампании информирования общественности широко распространены, однако примерно половина населения полагает, что антибиотики эффективны против вирусов.*

Регион ВОЗ стран Юго-Восточной Азии

В обследовании приняли участие все 11 государств-членов региона.

- *5 из 11 стран имеют национальные планы по проблеме устойчивости к противомикробным препаратам.*
- *Мониторинг использования антибиотиков и других противомикробных препаратов осуществляется в ограниченных масштабах, и эти препараты доступны без рецептов более чем в половине этих стран.*
- *В 9 из 11 стран осуществляется национальная программа профилактики инфекций и борьбы с ними и столько же стран имеют национальное регуляторное агентство, на которое возложено обеспечение качества препаратов, однако многие страны сообщают, что медработники плохо соблюдают установленные стандарты и руководящие принципы в отношении назначения лекарств.*
- *В регионе происходит рост информированности общественности – 5 стран сообщили о проведении в последние 2 года мероприятий по повышению информированности.*
- *В 2011 году министры здравоохранения региона заявили о своей готовности вести профилактику и борьбу с устойчивостью к противо-*

микробным препаратам в рамках Джайпурской декларации.

Регион ВОЗ стран Западной части Тихого океана

В обследовании приняли участие 26 из 27 государств-членов региона.

- *4 из представивших сведения стран (17%) имеют национальный план действий.*
- *Почти 70% стран сообщили о проведении эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам бактерий; эта доля может возрасти в результате внедрения в ближайшем будущем системы эпиднадзора за устойчивостью к противомикробным препаратам в Западной части Тихого океана.*
- *Две трети стран сообщили, что имеют программу профилактики инфекций и борьбы с ними.*
- *Слабо обеспечивается соблюдение нормативных положений о продаже без рецептов антибиотиков и других противомикробных препаратов, а также стандартов качества.*

БОРЬБА С УСТОЙЧИВОСТЬЮ К ПРОТИВОМИКРОБНЫМ ПРЕПАРАТАМ

Делегаты Всемирной ассамблеи здравоохранения утвердили глобальный план действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, в том числе с устойчивостью к антибиотикам – тенденцией, требующей принятия безотлагательных мер. Устойчивость к противомикробным препаратам наблюдается во всем мире, ставя под угрозу наши возможности для лечения инфекционных болезней и подрывая многие другие достижения в области здравоохранения и медицины.

В плане выдвинуто пять целей:

- *улучшить осведомленность в отношении устойчивости к противомикробным препаратам и понимание этой проблемы,*
- *усилить эпидемиологический надзор и научные исследования,*
- *снизить уровень заболеваемости инфекционными болезнями,*
- *оптимизировать использование противомикробных препаратов и*
- *обеспечить устойчивые инвестиции в борьбу с устойчивостью к противомикробным препаратам.*

Резолюция призывает государства-члены к претворению в жизнь плана действий путем его адаптации к их национальным приоритетам и особым условиям и мобилизации дополнительных ресурсов для

его осуществления. Приняв этот глобальный план, все правительства выразили готовность разработать к маю 2017 года национальные планы действий по борьбе с устойчивостью к противомикробным препаратам, в соответствии с глобальным планом действий. Эти планы должны охватить использование противомикробных препаратов как в области охраны здоровья животных и сельского хозяйства, так и в области охраны здоровья людей. ВОЗ будет оказывать поддержку странам в области разработки и осуществления их национальных планов и представит доклад о ходе работы Ассамблеи здравоохранения в 2017 году.

ИММУНИЗАЦИЯ

Ассамблея приняла резолюцию об улучшении доступа к устойчивым запасам доступных по стоимости вакцин, что является ключевой проблемой для стран с низким и средним уровнем дохода, стремящимся охватить иммунизацией все население. В 2012 году Ассамблея утвердила Глобальный план действий в отношении вакцин, обязательство по обеспечению к 2020 году охвата всех без исключения людей жизненно важной иммунизацией. Тем не менее, в докладе Стратегической консультативной группы экспертов ВОЗ по иммунизации содержится предупреждение о медленном и неравномерном прогрессе на пути достижения целей, установленных в Плате действий.

Резолюция призывает ВОЗ к координации усилий для заполнения имеющихся пробелов. Она настоятельно рекомендует государствам-членам улучшить прозрачность информации о ценах на вакцины и изучить возможности для объединения запасов закупаемых вакцин. Секретариату ВОЗ предлагается представить доклад о препятствиях, которые могут ставить под угрозу надежную конкуренцию, позволяющую снижать цены на новые вакцины и принимать меры в отношении других факторов, способных оказывать негативное воздействие на обеспечение наличия вакцин. В резолюции также подчеркивается, что иммунизация является высокоэффективным по стоимости мероприятием общественного здравоохранения, играющим важнейшую роль в снижении детской смертности и улучшении здоровья. В резолюции также рекомендуется усилить информационно-разъяснительную работу с тем, чтобы улучшить понимание ценности вакцин и развеять опасения в отношении иммунизации.

На прошлой неделе, в качестве одного из параллельных мероприятий Ассамблеи здравоохранения, Секретариат провел совещание представителей высокого уровня 34 стран с низкими уровнями охвата иммунизацией для обсуждения проблем и изыскания путей для их решения.

Источник: CoRSUM

ВОЗ АНОНСИРОВАЛА ОТКРЫТЫЙ ДОСТУП К БАЗЕ ДАННЫХ ПО БЕЗОПАСНОСТИ МЕЖДУНАРОДНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ ВОЗ

Фармаконадзор, или безопасность применения лекарственных средств, является основным методом по определению/выявлению риска, связанного с применением лекарственного средства и сведению к минимуму любого вреда, который может быть нанесен пациенту.

Фармаконадзор основан на своевременном обмене информацией и прозрачности, так что неожиданные и непредвиденные эффекты, связанные непосредственно с применением лекарственных средств, а также с ошибками в их применении, такими как передозировка, неправильное применение или злоупотребление, могут быть быстро решены.

В целях повышения безопасности пациентов, обеспечения прозрачности и поощрения сообщений о побочных реакциях лекарственных средств, Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) с 17 апреля открыла свободный доступ к *VigiAccess*.

VigiAccess является новым веб-приложением, которое позволит любому получить доступ к информации о выявленных побочных реакциях на более чем 150 000 лекарственных средств и вакцин. Более чем десять миллионов случаев побочных реакций, выявленных в 120 странах мира, внесены в базу *VigiBase* центра Мониторинга ВОЗ, которая находится в Швеции, в городе Уппсала.

«*VigiAccess* является глобальным общественным благом», – сказала Marie-Paule Kieny, заместитель Генерального директора ВОЗ по системам здравоохранения и инноваций. "Содействуя открытому доступу и прозрачности, мы надеемся, что программа будет способствовать осведомленности о безопасности применения лекарственных средств и спасению жизни людей".

Любой желающий может получить доступ к *VigiAccess* на www.vigiaccess.org с 17 апреля.

НОВЫЕ ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНЫЕ ПРЕПАРАТЫ В ЗНАЧИТЕЛЬНОЙ СТЕПЕНИ ОСТАЮТСЯ ВНЕ ДОСЯГАЕМОСТИ

Применяемым в настоящее время противотуберкулезным препаратам более 50 лет. Первый новый противотуберкулезный препарат Bedaquiniline был недавно одобрен со стороны управления по контролю пищи и лекарств (FDA) США. Однако препарат был изучен в сравнении с более старыми лекарственными средствами, и его эффективность в комбинированных схемах лечения резистентного туберкулеза остается неизвестной. В целом, осуществить существенный прорыв в области синтеза эффективных противотуберкулезных препаратов не удастся.

Новый противотуберкулезный препарат **Bedaquiniline (Janssen)** получил ускоренное одобрение к применению FDA в декабре 2012 года, но компания представила досье для регистрации только в 21 стране за пределами США и Евросоюза (ЕС), при этом цены остаются запредельными для большинства стран с низким и средним уровнем дохода.

Коалиция гражданского общества обратилась к компании с просьбой пересмотреть свои цены на препарат и, в настоящий момент, его цена составляет \$ 900 (для стран с низким доходом) и \$ 3000 (для стран со средним доходом) на шестимесячный курс лечения.

Препарат одобрен к применению в Российской Федерации, Южной Африке, Индии, Перу, на Филиппинах, в Южной Корее, Туркменистане и Казахстане на основании данных клинических испытаний IIb фазы.

Delamanid (Otsuka) получил одобрение к применению Европейским Агентством по лекарствам (EMA) и Японии в 2014 году, но компания представила досье для регистрации только в Европе, Японии и Южной Корее, при этом ценовая политика неизвестна. До настоящего времени Delamanid доступен в Великобритании и Германии. Неизвестно, намерена ли компания представить досье для регистрации в эндемичных странах, или какова политика кампании в отношении этих стран.

Источник: CoRSUM Advocacy campaign: Social Pharmacy

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ЕВРОПЕЙСКИЕ ЛЕКАРСТВА ДЛЯ МЛАДЕНЦЕВ СОДЕРЖАТ ПОТЕНЦИАЛЬНО ВРЕДНЫЕ ДОБАВКИ

Катрин Дойл

17 апреля 2015 г. (Рейтер) – По результатам нового исследования две трети новорожденных в Европе, подвергаются воздействию находящихся в лекарствах потенциально опасных веществ.

Исследование не рассматривало, был ли нанесен младенцам реальный вред одним лишь использованием эксципиентов, которые связаны с токсическими побочными эффектами у новорожденных. Исследование не изучало, оказали ли эксципиенты вредное воздействие на новорожденных. Ведущий автор исследования доктор Джорджи Неллис из больницы Тартуского университета (Эстония) отмечает, что большинство потенциально вредных ингредиентов лекарств необходимы для их стабильности и безопасности, например, для того, чтобы сделать лекарство растворимым, для предотвращения роста бактерий или продления срока годности лекарства.

Группой исследователей были обнаружены некоторые региональные различия между тем, каким образом младенцы подвергаются воздействию каждого из восьми исследуемых эксципиентов, что говорит о том, что доступны альтернативные варианты некоторых лекарств. Существует возможность использования лекарств без эксципиентов, но в некоторых случаях никто и не пытается удалить их.

Исследователи изучили данные назначения лекарств новорожденным в 89 отделениях интенсивной терапии для новорожденных в 21 Европейской стране в течение одного дня 2012 года. Они сконцентрировали свое внимание на потенциально вредных эксципиентах, способных вызывать побочные эффекты, начиная с почечной и печеночной дисфункции до угнетения нервной системы и диареи.

Этими добавками являлись: парабены, полисорбат 80, пропиленгликоль, бензоаты, сахаринат натрия, сорбитол, этанол и бензалкония хлорид.

Очень высокие дозы этих веществ могут вызывать серьезные, даже смертельные поражения, однако лекарства для новорожденных содержат очень низкие дозы.

Эксципиенты даются многим миллионам новорожденных с очень низким количеством четко определенных случаев нанесения вреда. Тем

не менее, все еще требуются дальнейшие исследования их долгосрочных эффектов.

Авторами было определено, что, в общей сложности, 726 новорожденным были выписаны 2199 рецептов на 562 препарата, содержащих 246 активных ингредиентов. Преждевременно родившиеся младенцы получали большее количество лекарств. Только 27% лекарств содержали один из эксципиентов, однако лекарства назначались часто, так что 456 из 726 новорожденных подвергались воздействию, по крайней мере, одного эксципиента.

Чаще всего младенцы подвергались воздействию парабенов (группа консервантов, которая присутствует также в косметических средствах), а менее 10% детей – сорбитола, этанола или бензалкония хлорида.

Автор исследования отмечает, что свободные от эксципиентов лекарства не всегда доступны, а отказ от использования лекарств может нанести больше вреда, чем принести пользы. Однако при возможности следует использовать лекарства без этих эксципиентов. Данные исследования показали, что использования достаточного количества эксципиентов возможно избежать, используя различные варианты одного и того же лекарства.

Похожая ситуация наблюдается, вероятно, и в Северной Америке.

Консультант-фармацевт по разработке педиатрических препаратов Дженни Уолш из Ноттингема (Объединенное Королевство), которая не участвовала в данном исследовании, пишет, что врачи должны быть осведомлены о наличии какого-либо из вышеперечисленных эксципиентов в препаратах, которые они назначают, для того, чтобы принимать обоснованные решения при назначении, а также в случае развития какого-либо побочного явления.

Неонатолог из больницы города Левен (Бельгия) Карел Аллегарт, который также не принимал участие в исследовании, заявляет, что в настоящее время, по крайней мере, в его больнице, эксципиенты также являются частью оценки различных препаратов при принятии решения о выборе лекарств.

Доктор Неллис отмечает, что родителям тревожиться не следует – нет доказательств того, что лекарства, которые дают их детям, вызывают какой-либо вред, а назначаются они только в тех случаях, когда выгоды явно превышают какой-либо возможный вред.

Источник: <http://bmj.co/1yy5Zkh>, BMJ 2015

<http://www.medscape.com/viewarticle/843297>

АЗИТРОМИЦИН

DRESS синдром

Канада. Министерство здравоохранения Канады объявило о том, что начата экспертиза безопасности азитромицина с целью оценки предполагаемой связи между патологическим состоянием, называемым DRESS, которое определяется как Реакция на лекарство/Сыпь с эозинофилией и системными симптомами, и антибиотиком **азитромицином** (Zithromax, Zmax и его генерики). Решение обусловлено представленным министерству сообщением о побочной реакции.

Азитромицин – антибиотик из группы макролидов, доступен в виде перорального раствора, таблеток и инъекционных лекарственных форм.

DRESS описывает группу редких, но серьезных и потенциально угрожающих жизни побочных эффектов на лекарства. Эти реакции обычно возникают после начала лечения в течение от двух недель до двух месяцев. У пациентов могут развиваться такие симптомы, как лихорадка, тяжелые кожные сыпи с отеком лица или шелушением или отслаиванием кожи на больших поверхностях тела. Могут возникать также патологические изменения клеток крови или функции таких органов, как печень и почки. Причина, по которой развивается DRESS при использовании некоторых лекарств, неизвестна.

На настоящий момент доступные данные предполагают, что DRESS может возникнуть при использовании азитромицина. Более того, DRESS является известным риском для антибиотика из той же фармакологической группы – кларитромицина. Другие серьезные, редкие кожные реакции – токсический эпидермальный некролиз и синдром Стивенса-Джонсона, описаны в инструкции азитромицина. Наличие у этих трех патологических состояний общих признаков может затруднить раннюю диагностику.

Инструкция азитромицина была пересмотрена, и в нее был включен вероятный риск развития DRESS.

Для специалистов здравоохранения и пациентов важно быть осведомленными о вероятности развития этих редких серьезных побочных реакций, и должны быть приняты меры для раннего обнаружения DRESS в связи с тем фактом, что лечение токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса-Джонсона различается от лечения DRESS.

Источник: Advisories, Warnings and Recalls, Health Canada, 21 October 2014. (www.hc-sc.gc.ca)

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.6, 2014, 4

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ И ИМ ПОДОБНЫЕ ЛЕКАРСТВА: ПНЕВМОНИЯ

Бензодиазепины и им подобные лекарства используются преимущественно при расстройствах сна и тревожности, а также в качестве противосудорожных средств. Профиль их побочных эффектов состоит, в основном, из седативных эффектов, когнитивных нарушений, развития зависимости, угнетения дыхания, мышечной слабости, атаксии, а также нарушений глотания.

Связь между бензодиазепинами и пневмонией в одном крупном исследовании. Исследование случай-контроль, опубликованное в 2013 году, показало увеличение случаев пневмонии среди пациентов, получавших бензодиазепины. Была изучена возможная взаимосвязь между частотой случаев внебольничной пневмонии и использованием бензодиазепинов и им подобных лекарств на основании базы данных первичной медицинской помощи Британии. В исследование было вовлечено 4964 пациента из разных возрастных групп (возраст не уточняется) с диагнозом внебольничная пневмония за период с 2001 по 2002 гг. Проведено сравнение с 29 697 контрольными случаями без внебольничной пневмонии, а также согласование по возрасту, полу и месту жительства.

Были проведены корректировки и по другим факторам риска пневмонии: курение, потребление алкоголя, психиатрический анамнез (депрессия или психоз) и другие имеющие значение данные анамнеза (инфаркт миокарда, предшествующие заболевания легких, предшествующие случаи пневмонии и т.д.).

Использование бензодиазепинов или зопиклона в течение 30 дней до диагностирования пневмонии чаще отмечалось у пациентов с внебольничной пневмонией по сравнению с контрольной группой, с соотношением шансов 1.5 (95% доверительный интервал [95% ДИ]: 1.4-1.7). Соотношение шансов было схожим для всех исследованных лекарств: 1.4 (95% ДИ: 1.3-1.6) – у темазепама, 1.5 (95% ДИ: 1.3-1.7) – у диазепама и 2.0 (95% ДИ: 1.5-2.6) – у зопиклона. Золпидем в этом исследовании не был рассмотрен.

Повышенная смертность от внебольничной пневмонии. В когорте из 4964 пациентов с внебольничной пневмонией использование бензодиазепинов было связано со статистически значимым увеличением смертности в течение 30 дней после эпизода пневмонии (соотношение шансов: 1.2; 95% ДИ: 1.1-1.4), а также – в течение 3 лет после легочной инфекции (соотношение шансов: 1.3; 95% ДИ: 1.2-1.5). То есть, использование бензодиазепинов было связано со статистически значимым повышением

долгосрочной смертности (средний период наблюдения 2.8 лет) после пневмонии, с соотношением шансов около 1.2 и 1.3 соответственно.

В других исследованиях с более низким уровнем доказательности связь отсутствует. Результаты четырех других исследований (одного когортного и трех исследований случай-контроль) не показали повышение риска пневмонии, связанной с использованием бензодиазепинов. Однако статистическая мощность этих исследований была ниже, чем у крупного британского исследования. Уровень доказательности ослаблен также факторами смешивания, такими как неточная оценка данных по использованию бензодиазепинов, основанных только на результатах опроса.

Случайная аспирация, подавление кашля. Подобно другим седативным лекарствам, бензодиазепины и им подобные лекарства могут вызывать нарушения двигательной функции пищевода (за счет миорелаксации) и нарушения глотания, приводящие к избыточному скоплению слюны в полости рта (сиалорея). Эти эффекты иногда приводят к аспирации, вследствие чего могут развиваться аспирационная пневмония и расстройство дыхания. Тем более, что бензодиазепины сами вызывают угнетение дыхания.

Однако британское исследование не уточняет, наблюдались ли случаи пневмонии, обусловленные аспирацией.

В одном из исследований без выявленного повышения риска вероятность аспирации являлась критерием исключения.

Кроме того, результаты некоторых исследований на животных позволяют предположить, что бензодиазепины нарушают функцию лейкоцитов.

На практике: не выписывайте слишком много бензодиазепинов и подобных им лекарств. Несмотря на множество ограничений британского исследования случай-контроль, его данные и фармакологические свойства бензодиазепинов и подобных им лекарств согласуются с повышенным риском развития пневмонии и обусловленной ею смертности. Это является еще одной причиной избегать чрезмерного выписывания этих лекарств, тщательно взвешивать соотношение польза/вред перед началом лечения и регулярно его пересматривать.

Translated from Rev Prescrire September 2014; 34 (371):666-667

Prescrire International December 2014/Volume 23, N 155:294-295

**ТЕМОЗОЛОМИД: смертельная
печеночная недостаточность**

Контролировать функциональные пробы печени

Темозоломид является активным метаболитом цитотоксического алкилирующего препарата **дакарбазина**. Он вводится перорально или внутривенно для лечения опухолей мозга или меланомы. Известные побочные эффекты темозоломида включают поражение клеток печени и холестаза.

В январе 2014 года Британское регуляторное агентство по лекарствам (MHRA) объявило о том, что получены сообщения о случаях тяжелого поражения печени у пациентов, получавших темозоломид. Европейский анализ идентифицировал и проанализировал 38 случаев печеночной недостаточности. Нарушения печени развивались иногда от нескольких недель до нескольких месяцев после начала лечения темозоломидом, а иногда даже после введения последней дозы. Тридцать пациентов умерли.

У пациентов следует проводить анализ печеночных проб до и во время терапии темозоломидом. При отклонениях анализов от нормы следует провести переоценку соотношения вред-польза при продолжении лечения.

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

Prescrire International September 2014/Volume 23, N 152:214

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

В ОТРЕЗАННЫХ ОТ МИРА ПЛЕМЕНАХ АМАЗОНКИ НАЙДЕНА УСТОЙЧИВОСТЬ К АНТИБИОТИКАМ

Индейцы яномамо – охотники-собиратели в джунглях Амазонки. Одно из поселений яномамо на территории Венесуэлы было обнаружено около семи лет назад. Эти люди никогда не соприкасались с западной медициной или диетами.

Участники медицинской экспедиции в 2009 году по запросу ученых собрали фекалии и анализы из полости рта и с кожи у 34 яномамо из 54. Исследуемые индейцы, несмотря на большое количество обнаруженных у них возбудителей инфекций, были здоровы и не страдали от аутоиммунных расстройств, диабета, гипертонии и сердечных заболеваний. Оказалось, что состав микроорганизмов у них значительно разнообразнее, чем у всех остальных популяций. Например, имеющиеся у них *Prevotella*, *Helicobacter*, *Oxalobacter* и *Spirochaeta* отсутствуют у людей из промышленно развитых стран или их количество значительно снижено.

Кроме того, ученые обнаружили, что кишечные бактерии содержат почти 60 уникальных генов, которые обеспечивают им защиту от антибиотиков.

Исследователи считают, что дальнейшее исследование бактерий у яномамо может помочь в изучении иммунной системы и устойчивости к антибиотикам. Кроме того, это может помочь в разработке лекарств от аутоиммунных заболеваний. Как говорит микробиолог Джастин Зонненбург (Justin Sonnenburg) из Стэнфордского университета (Stanford University), возможно, что именно утрата многих бактерий является причиной большинства болезней нашей цивилизации.

Источник: <http://news.sciencemag.org/biology/2015/04/resistance-antibiotics-found-isolated-amazonian-tribe>

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2015/04/20/439yanomamo/>

FDA ОДОБРИЛА ПЕРВУЮ В СВОЕМ РОДЕ ИМПЛАНТИРУЕМУЮ ЛИНЗУ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЗРЕНИЯ У ОПРЕДЕЛЕННОЙ ЧАСТИ ПАЦИЕНТОВ

Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США зарегистрировало инновационную интракорнеальную линзу KAMRA inlay для коррекции зрения при пресбиопии – аномалии рефракции глаза, при которой человек не может рассмотреть мелкий шрифт или маленькие предметы на близком расстоянии.

Как отмечается в пресс-релизе агентства от 17 апреля 2015 года, KAMRA inlay стал первым имплантатом, позволяющим корректировать зрение у пациентов, которым не требуется операция по удалению катаракты.

KAMRA inlay, разработанная калифорнийской компанией AcuFocus, представляет собой небольшую линзу с отверстием в центре. После имплантации линза работает как диафрагма камеры, задерживая периферические лучи. KAMRA inlay имплантируется только в один глаз.

Устройство работает посредством блокирования несфокусированных световых лучей, проникающих в глаз, для улучшения ближнего зрения. Оно блокирует периферические световые лучи, при этом позволяя центральным световым лучам проходить через маленькое отверстие в центре устройства, делая менее расплывчатыми близко расположенные объекты и мелкий шрифт.

Для имплантирования KAMRA inlay в роговице пациента с помощью лазера создают карман, в который и встраивается это устройство. Это позволяет улучшить ближнее зрение глаза с имплантом, не поражая при этом дистанционное зрение совместно работающих обоих глаз.

Для оценки безопасности и эффективности KAMRA inlay FDA проанализировало результаты трех клинических испытаний. Результаты основного исследования показали, что у 83,5% пациентов из 478 участников в течение 12 месяцев острота зрения улучшилась до 20/40 и даже выше. Этот уровень остроты зрения необходим для возможности читать большинство текстов в журналах и газетах.

Использование устройства не показано в следующих случаях: операция по удалению катаракты в анамнезе, тяжелый синдром сухого глаза, активная инфекцией или воспаление глаз, патология роговицы, вызванная истончением или неправильной формой поверхности глаз, толщина роговицы, недостаточная для того, чтобы выдержать процедуру, недавняя или рецидивирующей герпетической инфекция глаз или ее последствия, неконтролируемая глаукома, неконтролируемый диабет, активная стадия

аутоиммунных заболеваний или заболеваний соединительной ткани.

Инструкция предостерегает, что безопасность и эффективность устройства у пациентов, прошедших лазерные или другие процедуры по коррекции зрения, неизвестны.

KAMRA inlay может вызвать или ухудшить течение синдрома сухого глаза и различных проблем со зрением, таких как появление бликов и глаукоматозного ореола, нарушение сумеречного зрения и расплывчатое зрение. Он может вызвать также осложнения со стороны роговицы, такие как отек, помутнение, истончение и возможная перфорация. У пациентов с послеоперационными проблемами со зрением удаление устройства может в некоторых случаях улучшить зрение. В остальных случаях нарушения зрения могут стать постоянными. Существует также возможный риск изменения фокусирующей способности глаза, что приведет к расплывчатому зрению и потребности коррекции зрения очками.

[http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/
ucm443471.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm443471.htm)

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВАКЦИНЫ ВПЧ К КОНЦУ 2014 ГОДА

Инфекция генитального вируса папилломы человека (ВПЧ) часто встречается среди сексуально активных взрослых. Идентифицировано более 150 генотипов вируса папилломы человека, из которых около 40 генотипов поражают генитальный тракт, а 15 генотипов рассматриваются, как имеющие высокий потенциал онкогенности.

Инфекция ВПЧ не всегда вызывает рак

До внедрения вакцинации к концу 2000 года во Франции генотип 16 ВПЧ был идентифицирован у около трех четвертей пациенток с раком шейки матки. Вторым по частоте был генотип ВПЧ-18 (19%), третьим – ВПЧ-31 (7%). В 22% случаев обнаруживалось инфицирование многими генотипами.

Инфекция ВПЧ обычно преходящая, и менее 0.3% случаев приводят к раку. Другие факторы, способствующие развитию рака шейки матки, включают иммунодепрессию, которая благоприятствует персистенции ВПЧ и развитию предраковых поражений шейки матки.

Около 20 лет между инфекцией ВПЧ и диагнозом инвазивного рака. Инфекция ВПЧ особенно часто встречается в возрасте от 15 до 29 лет, тогда как пик частоты выраженной дисплазии шейки матки приходится на 10 лет позже – между 25 и 39 годами. Во Франции в 2008 г. более 64% женщин, у которых была диагностирована инвазивная карцинома, были старше 39 лет, соответственно между первичной инфекцией и диагнозом рака интервал около 20 лет.

Испытания с периодом около 8 лет. В середине 2013 г. в два испытания вакцины против подтипов 6, 11 16 18 ВПЧ было вовлечено в общей сложности около 18 000 женщин в возрасте от 16 до 23 лет, которые еще не были сексуально активны. После 2-летнего периода наблюдения выраженная дисплазия, обусловленная генотипами вакцины, практически исчезла. И, напротив, наблюдалось лишь 40%-ное снижение выраженной дисплазии, обусловленной всеми генотипами через 4 года. Эти результаты были подтверждены данными обследований 9296 женщин, проведенных в течение последующих 3.5 лет. Клиническая оценка вакцины подтипов 16,18 выявила схожие результаты с данными, полученными для вакцины 6,11,16,18.

Какова эффективность этих вакцин в общей популяции стран, в

которых рекомендовано их широкое использование, и соотносятся ли эти данные с результатами клинических испытаний по данным вплоть до конца 2014 года?

Эпидемиологические испытания: низкая частота выраженной дисплазии

Несколько эпидемиологических исследований изучили влияние программ по иммунизации ВПЧ на частоту выраженной дисплазии и аденокарциномы *in situ*.

Сравнение между участниками испытания и не включенными в испытание лицами: статистически значимая разница отсутствует.

Финское испытание сравнило частоту выраженной дисплазии и инвазивного рака шейки матки в трех когортах. Две когорты состояли из женщин, которые участвовали в Финской подгруппе испытания Future II (866 вакцинированных и 861 в группе плацебо). Половина женщин из группы плацебо были вакцинированы в конце испытания. Третья группа создавалась случайной выборкой молодых женщин, которые подходили для включения в испытание, но не участвовали в нем,

15 744 из которых согласились быть включенными. Каждая когорта наблюдалась на протяжении 4 лет, начиная с 18-20 летнего возраста.

Ни у одной из женщин в группе вакцинированных не развились выраженные патологические изменения. В других группах частота выраженной дисплазии составляла около 3.5 на 1000 (значительная разница отсутствует).

Эпидемиологические исследования: меньше поражений шейки матки через 4 года. Ретроспективное Австралийское когортное исследование, включившее в 2007 году около 39 000 девочек в возрасте от 12 до 17 лет, основывалось на регистре цитологии шейки матки штата Виктория и на регистре Национальной программы вакцинации против ВПЧ. Частота развития выраженных патологических изменений шейки матки (CIN3, карцинома *in situ*) была сопоставлена с вакцинированностью ВПЧ 6,11,16,18. Средний возраст исследуемых на конец периода наблюдения составлял 20 лет.

После различных согласований по возрасту, социально-экономическому положению и т.д., частота умеренной или тяжелой дисплазии (CIN2, CIN3) была значительно ниже среди вакцинированных девочек – установленный относительный риск 0.72 (95% ДИ: 0.58-0.91).

В два других эпидемиологических исследования были включены только очень юные девочки. В Дании около 250 000 девочек, вакцинированных

в возрасте 12 лет, сравнили с 150 000 невакцинированными девочками. Период наблюдения после вакцинации длился от 1 до 6 лет, в большинстве случаев максимально до 18-ти летнего возраста. Больше число выраженных дисплазий (CIN2/3) развилось у невакцинированных девочек (4 на 10 000 против 2 на 10 000), однако разница была статистически незначимой.

В Австралийском исследовании случай-контроль, изучавшем воздействие вакцинации ВПЧ 6,11,16,18, полученные после 4-летнего наблюдения, результаты были схожи с результатами Датского исследования в плане развития выраженной дисплазии шейки матки.

Не замещается другими генотипами ВПЧ?

Возможное замещение генотипов вакцин (ВПЧ-16 и ВПЧ-18) другими высоко онкогенными генотипами было исследовано в США на большой группе представителей общей популяции в рамках программы NHANES (National Health and Nutrition Examination Surveys). Авторы сравнили период с 2003 по 2006 гг. (до введения вакцинации) с периодом 2007-2010 гг. (после введения вакцинации). Относительное снижение инфицирования ВПЧ, связанное с вакцинацией, наблюдалось только в возрастной группе от 14 до 19 лет. В этой возрастной группе относительное снижение инфицирования ВПЧ между двумя исследованными периодами времени составляло 50% для генотипов 16 и 18 (95% ДИ: от 26% до 66%) и 20% для всех генотипов (95% ДИ: от 5% до 34%). Не наблюдалось увеличения инфицированности высоко онкогенными генотипами ВПЧ даже среди сексуально активных вакцинированных лиц.

В Австралийском исследовании, сравнивающем образцы, взятые у женщин в возрасте от 18 до 24 лет, включенных в компьютерную сеть в период между 2005-2007гг. и 2010-2011 гг. после внедрения вакцинации против генотипов 16,18 ВПЧ. В общей сложности распространенность инфекции высоко онкогенных генотипов ВПЧ уменьшилась вдвое.

Несовершенство методологии Британского исследования, являющегося частью скринингового исследования хламидии (*Chlamidia screening study*), затрудняет интерпретацию его результатов.

Подводя итог вышесказанному: неопределенности остаются

К концу 2014 года период наблюдения после внедрения вакцинации у девочек-подростков и молодых женщин слишком короткий для того, чтобы определить влияние вакцинации на рак шейки матки. Большинство вакцинированных не достигли еще того возраста, в котором наблюдается

пик частоты развития выраженной дисплазии. Необходимо еще несколько лет для того, чтобы получить окончательные результаты.

По той же причине данные о влиянии вакцинации на выраженную дисплазию все еще ограничены. Небольшое количество эпидемиологических исследований не ставят под вопрос результаты клинических испытаний, которые показывают снижение частоты выраженной дисплазии шейки матки на 40% в период после вакцинации.

Вакцины ВПЧ не защищают от генотипов, не включенных в состав вакцины. Большинство убедительных исследований показывают отсутствие замещения ВПЧ-16 ВПЧ-18 другими высоко онкогенными генотипами, но период наблюдения длился всего несколько лет.

К концу 2014 года имеется мало новых данных об эффективности вакцины в предотвращении выраженной дисплазии у молодых женщин, которые пока еще сексуально не активны. В лучшем случае данные склонны предполагать наличие частичной эффективности против дисплазии, обусловленной генотипами вакцины.

Отсутствуют какие-либо специфические сигналы о безопасности по сравнению с другими вакцинами.

В 2015 году, несмотря на ограниченные данные по оценке эффективности, скрининг продолжает оставаться краеугольным камнем профилактики рака шейки матки.

Excerpts from Rev Prescrire January 2015: 35 (375):19-29

Prescrire International May 2015/Volume 24, N 160:126-127

ВЫПИСЫВАНИЕ АНТИБИОТИКОВ ПРИ БРОНХИТЕ ВСТРЕЧАЕТСЯ ЧАСТО, НЕСМОТЯ НА РЕКОМЕНДАЦИИ

Марсия Фреллик

Согласно данным опубликованного в 21 номере JAMA за май 2015 года исследования, врачи назначают антибиотики в 60%-80% случаев острого бронхита, несмотря на руководства и образовательные мероприятия, утверждающие, что **при остром бронхите антибиотики не показаны**.

Как отмечают авторы, более 40 лет клинические испытания показывают, что антибиотики неэффективны для лечения острого бронхита – заболевания дыхательных путей, для которого характерна длительность течения менее 3 недель. Центры по контролю и профилактике заболеваний США отмечают, что острый бронхит почти всегда вызывается вирусами, поэтому антибиотики не помогают. Прием антибиотиков без надобности

может даже нанести вред и вызвать диарею, сыпь и диспептические расстройства.

Доктора медицины Майкл Барнетт и Джеффри Линдер из Женской больницы Бригхэма (Бостон, Массачусетс) изучили первые визиты к врачам первичного звена здравоохранения, а также обращения в терапевтические клиники и отделения неотложной помощи взрослых пациентов в возрасте от 18 до 64 лет с диагнозом острый бронхит за период между 1996 и 2010 гг. В исследование не были включены пациенты с хроническими заболеваниями легких, иммунодефицитом, раком или сопутствующими инфекционными заболеваниями.

В общей сложности, изучено 3153 визита, что соответствовало критериям исследования. Исследователями было установлено, что общее количество назначения антибиотиков составляло 71% (95% доверительный интервал [ДИ], 66% – 76%) и увеличивалось с течением времени (установленное соотношение шансов за 10-летний период 1.75; 95% ДИ, 1.06 – 2.90; $p = 0.03$).

Назначение одного антибиотика – макролида, возросло с 25% в период с 1996 г. по 1998 г. до 41% в период с 2008 г. до 2010 г. ($p = 0.01$). Другие антибиотики назначались в 35% визитов (95% ДИ, 30%-39%).

В течение 15 лет Центры по контролю и профилактике заболеваний рекомендуют прекратить назначение антибиотиков при остром бронхите. Авторы исследования указывают на то, что с 2005 г. процент назначений должен быть равен нулю.

Доктор Барнетт и Линдер учли ограничения этого исследования, такие как небольшой объем выборки по некоторым показателям и тот факт, что исследование не охватило медицинскую помощь вне визитов в клинику.

Однако они отмечают, что использование антибиотиков легко измерить и проконтролировать. Избегание чрезмерного использования антибиотиков при остром бронхите должно быть краеугольным камнем качества здравоохранения. Для уменьшения случаев злоупотребления антибиотиками необходимо сотрудничество врачей, системы здравоохранения и пациентов.

<http://www.medscape.com/viewarticle/825471>

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЕ КУСКОВАНИЕ: низкий риск рака матки, который увеличивается с возрастом

Вероника Хакетал, доктор медицины

20 февраля 2015 года. Согласно результатам исследования, опубликованного он-лайн 19 февраля 2015 года в JAMA Oncology, рак и предрак матки у женщин, которым проводится миомэктомия с лапароскопическим кускованием или без него, встречается редко. Однако частота увеличивается с возрастом.

Авторы исследования доктор медицины Джэйсон Райт и его коллеги из подразделения гинекологической онкологии отделения акушерства и гинекологии Колумбийского университета (Нью-Йорк), на основе полученных данных предполагают, что диагноз рак матки будет поставлен у одной из 1073 женщин, которым проводится миомэктомия посредством лапароскопического кускования, и какой-либо другой диагноз – одной из 230. Анализ показал, что возраст является одним из важнейших факторов риска обнаружения патологических изменений. Роль миомэктомии у женщин, находящихся в периоде перименопаузы и постменопаузы, продолжает оставаться противоречивой. Данные исследования свидетельствуют, что у пожилых женщин следует подходить с осторожностью к применению лапароскопического кускования матки.

Лапароскопическое кускование – это дробление тканей для облегчения удаления во время наименее инвазивной хирургической операции. Хирурги используют эту технику при лапароскопической миомэктомии и гистерэктомии при доброкачественных фиброидах. Однако эта техника находится под тщательным наблюдением из-за вероятности дробления недиагностированной злокачественной опухоли с последующим распространением и прогрессированием заболевания. Разногласия начались после того, как у пациентки, которой было проведено кускование матки по поводу доброкачественной лейомиомы, впоследствии была диагностирована лейомиосаркома, а операция привела к распространению рака.

В апреле 2014 года Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США распространило предостережение относительно этой процедуры (см. Информационный бюллетень «Лекарства и медицина» № 2 за 2014 г.). В ответ на это несколько профессиональных ассоциаций гинекологов опубликовали заявления и новые руководства, указывая на то, что кускование все еще имеет свое место в гинекологической хирургии, предостерегая, однако, об использовании этой процедуры у пожилых женщин.

Однако недавний отчет в Wall Street Journal сделал предположение, что один из авторов обзора, участвующий в составлении заявления Аме-

риканской ассоциации гинекологов-лапароскопистов (AAGL), который широко поддерживал продолжение использования кускования, получил гонорар за консультационные услуги от производителей аппарата для кускования.

Критическим фактором является возраст

Авторы предыдущего исследования разъясняют, что пожилой возраст – существенный фактор риска рака матки, и напротив, миомэктомия при фиброидах проводится, в основном, у более молодых женщин, у которых предполагается низкий риск рака матки. Доктор Райт и коллеги использовали общенациональную базу данных для идентификации женщин, которым была проведена миомэктомия в 496 больницах в период между январем 2006 г. и декабрем 2012 г. Затем они изучили использование лапароскопического кускования во время миомэктомии и установленное число случаев рака матки, новообразований матки неустановленной значимости и гиперплазии эндометрия.

Из 41 777 женщин, которым была проведена миомэктомия, у 7.7% (n=3220) использовалось лапароскопическое кускование. У 76 женщин был обнаружен рак матки. У одной из 528 женщин (n=73), которым была проведена миомэктомия без кускования, был рак матки (0.19%; 95% доверительный интервал [ДИ], 0.15% – 0.23%). У одной из 1073 женщин (n=3), которым была проведена миомэктомия с кускованием, был рак матки (0.09%; 95% ДИ, 0.02% – 0.27%).

Распространенность патологических изменений обычно увеличивается с возрастом. Среди пациенток, подвергнутых операции миомэктомии без кускования, рак матки был обнаружен у 0.05% (95% ДИ, 0.02% – 0.07%) женщин младше 40 лет, у 0.62% (95% ДИ, 0.30% – 0.94%) женщин в возрасте 50-59 лет, и у 3.40% (95% ДИ, 2.22% – 4.58%) – в возрасте 60 лет и старше. Аналогичным образом, среди подвергнутых миомэктомии с кускованием, распространенность рака составляла 0% (95% CI, 0% – 0.19%) среди женщин младше 40 лет, 0.97% (95% ДИ, 0.12% – 3.45%) среди женщин в возрасте 50-59 лет и 0% (95% ДИ, 0% – 7.25%) среди женщин в возрасте 60 лет и старше.

Доктор Райт и его коллеги заключают, что увеличение тщательности изучения электрического кускования привело к ряду предложений по повышению безопасности, в том числе более строгой предоперационной оценке и разработке подробных руководств. Учитывая наличие разногласий по методу и низкую распространенность патологических отклонений, большую практическую пользу принесет создание национальных регистров пациентов, проходящих эту процедуру.

В сопровождающем комментарии доктор медицины Сеана Нежат из Центра минимально инвазивной хирургии и репродуктивной медицины Атланты (штат Джорджия), являющаяся ранее президентом AAGL, указывает на то, что административные данные могут быть неполными и не всегда достоверными. При отсутствии клинических регистров она призывает улучшить методологию обследования, что может быть использовано для улучшения качества исхода хирургического вмешательства. Из-за недостатка информации относительно риска скрытой злокачественной опухоли матки у женщин репродуктивного возраста и возможной диссеминации опухоли во время миомэктомии с или без кускования тканей, размер вреда неизвестен. Следовательно, не только применение кускования, но и распространенность злокачественных и предраковых поражений матки у более молодых пациенток требует изучения. Миомэктомия продолжает оставаться первым выбором хирургического вмешательства у женщин репродуктивного возраста с симптоматическими фиброидами матки. Пациентки предпочитают наименее инвазивную хирургию, так как при операции, проведенной соответствующим образом, польза превышает риски. Предостережение FDA относительно лапароскопического кускования матки не должно вызвать отмену лапароскопии или увеличение числа гистерэктомий при фиброидах матки.

Источник: JAMA Oncol. Published online February 19, 2015.

http://www.medscape.com/viewarticle/840069?nlid=76884_2982&src=wn_l_edit_dail&uac=130225SY

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**ДИСФУНКЦИЯ СФИНКТЕРНОГО АППАРАТА
ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ ПОСЛЕ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ:
современные аспекты лечения****М.В. Костюченко**

В статье рассматривается проблема послеоперационных дисфункций сфинктерного аппарата желчных протоков. Описаны современные подходы к диагностике и дифференцированная хирургическая тактика в зависимости от типов нарушений в работе сфинктера с учетом специализированных минимально инвазивных методов хирургической и медикаментозной коррекции.

Ключевые слова: сфинктерный аппарат, сфинктер Одди, холецистэктомия, постхолецистэктомический синдром, функциональные расстройства, Спарекс.

Холецистэктомия, как открытая (традиционный доступ), так и выполняемая с помощью миниинвазивных технологий (лапароскопия, минидоступ), приводит к патофизиологическим и патохимическим нарушениям, проявляющимся функциональными и/или органическими изменениями. Последствия удаления желчного пузыря называют постхолецистэктомическим синдромом. Этот термин включен в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра под кодом К 91.5 [1]. Однако, по мнению большинства исследователей, он не отражает сути патологического процесса, происходящего в организме пациента после холецистэктомии, поскольку является собирательным понятием [2]. Благодаря новым методам исследования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) удалось выявить патофизиологические сдвиги в гепатопанкреатодуоденальной системе после операции и дифференцировать органические и функциональные изменения: холедохолитиаз, стеноз большого дуоденального сосочка (БДС) и двигательные расстройства желчных протоков. На долю функциональных расстройств приходится 5-13% всех постхолецистэктомических изменений. Функциональным расстройствам принадлежит лидирующая позиция среди причин послеоперационного желчеистечения – 41% и значительный процент слабого или отсутствующего лечебного эффекта от эндоскопической папиллосфинктеротомии (ЭПСТ) [3,4, 5, 6].

Согласно Римским критериям III (2006) для описания функциональных расстройств билиарного тракта был введен термин «дисфункция сфинктера Одди». Он объединяет гетерогенную группу

дисфункциональных расстройств сфинктера с общими клиническими проявлениями и закономерностями течения болезни [3, 7]. Прогрессированию дисфункции желчных протоков также способствуют психоэмоциональные расстройства, нарушения нейро-гуморальной регуляции моторной функции билиарной системы, изменения висцеро-висцеральных связей с повышением порога болевой чувствительности (гиперсенситивные состояния), нарушение тонуса двенадцатиперстной кишки, снижение рН химуса, дуоденит, язвенная болезнь желудка, панкреатит, раздражение БДС, внутрипротоковая и внутривороточная гипертензия, обусловленная спазмом гладкой мускулатуры стенок ЖКТ, синдром раздраженного кишечника, энтерит [4].

Нарушения в гепатопанкреатодуоденальной зоне многообразны. Чтобы выбрать адекватную тактику лечения, необходимо диагностировать функциональную природу расстройств. Оперативные методы, как в случае с органическими нарушениями (например, рубцовыми стриктурами БДС), наименее эффективны [3]. Кроме того, важно определить тип нарушений – билиарный или панкреатический – и выявить возможные сопутствующие заболевания. Расстройства нервной и гуморальной регуляции мышечных образований у большинства пациентов с дисфункцией желчных путей проявляются сочетанным нарушением функции других отделов ЖКТ. Обычно это язвенная болезнь, рефлюкс-эзофагит, рефлюкс-гастрит, дуоденогастральный рефлюкс, синдром раздраженной кишки. Наиболее эффективными методами дифференциальной диагностики дисфункции сфинктерного аппарата желчных путей признаны биохимические тесты, ультразвуковые методы, эзофагогастродуоденоскопия с эндосонографией, ЭПСТ и холангиография. Эти методы позволяют четко дифференцировать собственно функциональные расстройства и органические изменения, такие как папиллит, парапапиллярный дивертикул, стеноз БДС, аденома либо рак БДС и/или протоков, санторинецеле, острый или хронический панкреатит, сдавление холедоха головкой поджелудочной железы, ущемленный камень или холедохолитиаз, холангит и др. Для оценки функционального состояния сфинктера Одди применяют ультразвуковое исследование с пищевой нагрузкой (функциональное УЗИ) по методике А.В. Калинина [9].

Кроме того, одним из методов оценки функции билиарного тракта является динамическая гепатобилиосцинтиграфия. Наиболее чувствительным методом исследования функционального состояния желчных путей считается эндоскопическая манометрия, позволяющая регистрировать давление в двенадцатиперстной кишке и ОЖП, базальное давление, амплитуду и частоту фазовых сокращений сфинк-

тера Одди, процент антеградных, одновременных, ретроградных сокращений сфинктера. Для дифференциальной диагностики папиллоспазма и папиллостеноза используют фармакологическую пробу с нитроглицерином

Увеличение частоты сокращений, появление одновременных и ретроградных сокращений, повышение тонуса сфинктера Одди, наблюдаемые при папиллоспазме, тахиоддии, гипермоторной дискинезии, затрудняют отток желчи в двенадцатиперстную кишку. Это сопровождается болевым синдромом.

С учетом патогенетических аспектов формирования данной группы моторных дисфункций наиболее оптимально медикаментозное лечение спазмолитическими препаратами, например, мебеверина гидрохлорида (табл.1, 2, рис.).

Таблица 1.

Основные спазмолитические препараты, используемые в клинической практике*

Спазмолитики	Точка приложения
Нейротропные (холинолитики)	
• <i>с воздействием на центральную нервную систему</i>	
Атропин	Неселективный холинолитик (M2- + M3-рецепторы)
• <i>без воздействия на центральную нервную систему</i>	
Гиосцина бутилбромид	Преимущественно M3-холинолитик направленного действия, дополнительно M2- и H-холинолитик
Миотропные	
• <i>неселективные</i>	
Дротаверин	Ингибитор фосфодиэстеразы-4
Папаверин	Ингибитор фосфодиэстеразы-4
• <i>селективные</i>	
Мебеверина гидрохлорид	Селективный блокатор натриевых каналов гладкой мускулатуры ЖКТ
Отилония бромид	Селективный блокатор кальциевых каналов
Пинаверина бромид	Селективный блокатор кальциевых каналов гладкой мускулатуры кишечника

Таблица 2.

Отличие мебеверина от других спазмолитических средств (по данным исследования, проведенного на базе ГУНЦ биомедицинских технологий РАМН)

Критерий	М-холинолитики	Дротаверин, папаверин	Мебеверин
Селективность в отношении ЖКТ	Неселективные	Неселективные	Миотропный спазмолитик селективного действия. Действует только на гладкомышечные клетки ЖКТ и желчевыводящих путей
Механизм действия	Блокируют как центральные, так и периферические М-холинорецепторы	Ингибируют фосфодиэстеразу	Блокатор Ca^{2+} -каналов. Обладает двумя эффектами: 1) блокирует клеточные мембраны, поступление в клетку ионов натрия, а следовательно, и кальция становится невозможным. При этом значительно уменьшается сила мышечного сокращения; 2) блокирует восполнение депо кальция из внеклеточного пространства, ограничивая тем самым выход кальция из клетки и предотвращая развитие гипотонии
Фармакокинетика	Всасываются из ЖКТ, широко распределяются в организме, проникают через гематоэнцефалический барьер	Всасываются из ЖКТ, широко распределяются в организме	Нет системного действия, метаболизируется до неактивных метаболитов в стенке тонкой кишки и печени, действует только на ЖКТ

<p>Фармакологические эффекты</p>	<p>Понижают тонус гладкой мускулатуры внутренних органов (ЖКТ, желчевыводящих путей, бронхов, сосудов), снижают секрецию HCl в желудке и экскреторных железах (слюнных, слизистых, потовых), увеличивают частоту сердечных сокращений, вызывают мидриаз, паралич аккомодации и повышение внутриглазного давления</p>	<p>Понижают тонус гладких мышц и уменьшают двигательную активность гладкомышечных клеток внутренних органов, расширяют кровеносные сосуды, способствуют увеличению кровотока, в том числе церебрального</p>	<p>Оказывает прямое расслабляющее действие на гладкую мускулатуру ЖКТ, не влияет на нормальную перистальтику кишечника</p>
<p>Тропность в отношении сфинктера Одди</p>	<p>Не избирательны в отношении сфинктера Одди</p>	<p>Не избирательны в отношении сфинктера Одди</p>	<p>Обладает избирательным действием в отношении сфинктера Одди, в 20-40 раз эффективнее папаверина по способности релаксировать сфинктер Одди</p>
<p>Схема приема</p>	<p>По требованию (до недели)</p>	<p>По требованию</p>	<p>Курсовая терапия (месяц и более)</p>
<p>Побочные эффекты</p>	<p>Сухость во рту, снижение остроты зрения, повышение внутриглазного давления, тахикардия, задержка мочеиспускания, атонический запор, нередко - застой желчи, иногда психическое возбуждение, галлюцинации, эйфория, головокружение</p>	<p>Аллергические реакции; атриовентрикулярная блокада, желудочковая экстрасистолия, снижение артериального давления, тошнота, запор, сонливость, повышение активности печеночных трансаминаз, эозинофилия. Редко - головная боль, головокружение, бессонница, учащенное сердцебиение, очень редко - гипотония</p>	<p>В отдельных случаях - аллергические реакции</p>

Противопоказания	Глаукома, аденома предстательной железы, атония мочевого пузыря, запор, гипокинетическая дискинезия желчных путей, рефлюкс-эзофагит, ахалазия пищевода	Атриовентрикулярная блокада, глаукома, выраженные печеночная, почечная и сердечная недостаточность, пожилой возраст (риск развития гипертермии), кардиогенный шок, артериальная гипотония. С осторожностью - пациентам с выраженным атеросклерозом коронарных артерий, аденомой предстательной железы	Гиперчувствительность к компонентам препарата
------------------	--	--	---

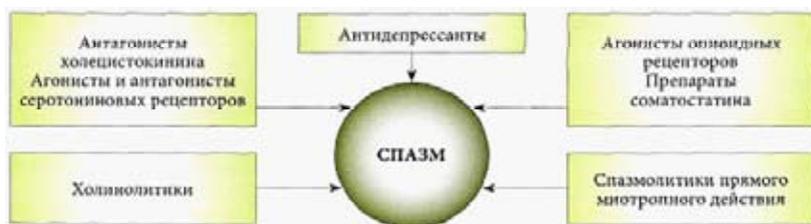


Рис. Способы коррекции гладкомышечного спазма ЖКТ и боли [11]

* *Адаптировано по [11].*

Дисфункция сфинктера Одди, сопровождающаяся локальным стенозом БДС, является показанием к проведению папиллотомии. Выполнение ЭПСТ у больных с дисфункцией сфинктера Одди 3 типа неэффективно примерно в 50% случаев [16]. При выраженных нарушениях ЭПСТ не всегда дает положительный лечебный результат из-за неразрешенной панкреатической дисфункции (8% случаев). Поэтому при дисфункции сфинктера Одди 1-2 типов, протекающей преимущественно по панкреатическому типу, рекомендуется проводить двойную папиллосфинктеротомию – билиарного и панкреатического

протоков [3]. Однако панкреатическая сфинктеротомия, как и билиарная, может сопровождаться тяжелыми осложнениями: кровотечение из папиллотомной раны (0,3-2%), послеоперационный панкреатит (1,6-15,7%), перфорация двенадцатиперстной кишки (до 0,3%). Причем частота развития панкреатита возрастает в 2-4 раза [17, 18]. Более того, ЭПСТ в 4,1-7,6% случаев провоцирует нарушения запирающей функции сфинктера Одди, редукцию градиента гидростатического давления между просветом двенадцатиперстной кишки и просветом общего желчного протока и развитие рефлюксхолангита [19, 20]. При дисфункции сфинктерного аппарата желчных путей, сопровождающейся хроническим панкреатитом и выраженными стриктурами панкреатического протока, положительный клинический эффект наблюдается при установке стента в 90% случаев. Панкреатическое дренирование приводит к клиническому улучшению в 82% случаев. При этом почти у половины больных после удаления стента положительный эффект сохраняется [17, 21].

Органосохраняющим эндоскопическим вмешательством в области БДС является баллонная дилатация сфинктера Одди, демонстрирующая максимальный эффект при наличии единичных мелких конкрементов в желчном протоке после холецистэктомии, нарушении естественного оттока желчи в послеоперационном периоде у пациентов, перенесших вмешательства на желчных путях с их наружным дренированием или формированием наружных желчных свищей [20]. Органосохраняющим лечебным и одновременно диагностическим вмешательством является также инъекция ботулотоксина в БДС или раздельная инъекция в билиарную либо панкреатическую порцию сфинктера, способствующая временному расслаблению мускулатуры за счет блокады высвобождения ацетил-холина нервными окончаниями.

Таким образом, функциональные нарушения сфинктерного аппарата желчных протоков после холецистэктомии требуют более тщательного изучения и дифференцированного подхода к диагностике и лечению. Современные методы диагностики, медикаментозное и оперативное лечение позволяют снижать частоту неудовлетворительных исходов.

Литература

1. Ильченко А. А. Тактика ведения больного с постхолецистэктомическим синдромом // Гастроэнтерология. 2009. № 2. С. 26-28.
2. Панцырев Ю.М., Шаповальянц С.Г., Чернякевич С.А и др. Функциональные расстройства сфинктера Одди после холецистэктомии // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2011. № 3. С. 28-34.

3. Короткевич А.Г., Ефремова О.Р., Леонтьев А.С. и др. Дисфункция сфинктера Одди в структуре осложнений лапароскопической холецистэктомии // Эндоскопическая хирургия. 2010. № 2. С. 26-33.
4. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Левченко О.Б. Дисфункция билиарного тракта: от патогенеза к выбору оптимальной терапии // РМЖ. 2011. № 28. С. 1736; http://www.rmj.ru/articles_7990.htm.
5. Botoman V.A., Kozarek R.A., Novell L.A. et al. Long-term outcome after endoscopic sphincterotomy in patients with biliary colic and suspected sphincter of Oddi dysfunction // Gastroint. Endosc. 1994. Vol. 40. № 2. P. 165-170.
6. Rosenblatt M.L., Catalano M.F., Alcocer E. et al. Comparison of sphincter of Oddi manometry, fatty meal sonography, and hepatobiliary scintigraphy in the diagnosis of sphincter of Oddi dysfunction // Gastrointest. Endosc. 2001. Vol. 54. № 6. P. 697-704.
7. Petersen B.T. Sphincter of Oddi dysfunction, part 2: evidencebased review of the presentations, with «objective» pancreatic findings (types I and II) and of presumptive type III // Gastrointest. Endosc. 2004. Vol. 59. № 6. P. 670-687.
8. Sherman S. What is the role of ERCP in the setting of abdominal pain of pancreatic or biliary origin (suspected sphincter of Oddi dysfunction)? // Gastrointest. Endosc. 2002. Vol. 56. № 6. P. 258-266.
9. Калинин А.В. Функциональные расстройства билиарного тракта и их лечение // Клинические перспективы гастроэнтерологии. 2002. № 3. С. 25-34.
10. Упницкий А.А. Функциональные расстройства желчного пузыря и сфинктера Одди: общие принципы диагностики и лечения // Consilium Medicum. Гастроэнтерология. 2010. № 1. С. 30-34.
11. Белоусова Е.А., Никулина Н.В. Место холинолитиков в купировании абдоминальной боли при функциональных расстройствах желудочно-кишечного тракта // Фарматека. 2012. № 7. С. 46-52.
12. Шифрин О.С. Дюспаталин® в современном лечении постхолецистэктомического синдрома // Медицинский вестник. 2012. № 27 (604); <http://medvestnik.ru/archive/2012/27/4879.html>.
13. Савельев В.С., Петухов В.А., Каралкин А.В. и др. Внепеченочные билиарные дисфункции при липидном дистресс-синдроме: этиопатогенез, диагностика и принципы лечения // РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2002. Т. 4. № 2. С. 62-69.
14. Маев И.В., Самсонов А.А., Голубев Н.Н. и др. Дюспаталин

- в коррекции дискинезии желчевыводящих путей у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // РМЖ. 2008. № 6; http://www.rmj.ru/articles_5851.htm.
15. Кубышкин В.А., Сергеева О.Н. Дюспаталин в практике абдоминальной хирургии // РМЖ. 2003. № 8; http://www.rmj.ru/articles_614.htm.
 16. Wehrmann T., Seifert H., Seipp M. et al. Эндоскопические инъекции ботулотоксина в лечении билиарной дисфункции сфинктера Одди // Endoscopy. 1998. Vol. 30. P. 702-707.
 17. Васильев Ю.В. Дисфункция сфинктера Одди как один из факторов развития хронического панкреатита: лечение больных // Трудный пациент. 2007. № 5. С. 28-31.
 18. Andriulli A., Loperfido S., Napolitano G. et al. Incidence rates of postERCP complications: a systematic survey of prospective studies // Am. J. Gastroenterol. 2007. № 102. P. 1781-1788.
 19. Лаптев В.В., Цкаев А.Ю., Гивировская Н.Е. и др. Методы диагностики и лечение больных с постхолецистэктомическим синдромом // РМЖ. 2009. № 5. С. 357-360.
 20. Дронов А.И., Насташенко И.Л., Земское С.В. и др. К вопросу о баллонной дилатации сфинктера Одди // Украинский журнал хирургии. 2013. № 1 (20); <http://www.mif-ua.com/archive/article/35292>.
 21. Smits V., Badiga A.M., Rauws E.A.J. et al. Отдаленные результаты применения панкреатических стентов при хроническом панкреатите // Gastrointest. Endosc. 1995. Vol. 42. P. 451-467.