

«Դեղեր և բժշկություն» տեղեկագիրը հրատարակվում է Դեղերի և  
բժշկական տեխնոլոգիաների փորձագիտական կենտրոնում:  
Վկայականի համարը՝ 03U066290 20.10.2004թ.

### **Խմբագրակազմ**

**Գլխ. խմբագիր՝** դոցենտ, բ.գ.թ. Ա. Այվազյան  
**Գլխ. խմբագրի տեղակալ՝** դոցենտ, բ.գ.թ. Գ. Ասլանյան  
**Խմբագիր - թարգմանիչ՝** բ.գ.թ. Ա. Սևիրակյան  
**Խմբագիր՝** բ.գ.դ. Ն. Միրզոյան,  
**Օգնական՝** Ա. Ազարյան  
**Խմբագիր - դիզայներ՝** Զ. Պետրոսյան

### **Խմբագրական խորհուրդ**

**Նախագահ՝** բ.գ.դ. Մ. Թովչյան  
**Անդամներ՝** պրոֆ. Է. Անրոյան, Լ. Ղազարյան

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

Регистрационный 03U066290 20.10.2004 г.

### **Редколлегия:**

**Гл. редактор:** доц., к.м.н. А. Айвазян  
**Заместитель гл. редактора:** доц., к.м.н. Г. Асланян,  
**Редактор – переводчик:** к.ф.н. А. Седракан  
**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

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

Տպագրվել է՝ «TopPrint» տպագրատանը, ք. Երևան, Աղոնց 13/7  
**Отпечатано в типографии «TopPrint», г. Ереван, ул. Адонца 13/7**  
Ծավալը՝ 68 էջ:  
Объем: 68 стр.

Գրանցման թիվը՝ 01U000075 12.03.2002թ.  
Регистрационный № 01U000075 12.03.2002г.  
Տպաքանակը՝ 500  
Тираж: **500**

Բաշխվում է անվճար:  
Распространяется бесплатно.

# О Г Л А В Л Е Н И Е

<b>ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ .....</b>	<b>33</b>
<i>Четыре важных фактора риска рака инфекционного генеза .....</i>	<i>33</i>
<i>Вакцины повышают риск развития аутизма? .....</i>	<i>35</i>
<i>«Синдром смены часовых поясов» после общей анестезии .....</i>	<i>36</i>
<i>Эдзард Эрнст выступил с критикой гомеопатии .....</i>	<i>36</i>
<b>НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ .....</b>	<b>38</b>
<i>Бортезомиб: смертельный исход при интратекальном введении ....</i>	<i>38</i>
<i>Домперидон: связь с серьезными желудочковыми аритмиями и внезапной сердечной смертью .....</i>	<i>39</i>
<i>Стронция Ранелат: больше не рекомендуется использовать у иммобилизованных пациентов или пациентов с венозной тромбоземболией (ВТЭ); пересмотрены предостережения относительно серьезных кожных реакций .....</i>	<i>40</i>
<b>БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ .....</b>	<b>42</b>
<i>Управление По Контролю Пищи И Лекарств (FDA) напоминает о проблемах безопасности цефепима .....</i>	<i>42</i>
<i>Дорипенем. Высокая смертность и низкая эффективность в ходе клинических испытаний .....</i>	<i>43</i>
<i>Ингибиторы Протонного Насоса (ИПН): возможный риск развития диареи, обусловленной Clostridium difficile (ДОКД) .....</i>	<i>43</i>
<i>Тианептин: много случаев зависимости .....</i>	<i>44</i>
<i>Циталопрам и эсциталопрам. Новые ограничения максимальной суточной дозы, противопоказания и предупреждения .....</i>	<i>45</i>
<i>Кветиапин. Кардиомиопатия – новый сигнал по безопасности .....</i>	<i>47</i>
<i>Финастерид. Редкий потенциальный риск рака молочной железы у мужчин .....</i>	<i>47</i>
<i>Фузидовая кислота и статины. Риск развития рабдомиолиза .....</i>	<i>48</i>
<i>Колхицин – предостережения .....</i>	<i>50</i>
<i>Нарушения цветового зрения, вызванные лекарствами .....</i>	<i>51</i>
<b>МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ .....</b>	<b>56</b>
<i>Острый приступ мигрени: СНАЧАЛА ПАРАЦЕТАМОЛ .....</i>	<i>56</i>
<b>В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩИМ ВРАЧАМ .....</b>	<b>58</b>
<i>Повышение уровня пролактина при терапии антипсихотиками: механизмы действия и клинические последствия .....</i>	<i>58</i>

## ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

**ЧЕТЫРЕ ВАЖНЫХ ФАКТОРА РИСКА  
РАКА ИНФЕКЦИОННОГО ГЕНЕЗА**

Ник Малкахи

**8 мая 2012 г.** На основании нового исследования глобальных данных установлено, что по всему миру причиной большинства новых случаев рака, связанного с инфекциями, являются 3 типа вирусов и 1 бактерия.

В исследовании показано, что в 2008 г. в мире было зарегистрировано 12,7 миллионов новых случаев рака, 2 миллиона из которых были связаны с инфекцией.

*Helicobacter pylori*, вирусы гепатита В и С (HBV, HCV), а также папилломавирусы человека (HPV) ответственны за развитие 1,9 миллиона таких случаев.

Согласно данным ученых Национального агентства по исследованию рака (Лион, Франция), в основном, это новые случаи рака желудка, печени и шейки матки. Результаты исследования были опубликованы 8 мая в журнале *Lancet Oncology*.

Авторы исследования, проведенного под руководством доктора Катерин де Мартел, считают, что ситуация в значительной степени поправима.

**«Применение современных методов профилактики инфекционных заболеваний, таких как вакцинация, более безопасная практика инъекций и антимикробная терапия, может оказать существенное влияние на развития рака в будущем», – отмечают авторы, имея в виду профилактику инфекций, вызванных HBV, HCV, HPV и *Helicobacter pylori*.**

Особое значение придается вакцинации. «Поскольку существуют эффективные и относительно недорогие вакцины для HPV и HBV, приоритетным направлением деятельности органов здравоохранения многих стран с высокой распространенностью рака должно быть увеличение количества вакцинаций» – пишет доктор Данаие из Гарвардской школы общественного здоровья в Бостоне, Массачусетс. Однако ни авторы исследования, ни доктор Данаие в сопроводительном комментарии, не говорят о путях финансирования этой важной профилактической работы.

В исследовании показано, что в слаборазвитых странах распространенность рака, связанного с инфекцией, в 3 раза больше, чем в развитых. Так, в 2008 г. 1 из каждых 6 (16%) новых случаев рака был связан с инфекцией. Это соотношение выше в слабо развитых странах (22,9%) по сравнению с развитыми (7,4%), и варьирует от 3,3% (в Австрии и Новой

Зеландии) до 32,7% (в странах Африки).

Доктор Данаие рассматривает проблему рака, связанного с инфекциями, в эпидемиологическом контексте.

«Предположительное влияние на развитие рака для всех инфекций составляет 16,1%. Для сравнения: в 2004 г. ВОЗ установила, что аналогичное влияние комбинации 9 факторов риска, связанных с образом жизни и экологией, составляют 35%», – отмечает он, имея в виду курение, злоупотребление алкоголем, избыточный вес и др.

Авторы отмечают, что с инфекцией связано развитие цервикального рака в 50% случаев у женщин и 80% рака печени и желудка у мужчин.

### **Рак и инфекции**

Для определения доли рака, связанного с инфекцией, Катерин де Мартел и ее коллеги провели системный анализ популяционно-атрибутивных факторов в мире и в 8 регионах. Речь идет о новых случаях рака, которых можно было бы избежать в случае своевременного специфического вмешательства. Были использованы данные многих источников, включая статистику GLOBOCAN, по 27 видам рака в 184 странах (таблица).

*Таблица*

<b>Рак</b>	<b>Возбудитель инфекции</b>
Желудка	<i>H. pylori</i>
Печени	HBV, HCV, <i>Opisthorchis viverrini</i> , <i>Clonorchis sinensis</i>
Шейки матки	HPV с или без ВИЧ
Ано-генитальный	HPV с или без ВИЧ
Назофарингеальный	<i>Epstein-Barr virus</i> (EBV)
Орофарингеальный	HPV с курением или злоупотреблением алкоголя или без них
Саркома Капоши	<i>Human herpes virus type 8</i> с или без ВИЧ
Неходжкинская лимфома	<i>H. pylori</i> , EBV с или без HIV, HCV, лимфотропный Т-клеточный вирус человека 1 типа
Ходжкинская лимфома	EBV с или без ВИЧ
Мочевого пузыря	<i>Schistosoma haematobium</i>

ВИЧ не входит в список первичных инфекционных агентов, так как способствует развитию рака посредством иммуносупрессии и поэтому рассматривается в качестве ко-фактора.

Данное исследование проведено при поддержке фондов Foundation Innovations en Infectiologie and the Bill & Melinda Gates Foundation.

*Lancet Oncology. Published online May 8, 2012.*

## **ВАКЦИНЫ ПОВЫШАЮТ РИСК РАЗВИТИЯ АУТИЗМА?**

По данным официальной статистики в период с 2000 по 2010 год показатель распространения аутизма среди детей в ряде западных стран вырос на 78% – с отметки в 1 случай на 150 детей до уровня в 1 случай на 88 детей.

По мнению ряда исследователей данное явление может быть непосредственно обусловлено не ухудшением общей экологической обстановки в мире и большим количеством фаст-фуда в рационе питания населения развитых стран (два фактора, традиционно считающиеся определяющими в развитии аутизма), а **ростом уровня вакцинации**.

С 1983 по 2010 гг. число прививок, рекомендуемых детям до 6 лет Центром по контролю и профилактике заболеваний США, возросло с 10 до 29. Примерно также эта цифра возросла в Великобритании, Франции, Германии, Испании, Канаде и Бразилии. Недавно федеральные суды США в нескольких своих решениях впервые фактически признали, что вакцины могут ассоциироваться с развитием различных неврологических заболеваний.

Весьма широкую огласку получило дело Бэйли Бэнкса (Bailey Banks) – мальчика с острым мозговым нарушением, причины которого долгое время были непонятны для врачей. В результате ряда независимых исследований было обнаружено, что причиной тому послужила вакцинация от кори, проведенная в школе. Важно отметить, что вакцина не была некачественной или бракованной – она была абсолютно аналогична той, что использовали и продолжают использовать для миллионов других детей на территории США и миллиардов на территории всего остального мира.

Хотя суд и обязал компанию-производителя выплатить солидные штрафы по этому и ряду других дел, реально это ничего не изменило. По мнению некоторых экспертов, вакцины содержат большое число различных веществ, и каждый организм на них реагирует по-разному. Никто не знает наверняка, как она отразится на организме ребенка. По мнению независимых экспертов, причины развития аутизма кардинально отличаются от официально признанных. Это, во-первых, генно-модифицированные продукты (ГМО), во-вторых, вода с содержанием фтора, и в третьих – сами вакцины.

По словам ученых, существует множество исследований, которые доказывают правдивость этих слов, однако по непонятной причине контролирующие органы во всех странах попросту их игнорируют.

*По материалам Natural News*

*Источник: Medlinks.ru*

## **«СИНДРОМ СМЕНЫ ЧАСОВЫХ ПОЯСОВ» ПОСЛЕ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ**

Общая анестезия во время хирургических операций вызывает нарушения сна, синдром смены часовых поясов, а также другие «временные» нарушения. Это связано с тем, что анестезия «сдвигает» циркадные ритмы и тем самым нарушает восприятие времени. Данное заявление биологов было опубликовано в журнале Proceedings of the National Academy of Sciences.

Гены, отвечающие за суточные (циркадные) ритмы человеческого организма, были открыты еще в 90-х годах XX века. Группа ученых под руководством Ги Вармана из университета Окленда (Новая Зеландия) изучила влияние полного «отключения» организма в результате наркоза на работу «биочасов». Выяснилось, что многие люди испытывают так называемый «синдром смены часовых поясов» непосредственно после хирургической операции с анестезией. Очнувшийся пациент не понимает, сколько времени прошло, а его суточные ритмы произвольным образом смещаются.

Варман и его коллеги проверили, не влияет ли анестезия на суточные ритмы животных, проводя серию экспериментов на медоносных пчелах. Во всех случаях жизнедеятельность насекомых нарушалась из-за «остановки» биочасов. Очнувшиеся после анестезии пчелы, пытавшиеся вернуться в улей, летели в неправильном направлении со смещением в 90 градусов (такое расстояние успевает пройти Солнце за шесть неполных часов). А время сбора нектара и циклы активности/покоя сместились примерно на 3,5-4 часа. Ученые считают, что анестетики не отключают биочасы, а замедляют их или смещают. Что и объясняет те неприятные эффекты, которые переживают пациенты после общего наркоза.

*Источник: [Meddaily.ru](http://Meddaily.ru)*

## **ЭДЗАРД ЭРНСТ ВЫСТУПИЛ С КРИТИКОЙ ГОМЕОПАТИИ**

Эффективность гомеопатических средств не подтверждается в клинических испытаниях, сообщает The Daily Telegraph со ссылкой на заявление Эдзарда Эрнста (Edzard Ernst) из Университета Экзетера (Великобритания).

Эдзард Эрнст — профессор Комплементарной медицины и в прошлом практикующий гомеопат — опубликовал статью в журнале британского биологического общества (Society of Biology) The Biologist.

По мнению ученого, гомеопатические методы лечения, которые поддерживает Национальная служба здравоохранения (National Health Service, NHS) Великобритании, «биологически неправдоподобны», а кроме того, гомеопатия может быть опасна для здоровья, поскольку иногда она заменяет такие научно доказанные медицинские процедуры, как вакцинация.

Имя профессора Эрнста, непримиримого критика методов лечения, чья эффективность не доказана, но входит в арсенал медицинской помощи, оказываемой NHS, стало широко известно после того, как он обозвал принца Уэльского «продавцом змеиного масла» за то, что тот поддерживает необоснованную и отвергает доказательную медицину. Национальная служба здравоохранения Великобритании ежегодно тратит на гомеопатию около четырех миллионов фунтов стерлингов.

В основе гомеопатии лежит теория о том, что больного можно излечить, подвергнув воздействию сильно разбавленной субстанции, которая у здорового человека вызовет симптомы, подобные симптомам заболевания. Малые концентрации, как считают гомеопаты, запускают природные механизмы, уменьшающие симптомы заболевания вплоть до полного самоизлечения.

В своей статье профессор Эрнст утверждает, что эти представления «противоречат законам физики, химии и фармакологии, а потому гомеопатия биологически неправдоподобна».

Кроме того, гомеопаты часто советуют своим пациентам избегать иммунизации, и это, по мнению критика, одна из главных причин низкого уровня вакцинации населения.

«Стратегия использования гомеопатических средств в качестве плацебо может быть действенной только в том случае, если доктора скрывают правду от своих пациентов», – добавляет он.

Гомеопаты утверждают, что предлагаемый ими метод лечения не подходит для клинических испытаний общепринятого дизайна потому, что они не принимают во внимание позитивный эффект, который обнаруживается при наблюдении больных.

«Не имеет смысла расходовать средства налогоплательщика на методы лечения, которые не проверялись по жестким стандартам. Однако именно это имеет место в случае гомеопатического лечения, и это нужно прекратить», – считает исполнительный директор Society of Biology Марк Даунс (Mark Downs).

Представитель британского неформального объединения Sense About Science, которое занимается опровержением лженаучных заявлений и неверных интерпретаций научных данных, Сайл Лейн (Sile Lane) в свою очередь отмечает, что «если лечение, подобное гомеопатии, предоставляется Национальной службой здравоохранения, люди могут подумать, что оно имеет такую же доказательную базу, как методы традиционной медицины. Это вводит людей в заблуждение, поскольку они представляют себе то, чего на самом деле нет».

*Источник: Medportal.ru*

## НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

### **БОРТЕЗОМИБ: СМЕРТЕЛЬНЫЙ ИСХОД ПРИ ИНТРАТЕКАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ**

**Канада.** После консультаций с Министерством здравоохранения компания Janssen Inc. предупреждает о риске смертельного исхода при случайном введении препарата **бортезомиб (VELCADE)** интратекально.

С момента первого одобрения препарата в мае 2003 г. в мире было зарегистрировано 3 случая его непреднамеренного интратекального введения больным со смертельным исходом. Эти случаи описаны во Франции и Италии. В каждом из них это происходило, когда интратекальная химиотерапия онкологического заболевания была запланирована на тот же период времени, что и внутривенное введение бортезомиба.

Врачам следует придерживаться следующих рекомендаций:

- *единственным одобренным способом введения бортезомиба является внутривенное введение,*
- *специалисты должны проводить эндолюмбальную и иную парентеральную химиотерапию в разное время; при этом необходимо использовать отдельные коннекторы для внутривенного и эндолюмбального путей введения,*
- *специалисты должны использовать простые метки на шприцах с названием лекарства и метода введения и перед процедурой проводить двойной контроль для обеспечения большей безопасности пациента;*
- *медицинский персонал, вовлеченный в проведение химиотерапии или контролирующей ее, следует обучать и информировать об опасности эндолюмбального введения бортезомиба и мероприятиях по минимизации этого риска.*

WHO Pharmaceuticals Newsletter N 2, 2012.

#### **От редакции.**

В Армении **бортезомиб** зарегистрирован под названием «**VELCADE**» (Ben Venue Laboratories Inc. For Janssen Cilag).



## **ДОМПЕРИДОН: связь с серьезными желудочковыми аритмиями и внезапной сердечной смертью.**

**Канада.** Производитель домперидона в сотрудничестве с Министерством здравоохранения предупреждает специалистов, что лечение домперидоном нужно начинать с наименьшей возможной дозы, в том числе и у пациентов с болезнью Паркинсона.

Недавние эпидемиологические исследования показали, что использование домперидона может быть связано с повышенным риском развития серьезных желудочковых аритмий и внезапной сердечной смерти, особенно у пациентов, принимающих препарат в дозе более 30 мг и в возрасте старше 60 лет.

Нужно проявлять осторожность при использовании домперидона одновременно с лекарствами, удлиняющими интервал QT, или у пациентов с наличием пролонгированного QT интервала, особенно QTc, и у пациентов со значительными электролитными нарушениями или наличием заболеваний сердца, таких как сердечная недостаточность.

Лечение домперидоном следует начинать с наименьшей возможной дозы, которая может быть постепенно увеличена с осторожностью до достижения необходимого эффекта. Кроме того, предполагаемая польза должна перевешивать потенциальный риск. Одновременное введение домперидона с кетоконазолом противопоказано (т.к. в 3 раза повышается концентрация домперидона в плазме крови). С осторожностью нужно использовать домперидон в сочетании с другими ингибиторами фермента CYP3A4, которые могут повысить его уровень в плазме.

Пациентов нужно предупредить о том, что в случае появления симптомов нарушения сердечного ритма (головокружение, пульсация, обморок или судороги) им следует немедленно прекратить прием домперидона и обратиться к врачу.

Производители домперидона, в сотрудничестве с министерством здравоохранения, осуществляют деятельность по включению этих новых рекомендаций относительно дозы и риска серьезных вентрикулярных аритмий и внезапной сердечной смерти во все монографии канадских препаратов.

*WHO Pharmaceuticals Newsletter N 2, 2012.*

### **От редакции.**

В Армении зарегистрирован домперидон различных производителей – Domprokin, Brulium Linguatabl, Domperidone, Motilium, Motoricum, в инструкциях которых есть лишь предостережение об опасности комбинирования препарата с кетоконазолом и другими ингибиторами фермента CYP3A4.

**СТРОНЦИЯ РАНЕЛАТ: больше не рекомендуется использовать у иммобилизированных пациентов или пациентов с венозной тромбозомболией (ВТЭ); пересмотрены предостережения относительно серьезных кожных реакций**

**Европа.** Комитет по медицинским продуктам для людей (СНМР) завершил обзор безопасности препарата стронция ранелата (**Protelos & Osseor**). Комитет пришел к заключению, что препарат остается актуальным для лечения остеопороза у женщин, однако необходимы некоторые изменения практики назначения для лучшего регулирования рисков, связанных с его применением.

Исследование безопасности этих препаратов началось после публикации результатов исследования, проведенного во Франции, выявившего 199 случаев побочных реакций препарата, которые были зарегистрированы с января 2006 г. по март 2009 г. Около половины из них составляли случаи венозной тромбозомболии (ВТЭ) и около четверти – было связано с кожными реакциями.

ВТЭ и серьезные кожные реакции являются известными побочными реакциями и находятся под строгим наблюдением комитета. Риск развития ВТЭ был установлен в клинических испытаниях, а риск серьезных кожных реакций был выявлен после выхода препарата на рынок. Сведения о них включены в инструкцию препарата в виде предостережения или приведены в списке побочных эффектов.

СНМР был проведен обзор всех доступных данных по безопасности этих препаратов. Данные показали, что риск ВТЭ выше у пациентов, имеющих эпизоды ВТЭ в анамнезе, а также у пациентов, находящихся в положении временной или постоянной иммобилизации. Количество случаев ВТЭ у пожилых пациентов также было больше при использовании препарата по сравнению с плацебо.

Результаты показали, что частота развития случаев серьезных кожных реакций, таких как кожная сыпь с эозинофилией и системными симптомами (КЭСС), синдром Стивена-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН), является низкой, и возможные механизмы пока не выявлены. Так как наилучшие результаты лечения этих симптомов возможны при ранней диагностике и немедленной отмене подозреваемого лекарства, очень важно, чтобы врачи и пациенты немедленно сообщали о развитии симптомов этих состояний.

Таким образом, СНМР рекомендует:

- *Врачи не должны выписывать стронция ранелат пациентам с имеющейся ВТЭ или отмечающих ее в анамнезе, а также пациентам с временной или постоянной иммобилизацией;*
- *для пациентов старше 80 лет, с учетом риска развития ВТЭ, врач должен оценить необходимость продолжения лечения препаратом;*
- *врачи должны информировать пациентов о возможности и вероятных сроках появления симптомов тяжелых кожных реакций, таких как КСЭС, ССД и ТЭН. Наибольший риск для появления ССД и ТЭН – в течение первых недель лечения, а для КСЭС – от 3 до 6 недель. К симптомам ССД и ТЭН относятся сыпь, повышение температуры, эозинофилия и системные поражения (например, аденопатия, гепатит, интерстициальная нефропатия, интерстициальная пневмония).*
- *В случае развития симптомов тяжелых аллергических реакций (в том числе, кожной сыпи) пациенты должны немедленно прекратить лечение. В течение некоторого времени лечение не следует возобновлять.*

WHO Pharmaceuticals Newsletter N 2, 2012.

### **От редакции.**

Стронция ранелат – препарат, стимулирующий остеогенез. Препарат также стимулирует репликацию предшественников остеобластов и синтез коллагена в культуре костных клеток; уменьшает резорбцию костной ткани путем подавления дифференцировки остеокластов, а также их резорбтивной активности. В результате баланс между образованием и разрушением костной ткани изменяется в сторону процессов образования кости. Основное показание – постменопаузальный остеопороз. В инструкции зарегистрированного в Армении стронция ранелата (БИВАЛОС) есть упоминание об этих побочных реакциях в разделах «Предостережения» и «Побочные эффекты».

## БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

### УПРАВЛЕНИЕ ПО КОНТРОЛЮ ПИЩИ И ЛЕКАРСТВ (FDA) НАПОМИНАЕТ О ПРОБЛЕМАХ БЕЗОПАСНОСТИ ЦЕФЕПИМА

**26 июня 2012 года.** Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) напоминает работникам здравоохранения о необходимости коррекции дозы антибактериального лекарства **цефепим** у пациентов с почечной недостаточностью.

В сообщении, опубликованном на веб-сайте FDA, описаны случаи неконвульсивного эпилептического статуса при использовании цефепима, в основном, у пациентов с почечной недостаточностью без соответствующей коррекции дозы препарата.

«Пересмотрен раздел предостережений, предосторожностей и побочных реакций инструкции цефепима, чтобы подчеркнуть эту опасность», – отмечается в заявлении Управления.

Цефепим – препарат из группы цефалоспоринов четвертого поколения, одобрен FDA в 1996 г. Широко используется для лечения пневмонии, инфекций мочеполового тракта, кожи, подкожных структур и осложненных инфекций желудочно-кишечного тракта.

По данным Управления, в базе данных системы сообщений о побочных явлениях агентства (Adverse Event Reporting System – AERS), с 1996 года до февраля 2012 года зарегистрировано 59 случаев развития неконвульсивного эпилептического статуса при применения цефепима, 16 из них – с летальным исходом.

Управление отмечает, что 56% этих случаев отмечались у пациентов старше 65 лет и 69% – у женщин. Почечная дисфункция наблюдалась у 58 из 59 пациентов (у одного пациента данные о состоянии функции почек отсутствовали).

У 56 из 59 пациентов дозы цефепима не были откорректированы в соответствии с нарушением функции почек, как рекомендовано в инструкции препарата. Как отмечается в заявлении FDA, неконвульсивный эпилептический статус разрешился у 43 пациентов после отмены цефепима и/или после гемодиализа.

Управление напоминает клиницистам, что для сведения к минимуму риска развития эпилептического припадка, доза цефепима должна быть откорректирована у пациентов с клиренсом креатинина 60 мл/мин и ниже, а также рекомендует в случае развития эпилептического припадка у пациентов с почечной недостаточностью, связанного с терапией цефепимом, отменить препарат или откорректировать его дозировку.

<http://www.medscape.com/viewarticle/766390?sssdmh=dm1.797753&src=nldne>

## **ДОРИПЕНЕМ. ВЫСОКАЯ СМЕРТНОСТЬ И НИЗКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ В ХОДЕ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ**

**Канада.** Компания Janssen Inc., после консультаций с министерством здравоохранения, распространила новую информацию о безопасности дорипенема (**DORIBAX**) при лечении ИВЛ-ассоциированной пневмонии.

Проспективное, рандомизированное, двойное слепое плацебо-контролируемое мультицентровое клиническое испытание третьей фазы по использованию дорипенема при ИВЛ-ассоциированной пневмонии была преждевременно прервана, так как промежуточный анализ данных 274 пациентов из запланированных 524, показал более высокий уровень смертности и более низкую клиническую эффективность в группе больных, получавших 7-дневный курс лечения дорипенема (1 г через каждые 8 ч.) по сравнению больными, получавших 10-дневный курс лечения имипенем/циластатинном.

Дорипенем одобрен в Канаде для лечения нозокомиальной пневмонии у взрослых, включая ИВЛ-ассоциированную пневмонию, тяжелых инфекций брюшной полости и мочевых путей, в том числе, пиелонефрита.

При этом для пациентов с нозокомиальными пневмониями, включая и ИВЛ-ассоциированную пневмонию, рекомендованная доза препарата – 500 мг в виде 1- или 4-часовых внутривенных инфузий через каждые 8 часов в течение 7-14 дней.

В канадской монографии препарата в разделе «Дозирование и введение» содержится информация о рекомендуемых дозах и длительности лечения. Однако на основании полученной новой информации раздел о лечении ИВЛ-ассоциированной пневмонии будет пересмотрен.

*WHO Pharmaceuticals Newsletter N 2, 2012.*

## **ИНГИБИТОРЫ ПРОТОННОГО НАСОСА (ИПН): возможный риск развития диареи, обусловленной *Clostridium difficile* (ДОКД)**

**США.** Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) объявило, что использование препаратов из группы ИПН (ингибиторов протонного насоса) может быть связано с повышенным риском развития ДОКД. Этот диагноз необходимо принимать во внимание при стойкой диарее у пациентов, принимающих ИПН.

Производители ИПН должны включить информацию о повышенном

риске развития ДОКД под влиянием ИПН в инструкции препаратов.

FDA также оценило риск развития ДОКД при применении блокаторов H2-гистаминовых рецепторов, которые также используются для лечения изжоги, гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР), язвы желудка и тонкого кишечника.

*Clostridium difficile* (*C. difficile*) – бактерия, которая вызывает стойкую, не поддающуюся лечению диарею. Она характеризуется такими симптомами, как жидкий стул, абдоминальные боли, повышенная температура. Возможно развитие более серьезных осложнений со стороны кишечника.

FDA рекомендует пациентам, принимающим ИПН, немедленно связаться с врачом в случае развития у них упорной диареи.

Специалисты здравоохранения должны следовать рекомендациям FDA:

- *при развитии упорной диареи у пациентов, принимающих ИПН, следует иметь в виду вероятность развития ДОКД;*
- *рекомендовать пациентам, принимающим ИПН, немедленно обращаться к врачу в случае появления у них жидкого стула, болей в брюшной области, повышения температуры.*

**Канада.** Министерство здравоохранения объявило о существовании возможной связи между использованием ИПН и повышенным риском ДОКД, в связи с чем начата оценка всех поступающих данных. Пока точной связи не установлено, однако эту возможность нельзя исключить. Поэтому министерство здравоохранения Канады, как и FDA, выпустило аналогичные рекомендации для специалистов.

WHO Pharmaceuticals Newsletter N 2, 2012.

## **ТИАНЕПТИН: МНОГО СЛУЧАЕВ ЗАВИСИМОСТИ**

**Используют в дозах, значительно превышающих рекомендованные**

В 2011 году Французский Национальный Комитет по наркотикам и психотропным препаратам проанализировал данные о злоупотреблениях и зависимости от тианептина.

**Тианептин** – антидепрессант, разрешенный к употреблению в таблетках по 12,5 мг 2-3 раза в день. Тианептин имеет химическое сходство с **аминептином**, который в 1999 г. был изъят с рынка из-за его способности вызывать зависимость.

В 2006-2010 гг. было зарегистрировано 45 новых случаев развития зависимости от тианептина. В большинстве случаев препарат применялся в дозе, превышающей рекомендованную в 10 раз. Два пациента принимали

от 360 до 4000 таблеток в день (13 упаковок). В 23 случаях прилагались усилия для уменьшения или прекращения злоупотребления тианептином, 13 из которых – в условиях стационара. В ряде случаев эти попытки были повторные, один пациент госпитализировался 11 раз. У шести пациентов удалось добиться успеха.

Исследование данных медицинского страхования выявило 3803 пациентов, получивших компенсацию за тианептин, по крайней мере, 12 раз в год, 302 (8%) из которых принимало препарат в дозе выше рекомендованной. 91 пациент (2,4%) получил компенсацию за дозы, превышающие рекомендованные в 2 раза. Один из 1000 пациентов получил компенсацию за очень высокую суточную дозу тианептина (в среднем, 540 мг).

Риск зависимости является неоправданным, так как тианептин не имеет доказанных преимуществ перед другими антидепрессантами.

*Prescrire International May 2012/Volume 21, N 127: 130*

*Translated from Rev Prescrire January 2012; 32 (339) :25*

#### **От редакции.**

Ранее («Лекарства и медицина», 2009 г., N 3) была опубликована статья о риске развития зависимости от тианептина (COAXIL, Les Laboratoires Servier Industrie). В настоящее время, после неоднократных обращений в министерство здравоохранения РА, по настоянию нашего научного центра тианептин включен в Список контролируемых лекарств.

### **ЦИТАЛОПРАМ И ЭСЦИТАЛОПРАМ. НОВЫЕ ОГРАНИЧЕНИЯ МАКСИМАЛЬНОЙ СУТОЧНОЙ ДОЗЫ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ.**

**Объединенное Королевство (UK).** Регуляторное агентство по медицинским продуктам (MHRA) уведомляет, что применение **циталопрама и эсциталопрама** ассоциируется с дозозависимым удлинением QT-интервала; следовательно, эти препараты не следует использовать при врожденном синдроме пролонгации QT интервала, наличии удлинения QT интервала и в сочетании с другими лекарствами, удлиняющими QT интервал. До начала лечения необходимо откорректировать имеющиеся изменения ЭКГ и нарушения электролитного баланса. Агентство также представило новые ограничения максимальной суточной дозы циталопрама: 40 мг – для взрослых; 20 мг – для пациентов старше 65 лет и 20 мг – для больных с печеночной недостаточностью; для



эсциталопрама максимальная суточная доза у пациентов старше 65 лет снижается до 10 мг/сут, остальные дозы остаются без изменений.

Циталопрам и эсциталопрам относятся к группе антидепрессантов, в частности, к группе селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, и показаны для лечения депрессий, синдромов панических расстройств, фобий, тревожности и навязчивых состояний.

В инструкциях циталопрама и эсциталопрама отмечена вероятность удлинения QT интервала под их воздействием. Тем не менее, последние данные подтвердили наличие такого риска и установили его дозозависимый характер. Пациенты пожилого возраста более подвержены данному риску в связи с возрастным замедлением метаболизма и элиминации этих препаратов. Следовательно, для больных старше 65 лет максимальная доза лекарств была ограничена.

Специалистам здравоохранения рекомендуется следовать следующим правилам:

- *лечение пациентов, принимающих указанные препараты в дозах, выше рекомендованных, должно быть пересмотрено;*
- *должно быть тщательно взвешено соотношение польза-риск для циталопрама и эсциталопрама, особенно у больных, принимающих высокие дозы, а также с уже существующими факторами риска пролонгации QT интервала, выраженной брадикардией, недавно перенесенным острым инфарктом миокарда или декомпенсированной сердечной недостаточностью;*
- *если в период лечения развиваются сердечно-сосудистые симптомы, такие как сердцебиение, головокружение, обмороки или судороги, для исключения возможной злокачественной сердечной аритмии необходима оценка сердечной деятельности, в том числе и на основании ЭКГ;*
- *если интервал QT > 500 мсек, лечение необходимо постепенно отменить;*
- *если продолжительность интервала QT 480-500 мсек, необходимо тщательно оценить соотношение пользы-риска дальнейшего лечения, наряду с возможными вариантами уменьшения дозы или постепенной отмены препарата.*

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2012

**От редакции.**

В Армении зарегистрирован эсциталопрам под названием «LENUXIN» (Gedeon Richter).



## **КВЕТИАПИН. КАРДИОМИОПАТИЯ – НОВЫЙ СИГНАЛ ПО БЕЗОПАСНОСТИ**

**Новая Зеландия.** По данным Управления по безопасности медицинских продуктов (Medsafe), специалисты здравоохранения в качестве возможной причины развития необъяснимой кардиомиопатии должны также иметь в виду применение **кветиапина**, и в случае ее развития – приостановить лечение этим препаратом. В настоящее время в Новой Зеландии инструкция кветиапина находится в процессе пересмотра с целью включения новой информации о риске развития кардиомиопатии.

Препарат показан для лечения острых и хронических психозов (в том числе шизофрении) и биполярных аффективных расстройств.

Кветиапин имеет структурное сходство с клозапином и оланзапином, применение которых было связано со случаями миокардита и кардиомиопатии. Управлением по безопасности было получено семь отчетов о случаях кардиомиопатии, связанной с использованием кветиапина. В них описано применение кветиапина при депрессии (3), биполярном расстройстве (2) и шизофрении (2). Возрастной диапазон пациентов колебался в пределах 20–52 года, а продолжительность использования препарата – от 6 месяцев до 5 лет.

По данным Medsafe, убедительный биологический механизм этой связи до сих пор не подтвержден, однако некоторые авторы предполагают, что, как и для клозапина, возможной причиной является гиперчувствительность к препарату при миокардите. Кветиапин может также иметь косвенное влияние на развитие кардиомиопатии, так как вызывает ожирение и диабет.

*WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 1, 2012*

### **От редакции.**

В Армении кветиапин зарегистрирован под названием «КЕТИ-ЛЕПТ» (EGIS).

## **ФИНАСТЕРИД. РЕДКИЙ ПОТЕНЦИАЛЬНЫЙ РИСК РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У МУЖЧИН.**

**Канада.** Министерство Здравоохранения объявило об пересмотре инструкции **финастерида**, с включением в нее информации о редких случаях развития рака молочной железы у мужчин.

Министерство рекомендует пациентам, принимающим финастерид,

сообщать лечащему врачу о любых изменениях в области молочных желез. Изменения могут включать увеличение, уплотнение, болезненность в области молочных желез или выделения из соска.

Развитие рака молочной железы у мужчин отмечалось у небольшого числа пациентов, принимающих финастерид в дозе 1 мг и 5 мг. В большинстве случаев это осложнение развивалось при применении дозы 5 мг.

На основании имеющихся доказательств не ясно, действительно ли финастерид может быть причиной развития рака молочной железы, но исключить этот риск на данном этапе также невозможно.

**Отчеты Vigibase:**

**Финастерид**

**Количество сообщений: 429 (новообразования, мужчины)**

**Большинство зарегистрированных реакций (число случаев):**

*Карцинома: 83*

*Новообразования разных тканей: 74*

*Легочная карцинома: 40*

*Генитальные злокачественные новообразования у мужчин: 39*

*Рак желудка: 27*

*Новообразования грудной железы у мужчин: 21*

*Рак мочевого пузыря: 16*

*Лейкемия: 12*

*WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2011*

**От редакции.**

В Армении финастерид зарегистрирован под названием «PROSCAR» (MSD). Службой фармаконадзора нашего центра сообщений о развитии побочных эффектов препарата не зарегистрировано.

**ФУЗИДОВАЯ КИСЛОТА И СТАТИНЫ.  
РИСК РАЗВИТИЯ РАБДОМИОЛИЗА**

**Великобритания.** Регуляторное агентство по медицинским продуктам (MHRA) объявило об обновлении инструкции фузидовой кислоты (Fucidin ®) с внесением строгого предостережения о недопустимости одновременного ее использования со статинами из-за риска развития серьезного и потенциально смертельного рабдомиолиза.

Фузидовая кислота и ее соли (в том числе, фузидат натрия) являются

антистафилококковыми препаратами, которые используются при лечении серьезных инфекций или инфекций глубоких тканей, таких как остеомиелит, требующих хорошего проникновения препаратов в ткани или кости.

К лекарственным формам системного действия относятся таблетки, суспензии и растворы для внутривенного введения.

Мнение о том, что одновременное применение фузидовой кислоты системного действия и некоторых статинов приводит к повышению риска развития рабдомиолиза, было известно и раньше. Инструкции фузидовой кислоты, симвастатина и аторвастатина содержат информацию о риске данного взаимодействия.

Однако по данным МНРА, в последние годы количество и тяжесть случаев развития рабдомиолиза (в том числе, со смертельным исходом), предположительно связанных с взаимодействием фузидовой кислоты и статинов, увеличилось.

Поэтому МНРА рекомендует специалистам следовать следующим правилам:

- *у пациентов, которым необходимо назначение фузидовой кислоты, лечение статинами должно быть прекращено в течение всего периода лечения;*
- *для обеспечения очищения организма от фузидовой кислоты, лечение статинами может быть назначено через семь дней после приема последней дозы фузидовой кислоты;*
- *в исключительных случаях, при необходимости длительного лечения препаратами фузидовой кислоты системного действия, вопрос одновременного назначения статинов может быть рассмотрен в индивидуальном порядке; оно должно проводиться только под тщательным врачебным контролем; при возникновении мышечной слабости и болезненности пациентам рекомендуется немедленно обратиться к врачу.*

WHO Pharmaceuticals Newsletter No. 5, 2011

#### **От редакции.**

В Армении зарегистрирован препарат для местного применения – крем «BETAFUCIN» (Delta Pharma S.A.E.), содержащий фузидовую кислоту (2%) и бетаметазон (0,1%).

## КОЛХИЦИН – ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ

**Франция.** В результате анализа сообщений о ПРЛ во Франции идентифицировано 4 фактора риска для развития серьезных, угрожающих жизни побочных эффектов колхицина: возраст старше 75 лет, почечная недостаточность, печеночная недостаточность и лекарственные взаимодействия.

Колхицин является препаратом второго выбора при лечении приступов подагры. Его узкий терапевтический спектр создает риск развития дозозависимых побочных эффектов, включающих угрожающий жизни агранулоцитоз, аплазию костного мозга, нейромиопатию, особенно при наличии почечной недостаточности, печеночной недостаточности или опасных лекарственных взаимодействий.

Региональный центр фармаконадзора в Сент-Этьене собрал сообщения о ПРЛ, отмеченных в инструкции препаратов, содержащих колхицин, которые были зарегистрированы национальным центром Франции по фармаконадзору в 1997-2006 г. Среди 247 проанализированных побочных эффектов 63% были отнесены к серьезным и включали 16 случаев смертельного исхода вследствие гематологических нарушений. Факторами риска, идентифицированными у 71% пациентов, были пожилой возраст (старше 75 лет), почечная недостаточность, печеночная недостаточность и взаимодействие лекарств.

Другим региональным центром были проанализированы побочные реакции, связанные с колхицином в 2009 г. Было получено всего 9 сообщений (у 7 женщин и 2 мужчин в возрасте от 52 до 97 лет). В 5 случаях описывались гастроинтестинальные побочные реакции, в 4 случаях – нейтропения и агранулоцитоз. Двое пациентов умерли. Четверо пациентов получали препарат не для купирования приступа подагры, а при воспалении стопы, артралгии коленного сустава, артрите лучезапястного сустава и перикардите.

**На практике.** Данные сообщения призывают к осторожному использованию колхицина.

*Translated from Rev Prescrire November 2010; 30 (325): 827*  
*Prescrire International March 2011/Volume 20, N 114: 70*

### От редакции.

В Армении колхицин зарегистрирован различными производителями. Это единственный препарат для лечения распространенной у нас средиземноморской лихорадки (периодическая болезнь). Согласно международным рекомендациям, для предупреждения и купирования приступов ПБ колхицин назначается в малых дозах: по 0,03-0,07 мг/кг в день детям и по 1,8-2 мг в день взрослым. Службой фармаконадзора сообщений о развитии токсических эффектов колхицина при лечении периодической болезни не получено.

## **НАРУШЕНИЯ ЦВЕТОВОГО ЗРЕНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ**

Нарушения цветового зрения очень разнообразны и зависят от того, который из компонентов зрительного восприятия поражается: специфическое поражение *трех типов колбочковидных зрительных* клеток (рецепторы сетчатки, каждый из которых чувствителен к красному, зеленому или голубому цвету); более распространенное поражение сетчатки; изменения передачи импульса по зрительному нерву; заболевания, вызывающие поражение зрительных центров и обработки ими зрительной информации.

Некоторые нарушения цветового зрения, такие как цветовая слепота или дальтонизм, являются наследственными, при этом дефект бинокулярен, симметричен и сохраняется без изменений.

### ***Диапазон нарушений, зависящий от поврежденной структуры***

Цветовое зрение может поражаться различными путями: преобладание определенного цвета, затруднение распознавания цветов, снижение восприятия оттенков цвета и т.д.

Приобретенные нарушения обычно ассиметричны или односторонни. Тип дефицита цвета зависит преимущественно от участка/участков поражения зрительного пути. Например, при повреждении зрительного нерва обычно поражается восприятие красного и зеленого цветов, тогда как при поражениях сетчатки, в основном, – голубого и желтого.

### ***Метаболические, неврологические и обусловленные лекарствами причины***

Приобретенные нарушения цветового зрения могут быть проявлениями глазной или нейроофтальмической патологии, такой как ретинопатия, нейропатия, глаукома или макулярный отек. Они часто предшествуют появлению других симптомов. Нарушенное цветовое зрение может быть также результатом поражения зрительных центров.

Токсические вещества, такие как каннабис, поражают зрительное восприятие, а например, амилнитрит вызывает мелькание бликов перед глазами.

Необратимые поражения глаз, которым предшествуют нарушения цветового зрения, могут вызвать также некоторые лекарства. Иногда эти нарушения проходят сами по себе после отмены препаратов. Поражения глаз зависят от используемой дозы и длительности лечения.

**Необходимые меры.** При появлении у пациентов нарушений цветового зрения необходимо принять меры для предотвращения развития

других, более тяжелых зрительных или системных поражений. Если роль лекарства убедительна, то во избежание серьезных и/или необратимых изменений, его доза должна быть быстро снижена или лекарство должно быть отменено.

### **Иногда является предупреждающим симптомом**

Лекарства, способные вызывать нарушения цветового зрения, относятся к различным фармакологическим группам. Они, в основном, вызывают нейро- или ретинопатию, или же видоизменяют передачу импульса. Механизм не всегда известен.

### **Лекарства для лечения эректильной дисфункции: слабые или обратимые нарушения.**

В течение домаркетинговых клинических испытаний *силденафила* отмечались сообщения о развитии преходящих нарушений цветового зрения. В обзоре и мета-анализе 14 клинических испытаний, в которые были вовлечены в общей сложности 3780 пациентов, у 3% пациентов, принимающих *силденафил* в дозах 25-100 мг, развивались зрительные нарушения (против 0,8% в группе плацебо). Цвета обычно принимали голубой или голубовато-зеленый оттенок, или иногда – розовый или желтый; темные цвета представлялись темнее, и возникали затруднения в различении цветов. Эти эффекты обычно появлялись через 1-2 часа после приема *силденафила* и были обратимыми, исчезая обычно через 3-6 часов. Эффекты *силденафила* на сетчатку глаза дозозависимы и обусловлены ингибирующим воздействием *силденафила* на фосфодиэстеразу – фермент, вовлеченный в ретинальную фототрансдукцию. Они не связаны с тяжелыми повреждениями глаза, однако особую осторожность нужно проявлять в случаях, когда у пациентов имеются дегенеративные изменения сетчатки.

*Тадалафил* также способен поражать цветовое зрение (реже, чем *силденафил*), вызывая цианопсию. Нарушения цветового зрения отмечались также при использовании *варденафила*.

### **Дигоксин: симптом передозировки.**

*Дигоксин* – сердечный гликозид, имеет узкий терапевтический индекс и может вызвать угрожающие жизни сердечные нарушения. Нарушения цветового зрения в виде превалирования желтого цвета (намного реже – зеленого, красного, коричневого или белого) являются признаком передозировки *дигоксина*.

При назначении *дигоксина* пациенты и ухаживающие за ними лица должны быть осведомлены о том, что *дигоксин* имеет узкий терапевтический диапазон, о симптомах его передозировки (преимущественно,

желудочно-кишечных, нейропсихиатрических, включая изменения цветового зрения) и о ее потенциально тяжелых последствиях.

При возникновении этих нарушений, следует определить уровень дигоксина в крови, при необходимости откорректировать дозу и тщательно контролировать состояние пациента.

#### **Другие сердечно-сосудистые лекарства.**

*Транексаминовая кислота* – антифибринолитический препарат, может вызвать поражение сетчатки со зрительными нарушениями, в том числе и цветового зрения, которые часто проходят в течение нескольких дней после отмены лекарства, но иногда сохраняются при пребывании пациента в плохо освещенных местах.

Появление желтоватого оттенка наблюдается при использовании двух диуретиков – *гидрохлоротиазида* и *фуросемида*.

#### **Противовирусные интерфероны и диданозин: поражения сетчатки глаза**

*Интерферон альфа* может вызывать поражения сетчатки. Острота зрения при этом обычно не нарушается, однако существуют сообщения о развитии тяжелого и необратимого снижения остроты зрения, также как и нарушения полей зрения. Установлено, что частота развития симптоматических и бессимптомных зрительных нарушений среди пациентов, получающих интерферон альфа (непегилированный или пегилированный), в течение первых трех месяцев лечения колеблется между 20% и 80%. Отмечается также развитие нарушений цветового зрения.

*Диданозин* – антиретровирусный препарат – может повреждать сетчатку глаза и зрительный нерв. При применении препарата рекомендуется ежегодный офтальмологический мониторинг, включающий исследование цветового зрения.

#### **Некоторые противотуберкулезные лекарства: зрительная нейропатия**

*Этамбутол* может вызывать зрительную нейропатию с установленной частотой развития в зависимости от суточной дозы 1-18% при длительности лечения более 2 месяцев. Это может привести к различным нарушениям зрения, в том числе, к снижению остроты зрения, изменениям зрительных полей и искажению восприятия красного и зеленого цветов. Эти нарушения обычно исчезают через несколько недель или месяцев, иногда позднее, но могут быть и необратимыми.

Зрительную нейропатию способен вызывать также *изониазид*.

#### **Другие антибиотики: зрительная нейропатия.**

Хинолоны, такие как *налидиксовая кислота* и *флуемквин*, могут вызывать нейросенсорные побочные эффекты, в том числе расплывчатое



зрение. Имеются сообщения также о развитии преходящей цианопсии.

Случаи развития зрительной нейропатии отмечались при использовании *линезолида*, лекарства, способного вызывать периферическую нейропатию, особенно, при длительности лечения более 28 дней. Одним из возможных механизмов является ингибирование линезолидом синтеза митохондриальных белков. Нарушение цветового зрения является предупреждающим симптомом.

Случаи зрительной нейропатии, приводящие к развитию изменений цветового зрения, снижения остроты зрения и появлению скотом, были зарегистрированы также при использовании *метронидазола*. После отмены препарата иногда сохраняются остаточные явления.

Нарушения цветового зрения могут вызывать также противогрибковые препараты из группы имидазола, такие как *вориконазол*.

#### **Некоторые противомаларийные лекарства: ретинопатия.**

*Хлорохин* может вызвать повреждение сетчатки, особенно при длительном использовании высоких доз, что приводит к затуманенному зрению, затруднениям фокусировки, ухудшенному цветовому зрению и, возможно, тяжелой потере остроты зрения. Эти изменения могут сохраняться и даже ухудшиться после отмены лекарства.

Передозировка *хинина* приводит к токсическому воздействию на глаза. В клиническом испытании из 165 пациентов с острой передозировкой *хинина* у 42% наблюдались зрительные нарушения, включающие затуманенное зрение, изменения цветового зрения, нарушения полей зрения и слепоту. Остаточные явления могут сохраняться после отмены препарата. Возможными механизмами являются воздействие на сосудистую сеть сетчатки и прямое токсическое действие на сетчатку.

#### **Лекарства для лечения метаболических нарушений.**

*Дефероксамин*, комплексон железа, особенно при длительном лечении высокими дозами способен вызывать зрительные нарушения, включающие катаракту, зрительную нейропатию, изменения цветового, периферического и ночного зрения. Эти нарушения обычно исчезают после отмены препарата.

*Розиглитазон*, противодиабетический препарат, может вызывать макулярный отек, приводящий к снижению цветового восприятия и затруднениям адаптации к темноте. После отмены препарата наблюдается улучшение или исчезновение этих симптомов.

#### **НСВПЛ и гидроксихлорохин**

Нестероидные противовоспалительные лекарства, такие как *индометацин* и его производные, могут вызывать зрительную нейропатию с поражением цветового зрения.



Подобно *хлорохину*, *гидроксихлорохин* и *пеницилламин*, используемые при лечении ревматоидного артрита, могут вызывать ретинопатию, приводящую к нарушениям цветового зрения.

**Нейропсихотропные лекарства: карбамазепин и фенотиазины**

При использовании *карбамазепина* наблюдались случаи поражения цветового зрения, что, вероятно, обусловлено поражением сетчатки глаза.

Фенотиазины могут вызывать пигментативные нарушения сетчатки, зависящие от длительности лечения и используемых доз. При использовании *тиоридазина* также отмечается развитие нарушений цветового зрения (в том числе, появление коричневого оттенка), которые могут ухудшиться после отмены препарата.

Ингибиторы МАО могут вызвать тяжелые необратимые поражения глаз, которым предшествует поражение цветового зрения.

**Изотретиноин.**

*Изотретиноин* может вызывать изменения в слизистых оболочках и эпителиальных тканях, в том числе и в структурах глаза. Сообщалось о многих глазных побочных эффектах, включающих редко развивающиеся нарушения цветового зрения, которые проходили после отмены препарата.

**Другие лекарства.**

У *дименгидрината* – противогистаминного препарата, обнаружена способность оказывать воздействие на процесс распознавания цветов.

*Дисульфирам* может вызывать развитие периферической нейропатии, зрительной нейропатии и атрофии. Сообщалось также о случаях нарушения цветового зрения. Эти неврологические поражения могут сохраняться до двух лет после отмены *дисульфирама*.

*Translated from Rev Prescrire February 2012: 32 (340): 113-116*

*Prescrire International May 2012/Volume 21, N 127: 126-128*

## МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

### **ОСТРЫЙ ПРИСТУП МИГРЕНИ: СНАЧАЛА ПАРАЦЕТАМОЛ**

**Около половины пациентов с острым приступом мигрени ощущают существенное облегчение через 2 часа после приема внутрь парацетамола в разовой дозе 1000 мг.**

Лечение острого приступа мигрени предполагает назначение, в первую очередь, неспецифических анальгетиков. Насколько эффективен парацетамол в этой связи?

Группа ученых Кохрейновского сотрудничества проанализировала результаты всех доступных рандомизированных клинических испытаний у взрослых, страдающих мигренью. Было идентифицировано 4 клинических испытания, сравнивающих эффективность парацетамола в разовой дозе 1000 мг с плацебо у 1293 пациентов.

В трех испытаниях (717 пациентов) не был учтен интервал времени между возникновением острого приступа и введением парацетамола. В течение 2 часов после введения 1000 мг парацетамола у 56% пациентов симптомы значительно уменьшились, в группе плацебо облегчение наступило лишь у 36%, т.е. улучшение в группе парацетамола отмечалось 1,6 раз чаще (ДИ- 95% – 1,3-1,8). Полное устранение симптомов мигрени отмечалось у 19% пациентов в группе парацетамола, в группе плацебо оно составляло 10%.

В другом исследовании, в котором участвовало 576 пациентов, препарат принимался при первых признаках мигрени. Спустя 2 часа количество пациентов с улучшением состояния после приема парацетамола превышало число участников группы плацебо в 2 раза (95% ДИ: 1,47-2,57).

Парацетамол был также более эффективен, чем плацебо, в устранении таких симптомов, как тошнота, фотофобия и фонофобия.

В 2 исследованиях (635 пациентов) 24% больных группы парацетамола были вынуждены дополнительно принять анальгетик после возобновления боли, в группе плацебо количество таких случаев составило 41% (статистически достоверно).

Существенной разницы в частоте развития побочных эффектов в обеих группах этих испытаний не отмечено. Более того, парацетамол является неспецифическим анальгетиком первого выбора с наименьшим числом побочных эффектов.

**На практике.** Более трети пациентов с мигренью испытывают облегчение от плацебо. Однократная доза парацетамола в 1000 мг более эффективна. Его применение вызывает существенное улучшение у половины участников, предупреждает повторные приступы и не имеет серьезных побочных эффектов.

*Prescrire International, May 2012/ Volume 21, N 127: 132*

*Translated from Rev.Prescrire September 2011: 31 (335) : 687-688.*

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩИМ ВРАЧАМ

### *Дорогие читатели!*

Представляем вашему вниманию статью доктора Г.А. Магуайра, опубликованную в журнале «Психиатрия и психофармакотерапия» №6 за 2006 г., в которой на основании клинко-фармакологического анализа описаны внутригрупповые отличия атипичных антипсихотиков (нейролептиков) и дана их новая классификация. Мы надеемся, этот подход будет содействовать более осознанному и рациональному выбору наиболее эффективного и безопасного антипсихотического средства при терапии психических расстройств.

## **ПОВЫШЕНИЕ УРОВНЯ ПРОЛАКТИНА ПРИ ТЕРАПИИ АНТИПСИХОТИКАМИ: МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ И КЛИНИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ**

**Г.А.Магуайр США**

### **Введение**

Различия в механизмах действия антипсихотиков определяют различия в показателях эффективности и побочных эффектов этих препаратов. Применение антипсихотиков, не влияющих на уровни пролактина (побочный эффект, который может иметь серьезные клинические последствия независимо от длительности терапии) и не вызывающих моторных побочных эффектов, может сопровождаться повышением конечной эффективности лечения. Соответственно все 3 указанные факторы – эффективность, моторные нарушения и уровни пролактина – могут использоваться для классификации антипсихотиков.

### **Пересмотр классификации антипсихотиков**

Антипсихотики подразделяются на препараты старого и нового поколений. Для описания основных двух классов антипсихотиков используют термины типичный и атипичный. Препараты нового поколения, т.е. атипичные антипсихотики, которые характеризуются редуцированным риском моторных побочных эффектов, рекомендуются в качестве препаратов первого выбора.

Однако атипичные антипсихотики различаются по показателям эффективности и безопасности: некоторые из них близки к типичным нейролептиками, другие значительно отличаются от них. В целях оптимизации систематики антипсихотиков авторы предлагают новую классификацию с подразделением их на 3 класса (табл. 1). В рамках этой классификации антипсихотики дифференцируются в соответствии

с особенностями спектра эффективности, а также показателями риска моторных нарушений и изменений концентрации пролактина, т.е. основными клиническими эффектами, связанными с механизмами действия препаратов.

Таблица 1.

**Пересмотренная классификация антипсихотиков<sup>1</sup>**

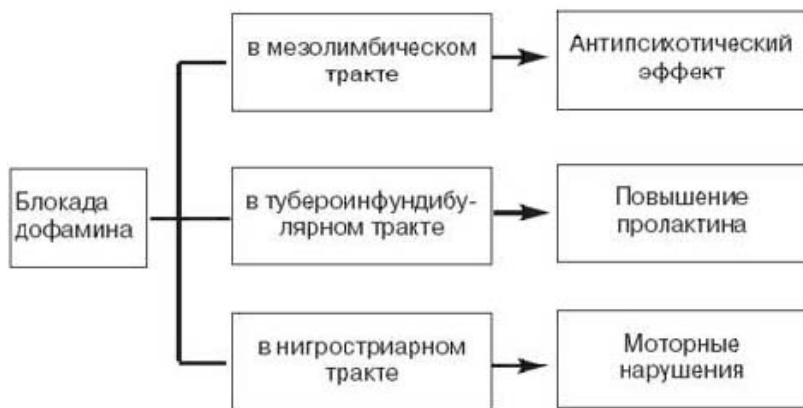
Антипсихотик	Эффективность	ЭПС/ПД (риск)	Пролактин (уровень)
Первое поколение (галоперидол, хлорпромазин и др.)	Только позитивные симптомы	Высокий	Повышение
Второе поколение (рисперидон, зипрасидон?)	Позитивные и негативные симптомы	Дозозависимый	Повышение
Третье поколение (клозапин, оланзапин, кветиапин)	Широкий спектр (для кветиапина окончательно не установлен)	Низкий	Без изменений
<sup>1</sup> Данные G.Maguire и C.Nemes [1]. ПД – поздняя дискинезия, ? – недостаток данных.			

В соответствии с данной классификацией предпочтительными являются препараты третьего поколения – клозапин, оланзапин и кветиапин. Эти антипсихотики обладают улучшенными показателями эффективности при минимальном риске развития экстрапирамидных симптомов (ЭПС) и отсроченной дискинезии, а также не влияют на концентрацию пролактина. В отличие от других антипсихотиков эти препараты улучшают настроение и когнитивные функции (в отношении кветиапина, относительно нового препарата, необходимо дополнительное подтверждение).

Названия категорий в новой классификации не связаны с хронологией появления антипсихотиков на рынке. Например, клозапин является первым атипичным антипсихотиком, но отнесен к препаратам третьего поколения в связи с особенностями профиля эффективности и безопасности.

**Механизмы действия антипсихотиков**

Все три показателя, заложенные в основу классификации – эффективность, моторные нарушения и изменение уровней пролактина – обусловлены блокадой определенных дофаминергических путей в головном мозге (см. рисунок).



**Рисунок. Механизмы действия антипсихотиков (адаптировано с разрешения P.Seeman и T.Tallerico [2]).**

Собственно антипсихотический эффект связан с блокадой мезолимбических дофаминовых путей, однако на сегодня нет ни одного препарата с селективным действием в этой области головного мозга. Тем не менее, именно антипсихотики третьего класса – оланзапин, клозапин и кветиапин – обладают относительно специфичным мезолимбическим действием в отношении блокады дофамина. При их применении сохраняется активность тубероинфундибулярных и nigrostriарных дофаминергических путей, что реализуется минимизацией риска моторных нарушений и повышения уровней пролактина.

**Риск ЭПС**

По данным P.Seeman и T.Tallerico [2], риск развития ЭПС определяется степенью связывания антипсихотиков с рецепторами дофамина D2: чем прочнее такое связывание, тем тяжелее экстрапирамидные нарушения. Препараты третьего класса, не вызывающие выраженных

ЭПС, значительно легче освобождают рецепторы D2 по сравнению с антипсихотиками других классов и, в порядке убывания силы связывания, располагаются следующим образом: оланзапин – клозапин – кветиапин.

### ***Риск повышения пролактина***

Без терапии антипсихотиками уровень пролактина у больных шизофренией не отличается от такового в общей популяции (вне периода лактации) и варьирует от 1 до 25 нг/л [3]. Применение типичных нейролептиков сопряжено с повышением уровня пролактина. В ряду доступных сегодня атипичных антипсихотиков максимально высокие показатели гиперпролактинемии выявляются при терапии рисперидоном (у женщин в предклимактерическом периоде, получающих рисперидон, зафиксировано повышение уровня пролактина до 100–200 нг/л). При использовании клозапина, кветиапина и оланзапина значимого увеличения содержания пролактина не наблюдается в результате щадящего действия на тубероинфундибулярный тракт. Кветиапин не влияет на уровень пролактина даже в максимальных рекомендуемых дозах [4]. Терапия оланзапином может сопровождаться небольшим и кратковременным (1-я неделя приема) повышением исходных показателей пролактина; в дальнейшем его концентрация спонтанно нормализуется [5].

### ***Последствия повышения уровня пролактина***

Вопреки распространенной среди клиницистов тенденции игнорирования значимости гиперпролактинемии, этот побочный эффект антипсихотиков может иметь серьезные социальные и медицинские последствия (табл. 2). Отчетливые симптомы гиперпролактинемии, как правило, развиваются при высоких плазменных концентрациях пролактина (более 30–60 нг/л) [6].

Одним из важных клинических последствий гиперпролактинемии, индуцированной антипсихотиками, является депрессия. Связь гиперпролактинемии с депрессией может осуществляться за счет дефицита эстрогенов в условиях гиперпролактинемии, который обнаруживает сопряженность, в том числе с аффективными, когнитивными и другими психопатологическими расстройствами [7]. В соответствии с данными других исследователей, пролактин способен прямо влиять на настроение (независимо от изменения уровня эстрогенов). В результате исследования женщин с гиперпролактинемией R.Kellner и соавт. [8] обнаружили повышенные показатели депрессии, тревоги и враждебности.

Таблица 2.

**Потенциальные клинические последствия гиперпролактинемии,  
связанной с антипсихотиками**

Женщины	Мужчины
Кратковременная терапия	
Менструальные расстройства	Утрата либидо
Галакторея	Нарушения эрекции
Набухание молочных желез	Нарушения эякуляции
Половые дисфункции	Снижение сперматогенеза
Бесплодие	Гинекомастия
Длительная терапия	
Снижение плотности костной ткани вследствие относительного или абсолютного дефицита эстрогена	Снижение плотности костной ткани вследствие относительного или абсолютного дефицита тестостерона
Сердечно-сосудистые заболевания?	Сердечно-сосудистые заболевания?
Рак (молочной железы, эндометрия)?	Депрессия?
Депрессия?	

По данным современных исследований, антипсихотики третьего класса (клозапин, оланзапин и кветиапин) не имеют депрессогенных свойств (в противоположность стандартным нейролептикам) и обладают достоверно более выраженным антидепрессивным эффектом при лечении больных шизофренией, чем атипичные антипсихотики второго класса (рисперидон и др.). Одним из объяснений такого преимущества может быть щадящее влияние на секрецию пролактина, а также минимальный уровень ЭПС (еще один побочный эффект ряда антипсихотиков, сопряженный с депрессогенным действием).

**Стратегии преодоления гиперпролактинемии, индуцированной антипсихотиками**

Гиперпролактинемию можно редуцировать переводом на антипсихотик, не вызывающий повышения уровня пролактина. Показано, что замена галоперидола на оланзапин приводит к нормализации концентраций пролактина в крови пациентов [9].

Другой, более гибкий подход, предусматривает применение пролактин-снижающих медикаментов, если клиническая ситуация не



позволяет полностью отменить антипсихотик, индуцирующий гиперпролактинемию. В качестве таких средств могут использоваться бромкриптин и перголид. Эти препараты способны купировать депрессивные симптомы и враждебность в послеродовом периоде [8], а также способствуют редукции депрессии у женщин с пролактин-продуцирующими опухолями (пролактиномы) [10]. Однако эффективность такого подхода в клинике пока не изучалась. Опубликовано только одно наблюдение успешного применения бромкриптона для купирования симптомов гиперпролактинемии (остеопороз, галакторея, аменорея) у 28-летней женщины с шизофренией, принимавшей в течение 7 лет стандартный нейролептик [11].

### **Заключение**

Гиперпролактинемия остается «скрытым» побочным эффектом ряда антипсихотиков. Пациенты редко сообщают о симптомах гиперпролактинемии самостоятельно. В ходе терапии антипсихотиками клиницист должен регулярно расспрашивать пациента с целью выявления симптомов галактореи и гинекомастии, депрессии и половых дисфункций. Гиперпролактинемия может иметь ряд серьезных клинических последствий, поэтому клиницистам необходимо учитывать риск отдаленных последствий повышения уровня пролактина в аспекте вреда здоровью больного, снижения комплаентности и развития депрессии.

### **Литература**

1. Maguire GA, Neme C. A revised nomenclature of antipsychotic medications. *CNS News: Special Report*, Aug. 2–6, 2001.
2. Seeman P, Tallerico T. Antipsychotic drugs which elicit little or no parkinsonism bind more loosely than dopamine to brain D2 receptors, yet occupy high levels of these receptors. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 123–34.
3. Kuruvilla A, Srikrishna G, Peedicayil J et al. A study on serum prolactin levels in schizophrenia: correlation with positive and negative symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8: 177–9.
4. Arvanitis LA, Miller BG, and the Seroquel Trial 13 Study Group. Multiple fixed doses of Seroquel (quetiapine) in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a comparison with haloperidol and placebo. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 233–46.
5. Tran PV, Hamilton SH, Kuntz AJ et al. Double-blind comparison of olanzapine versus risperidone in the treatment of schizophrenia

- and other psychotic disorders. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17: 407–18.
6. Arana GW. An overview of side effects caused by typical antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 2000; 61 (suppl. 8):5–11.
  7. Panay N, Studd JW. The psychotherapeutic effects of estrogens. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 353–65.
  8. Kellner R, Buckman MT, Fava M et al. Prolactin, aggression and hostility: a discussion of recent studies. *Psychiatr Dev* 1984; 2: 131–8.
  9. David SR, Taylor CC, Kinon BJ et al. The effects of olanzapine, risperidone, and haloperidol on plasma prolactin levels in patients with schizophrenia. *Clin Ther* 2000; 22: 1085–96.
  10. Mattox JH, Buckman MT, Bernstein J et al. Dopamine agonists for reducing depression associated with hyperprolactinemia. *J Reprod Med* 1986; 31: 694–8.
  11. Kartaginer J, Ataya K, Mercado A et al. Osteoporosis associated with neuroleptic treatment: a case report. *J Reprod Med* 1990; 35: 198–202.
  12. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl. 4): 56–62.