

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

Խմբագրակազմ

Գլխ. խմբագիր՝

Գլխ. խմբագրի տեղակալ՝

Խմբագիր՝

Օգնական՝

Խմբագիր - դիզայներ՝

դոցենտ, բ.գ.թ. Ա. Արխաչյան

դոցենտ, բ.գ.թ. Գ. Ալիանյան

բ.գ.դ. Ն. Միրզոյան,

Ա. Ազարյան

Զ. Պետրոսյան

Խմբագրական խորհուրդ

Նախագահ՝

բ.գ.դ. Ն. Թովեջյան

Անդամներ՝

պրոֆ. Է. Ամրոյան, Լ. Ղազարյան

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

Регистрационный 03U066290 20.10.2004 г.

Редакция:

Гл. редактор:

доц., к.м.н. А. Айвазян

Заместитель гл. редактора:

доц., к.м.н. Г. Аслаян,

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

О Г Л А В Л Е Н И Е

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ	3
<i>Международный скандал в фармацевтическом мире</i>	3
<i>Рецептурные комбинированные препараты, содержащие более 325 мг ацетаминофена (парацетамола): заявление FDA – рекомендация по прекращению выписывания и продажи</i>	5
<i>Розиглитазон – обзор безопасности</i>	6
<i>Пересмотр инструкций инъекционных и пероральных форм фторхинолонов</i>	8
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ	9
<i>Ингибиторы АПФ, блокаторы АТII рецепторов и беременность: поражение почек у плода</i>	9
<i>НСПВЛ: Острое поражение почек, также у детей</i>	10
<i>Антидепрессанты из группы СИОЗС:</i>	10
<i>Кровоизлияние в мозг</i>	10
<i>Метоклопрамид: ограничение показаний, доз и длительности лечения</i>	11
<i>Вкратце о зрительных нейропатиях</i>	12
ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ	14
<i>«Амебы, пожирающие мозг»</i>	14
<i>Помидоры в рационе уменьшают вероятность рака груди</i>	17
<i>Употребление орехов при беременности снижает риск аллергии на них у ребенка в будущем</i>	18
<i>Эксперты предупреждают: витамины в таблетках – это пустая трата денег</i>	18
<i>Известный тимолептик литий оказался лекарством от острой почечной недостаточности</i>	19
<i>Пережитый страх передается по наследству</i>	20
МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ	22
<i>Кальциевые добавки:</i>	22
<i>Сердечно-сосудистый риск?</i>	22
<i>Прамипексол: сердечная недостаточность</i>	26
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	27
<i>Не использовать лекарства для предотвращения лактации</i>	27
<i>Листерия: не только во время беременности</i>	31
<i>Какие лекарства безопасны для приема во время беременности?</i>	32

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СКАНДАЛ В ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ МИРЕ

Во Франции разразился крупнейший скандал вокруг препарата «Медиатор», который применялся во Франции с 1976 года. По приблизительным оценкам его использовали около 5 миллионов человек – как средство для похудения. Для сотен из них прием лекарства оказался роковым. По официальным данным уже насчитывается, по меньшей мере, 500 смертных случаев. Но озвучены и другие цифры – 2 тысячи смертей, 3.5 тысячи человек обращались за врачебной помощью.

«Медиатор», выпускаемый в виде таблеток, был предназначен для диабетиков с избыточным весом. Быстрый эффект, плюс масштабная рекламная кампания сделали этот препарат одним из самых продаваемых. Миллионы людей – не только диабетики, но и абсолютно здоровые люди, желающие быстро похудеть – активно принимали «Медиатор». Только спустя 12 лет после интенсивной продажи препарата во Франции подготовили специальный доклад о его потенциальной угрозе.

Французский медицинский журнал «Prescrire», по результатам отчета по безопасности 1998, писал о необходимости изъятия препарата с рынка. Входящий в состав «Медиатора» компонент **бенфлуорекс** относится к группе амфетаминов – сильнейших психостимуляторов, которые заставляют организм работать на износ, значительно повышая риск развития ишемической болезни сердца, и могут привести к острой сердечной недостаточности или инфаркту миокарда. Однако официальная инструкция препарата такой информации не содержала.

Несмотря на критические статьи Prescrire и официальный отчет по использованию препарата, во Франции Медиатор не запретили к применению. По данным судебного расследования, компания, путем махинаций и давления на чиновников, не стала снимать с производства товар, который приносил баснословную выручку. Однако в США, а затем в Испании и Италии лекарство запретили. В России «Медиатор» не продавался, но его заочно внесли в списки наркотических и психотропных веществ.

Лишь в 2008 году известная во Франции врач Ирен Фрашон смогла доказать прямую связь между применением «Медиатора» и проблемами с сердцем. Год спустя препарат запретили и во Франции. Основателю и главе одной из крупнейших французских фармацевтических корпораций с годовым доходом свыше 3,5 миллиардов евро Жаку Сервье 22 сентября

2011 года предъявили обвинения в непредумышленном убийстве, обмане и мошенничестве. Жак Сервье всего лишь 3 года назад получил высшую национальную награду – Орден Почетного легиона – из рук президента страны Николя Саркози, который в свое время работал в этой компании в качестве юриста. А теперь 89-летний Жак Сервье, возможно, проведет остаток дней за решеткой.

Министр здравоохранения Франции Ксавье Бертран подчеркнул, что вовремя изъять опасное лекарство с рынка не позволила инертность и неповоротливость соответствующих регуляторных органов. Он также заявил, что считает своим долгом перестроить всю систему, тем более, что случай с бенфлуорексом – не единственный.

Ссылки:

1. *Flaysakier JD. Do French doctors really want to know about benfluorex? BMJ 10 December 2010*
2. *Benkimoun P. French doctors demand to know why drug stayed on the market so long. BMJ 341:doi:10,1136/bmj.c6682*

Prescrire 30 June 2011

<http://english.prescrire.org/en/81/168/47030/0/NewsDetails.aspx>

*После скандала, вызванного применением Медиатора, национальная лекарственная политика Франции была подвергнута всеобщему обсуждению. Многие организации приняли участие в дебатах, нацеленных на разработку предложений по ее усовершенствованию, в частности: *Prescrire*, делегация от Национального собрания Франции, Сенат Франции, делегация, созданной под мандатом французского президента, Генеральная Инспекция Социальной Службы Франции (IGAS, *Inspection General des Affaires Sociale*), а также «*Les Assises du medicament*» – Национальная конференция по лекарственной политике, посвященная именно этому случаю. Министерство здравоохранения Франции приняло значительную часть предложений, выдвинутых этими организациями.*

По материалам CoRSUM Coalition for Rational and Safe Use of Medicines

MEDEX, Volume 16. Issue 4, 2011

РЕЦЕПТУРНЫЕ КОМБИНИРОВАННЫЕ ПРЕПАРАТЫ, СОДЕРЖАЩИЕ БОЛЕЕ 325 МГ АЦЕТАМИНОФЕНА (ПАРАЦЕТАМОЛА): ЗАЯВЛЕНИЕ FDA – РЕКОМЕНДАЦИЯ ПО ПРЕКРАЩЕНИЮ ВЫПИСЫВАНИЯ И ПРОДАЖИ

14 января 2014 г. Управление по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) рекомендует специалистам здравоохранения прекратить выписывание и продажу *рецептурных комбинированных лекарственных продуктов, содержащих более 325 мг парацетамола в одной таблетке, одной капсуле или одной единице другой лекарственной формы*. Отсутствуют данные о том, что прием более 325 мг парацетамола в одной дозировочной единице обеспечивает дополнительную пользу, которая перевешивает дополнительный риск поражения печени. Более того, ограничение количества парацетамола в одной дозировочной единице снизит риск развития тяжелого поражения печени при случайной передозировке, которая может привести к печеночной недостаточности, необходимости пересадки печени и смерти.

Случаи тяжелого поражения печени под воздействием парацетамола развиваются у пациентов, которые

- *превысили назначенную дозу парацетамол-содержащих комбинированных препаратов в 24-часовой период;*
- *одновременно приняли более одного комбинированного препарата, содержащего парацетамол ;*
- *принимали алкоголь одновременно с препаратами парацетамола.*

В январе 2011 г. FDA попросило производителей комбинированных препаратов, содержащих парацетамол, до 14 января 2014 г. ограничить количество парацетамола 325 миллиграммами в таблетке или капсуле с целью защиты потребителей от риска тяжелого поражения печени, которое может быть результатом приема большого количества парацетамола. Речь идет о рецептурных препаратах, содержащих парацетамол в комбинации с другими анальгетиками (наиболее часто – опиоидами). Их назначают при болях вследствие острой травмы, послеоперационной боли или боли после стоматологических процедур.

Парацетамол широко используется также в качестве безрецептурного обезболивающего и жаропонижающего лекарства и часто находится в комбинации с другими ингредиентами, такими как противокашлевые и противопростудные ингредиенты. Относительно безрецептурных

препаратов парацетамола FDA сделает официальное заявление в другой регуляторной категории.

Более половины производителей добровольно выполнили требование FDA. Однако некоторые рецептурные комбинированные препараты, содержащие более 325 мг в одной дозировочной единице, все еще продолжают оставаться доступными. В ближайшем будущем FDA планирует предпринять действия по отзыву разрешения на продажу все еще находящихся на фармацевтическом рынке США рецептурных комбинированных препаратов, содержащих более 325 мг парацетамола в одной дозировочной единице.

РЕКОМЕНДАЦИИ: FDA рекомендует специалистам здравоохранения соблюдать осторожность при назначении комбинированных лекарственных препаратов, содержащих парацетамол. FDA также рекомендует фармацевтам, получившим рецепт на комбинированные препараты, содержащие более 325 мг парацетамола в дозировочной единице, проконсультироваться с врачом, прописавшим лекарство, для обсуждения выдачи препарата с более низким содержанием парацетамола. При необходимости все еще могут быть назначены две таблетки или две капсулы. В этом случае общая доза парацетамола должна составлять 650 мг (количество, находящееся в двух 325 миллиграммовых дозировочных единицах).

При принятии решения об индивидуальной дозировке специалисты здравоохранения всегда должны учитывать количество как парацетамола, так и опиоидных компонентов в рецептурных лекарственных препаратах.

http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm381650.htm?source=govdelivery&utm_medium=email&utm_source=govdelivery

РОЗИГЛИТАЗОН – ОБЗОР БЕЗОПАСНОСТИ

Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США установило, что согласно данным последних исследований, лекарства, содержащие **розиглитазон** (такие как Avandia, Avandaryl и их генерики), не вызывают повышение риска инфаркта миокарда по сравнению со стандартными препаратами для лечения диабета II типа – метформином и производными сульфонилмочевины. В результате Управление считает необходимым снять ограничения на назначение и выписывание препаратов розиглитазона, введенные в 2010 г.

Это решение основано на результатах обзора данных широкомасштабного, продолжительного клинического испытания, проведенного в Институте клинических исследований Дюке (Duke Clinical Research Institute – DCRI), и поддержано внешними экспертами – на основании всесторонней повторной оценки.

Диабет II типа – заболевание, которое может привести к развитию серьезных осложнений и преждевременной смерти. Розиглитазон может быть препаратом выбора для контроля уровня сахара крови для некоторых пациентов. Больные диабетом II типа в тесном взаимодействии с лечащим врачом должны продолжить совместный поиск выбора наиболее приемлемого лечения.

FDA продолжает постмаркетинговую оценку безопасности и эффективности лекарств.

В случае с розиглитазоном предварительные данные комбинированного анализа в большинстве своем, краткосрочных, рандомизированных клинических испытаний розиглитазона позволили предположить повышение риска развития сердечных приступов, что послужило основанием для включения розиглитазона в программу Стратегии оценки и снижения риска (Risk Evaluation and Mitigation Strategy – REMS). В результате, для обеспечения превалирования пользы препарата над риском, программа REMS ограничила использование розиглитазона,

Несмотря на сохранение некоторой научной неточности в определении кардиоваскулярной безопасности препаратов розиглитазона, в свете повторного изучения результатов клинического испытания по оценке влияния розиглитазона на кардиоваскулярный исход и регуляцию гликемии при диабете (Rosiglitazone Evaluated for Cardiovascular Outcomes and Regulation of Glycemia in Diabetes [RECORD] trial), мнение FDA существенно изменилось, и требования программы REMS будут пересмотрены.

Необходимо также обновить информацию по розиглитазону и включить новые данные в инструкции препаратов.

druginfo@fda.hhs.gov

ПЕРЕСМОТР ИНСТРУКЦИЙ ИНЪЕКЦИОННЫХ И ПЕРОРАЛЬНЫХ ФОРМ ФТОРХИНОЛОНОВ

15 августа 2013 г. Управление по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA) потребовало пересмотра инструкций всех антибиотиков фторхинолонового ряда с целью более подробного описания серьезного побочного эффекта – периферической нейропатии.

Риск развития периферической нейропатии возникает только при системном применении фторхинолонов. Одобренные к применению в США препараты из группы фторхинолонов включают левофлоксацин, ципрофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин, офлоксацин и гемифлоксацин. Для местных лекарственных форм фторхинолонов в виде ушных и глазных препаратов риск развития этого побочного эффекта не выявлен.

При развитии у пациента симптомов периферической нейропатии прием фторхинолонов следует прекратить и перевести пациента на другое нефторхинолоновое антибактериальное лекарство, за исключением случаев, когда польза от продолжения лечения фторхинолоном превышает риск.

Симптомы периферической нейропатии (поражение нервов конечностей) включают боль, чувство жжения, покалывания, онемения, слабость или изменение тактильной, болевой, температурной чувствительности или чувства положения тела в пространстве. Периферическая нейропатия может возникнуть в любое время в период приема фторхинолонов и может длиться от нескольких месяцев до нескольких лет после прекращения лечения, а также быть необратимой.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm365050.htm>

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ИНГИБИТОРЫ АПФ, БЛОКАТОРЫ АТII РЕЦЕПТОРОВ И БЕРЕМЕННОСТЬ: ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК У ПЛОДА

Не подвергать плод подобному воздействию.

Ретроспективное исследование 21 женщины получавших блокаторы АТII рецепторов (20 случаев) или ингибиторы АПФ (1 случай) в течение беременности, послужило напоминанием о серьезных пагубных последствиях внутриутробного воздействия этих лекарств. Данные были собраны 15 Французскими центрами в период между 2001 и 2011 гг.

Средняя продолжительность воздействия составляла 28 недель. В 4 случаях лекарства принимались в течение всей беременности.

Во всех 21 случаях объем амниотической жидкости был патологически низким (олигогидрамнион). Восемь беременностей были прерваны, а в 2 двух случаях наблюдалась внутриутробная гибель плода. В девяти из этих 10 случаев было проведено гистологическое исследование почек: тубулярная дисплазия почек наблюдалась в 7 случаях, тогда как в двух остальных случаях нарушений почечной ткани не отмечалось. Провести гистологическое обследование в остальных 10 случаях было невозможно из-за мацерации плода.

Другие 11 беременностей закончились рождением живого ребенка. Одному из младенцев в возрасте 1 года было проведено хирургическое вмешательство по поводу врожденного порока сердца. Пятеро новорожденных умерли от почечной недостаточности в течение 1 недели жизни.

Остальные 6 детей выжили и находились под наблюдением в течение, по крайней мере, первого года жизни. У пятерых развилась хроническая почечная недостаточность, одному из которых в возрасте 6 лет была проведена трансплантация почки. Только у одного из 11 живорожденных детей в возрасте 2 лет почки функционировали нормально.

НА ПРАКТИКЕ. Женщины, планирующие беременность, не должны использовать ингибиторы АПФ или блокаторы АТII рецепторов. При выборе этих препаратов важна эффективная контрацепция. Специалисты здравоохранения должны идентифицировать лекарства, обладающие тератогенными и фетотоксическими свойствами, и информировать женщин об этих серьезных рисках.

*Translated from Rev Prescrire June 2013; 33 (356):429
Prescrire International October 2013/Volume 22, N 142:243*

НСПВЛ: ОСТРОЕ ПОРАЖЕНИЕ ПОЧЕК, ТАКЖЕ У ДЕТЕЙ

Особая предосторожность необходима у детей, подверженных риску дегидратации.

Группой исследователей из США был проведен ретроспективный анализ когорты из 1015 детей с диагнозом «Острое поражение почек» в период между 1999 – 2010 гг.

В 2.7% случаях причиной острого поражения почек, очевидно, явилось воздействие НСПВЛ, которые вызвали острый тубулярный некроз у 21 ребенка и острый интерстициальный нефрит у остальных шести.

Данные о дозах были доступны для 20 детей: 15 получили препарат в пределах рекомендованных производителем доз, а 4 – комбинацию 2 НСПВЛ. 21 ребенок принимал НСПВЛ в течение менее 7 дней.

В 18 случаях развитию поражения почек способствовала дегидратация.

Из НСПВЛ были использованы ибупрофен (18 случаев), напроксен (3 случая), кеторолак (2 случая), комбинации ибупрофена с напроксеном (2 случая) и ибупрофена с кеторолаком (2 случая).

НСПВЛ широко используются, однако в редких случаях они вызывают серьезные побочные эффекты, в том числе – поражение почек. Особенную осторожность также следует проявлять у детей, подверженных риску дегидратации.

*Translated from Rev Prescrire June 2013; 33 (356):429
Prescrire International October 2013/Volume 22, N 142:242*

АНТИДЕПРЕССАНТЫ ИЗ ГРУППЫ СИОЗС: КРОВОИЗЛИЯНИЕ В МОЗГ

Увеличение риска в 1.5 раза

Антидепрессанты группы селективных ингибиторов захвата серотонина (СИОЗС) могут вызывать кровотечения, особенно, в желудочно-кишечном тракте. Считается, что развитие кровотечений опосредовано серотонином, который участвует в процессе агрегации тромбоцитов.

В конце 2012 г. был опубликован мета-анализ 16 эпидемиологических исследований относительно мозговых кровоизлияний. Пациенты, получающие СИОЗС, были более подвержены внутричерепному кровоизлиянию, чем пациенты контрольной группы: установленный относительный риск (ОР) 1.5 (95% доверительный интервал [95%ДИ]: 1.3 – 1.8). Повышение риска касалось внутримозгового, а не субарахноидального кровоизлияния..

Совместное применения СИОЗС с антагонистом витамина К приводило к более высокому риску, по сравнению с монотерапией антагонистом витамина К (ОР=1.6, 95%ДИ:1.3 – 1.8).

НА ПРАКТИКЕ. Следует учитывать этот риск, особенно у пациентов, имеющих геморрагические нарушения на данный момент или в анамнезе, или принимающих препараты, повышающие риск развития кровотечений.

*Translated from Rev Prescrire June 2013: 33 (356):434
Prescrire International July 2013/Volume 22, N 1140:185*

МЕТОКЛОПРАМИД: ОГРАНИЧЕНИЕ ПОКАЗАНИЙ, ДОЗ И ДЛИТЕЛЬНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ

Обзор безопасности, проведенный Комитетом по лекарственным продуктам для людей (CHMP) Европейского агентства по лекарствам (EMA), подтвердил, что в случаях длительного лечения метоклопрамидом или применения его в высоких дозах риск развития неврологических побочных эффектов, таких как экстрапирамидные нарушения и поздняя дискинезия, превышает пользу. На этом основании были введены новые ограничения и рекомендации по применению метоклопрамида, а именно:

- *метоклопрамид одобрен только для краткосрочного лечения (не более 5 дней). Препарат не следует использовать при таких хронических состояниях, как гастропарез, диспепсия и гастро-эзофагеальная рефлюксная болезнь, а также в составе комплексной терапии при проведении хирургических и радиологических процедур;*
- *препарат не должен использоваться у детей младше 1 года;*
- *у детей старше 1 года препарат должен использоваться для предотвращения отсроченной тошноты и рвоты после химиотерапии и для лечения послеоперационной тошноты и рвоты только в качестве препарата второго ряда (после обсуждения или при неэффективности других видов терапии);*
- *у взрослых метоклопрамид рекомендуется назначать для предотвращения и лечения тошноты и рвоты, связанных с химио- и радиотерапией, хирургическим вмешательством, и при острых приступах мигрени;*
- *максимальные рекомендуемые суточные дозы метоклопрамида*

должны быть ограничены и составлять: максимальная рекомендуемая суточная доза метоклопрамида для детей и взрослых 0,5 мг/кг; у взрослых обычная доза – 10 мг до 3 раз в сутки. У детей – 0,1-0,15 мг/кг до 3 раз/сутки;

- лекарственные формы для внутреннего применения, содержащие более 1 мг метоклопрамида в 1 мл, должны быть изъяты с фармацевтического рынка в связи с опасностью передозировки, особенно у детей.
- лекарственные формы для внутривенного введения, содержащие более 5 мг/мл, и ректальные свечи, содержащие 20 мг, также должны быть изъяты с фармацевтического рынка;
- для снижения риска развития побочных эффектов внутривенно метоклопрамид следует вводить в виде медленной болюсной инъекции в течение, как минимум, 3 минут;
- в связи с опасностью развития очень редких, но серьезных сердечно-сосудистых побочных эффектов метоклопрамида, особую осторожность следует проявлять при внутривенном введении препарата пациентам группы повышенного риска, а именно – пожилым пациентам, пациентам с нарушениями сердечной проводимости, брадикардией или нарушенным электролитным балансом, а также принимающим другие лекарства, которые удлиняют QT интервал.

<http://www.ema.europa.eu/>

ВКРАТЦЕ О ЗРИТЕЛЬНЫХ НЕЙРОПАТИЯХ

Зрительные нейропатии являются центральными нейропатиями, связанными с поражением зрительного нерва. Первыми симптомами обычно являются боль при движениях глазного яблока, нарушения цветового зрения и снижение центрального зрения. Причины развития этого нарушения различные и включают применение некоторых лекарств, большинство из которых вызывают также периферические нейропатии.

Зрительные нарушения, иногда приводящие к необратимой слепоте. Зрительные нейропатии, обусловленные лекарствами, обычно бывают двусторонними. Они начинаются со снижения остроты зрения, особенно в центральной части зрительного поля или иногда – со скотомы.

Симптомы могут развиваться вскоре после начала приема препарата или постепенно ухудшаться в течение терапии. Потеря зрения может

быть тяжелой степени, иногда – с развитием стойкой слепоты. Изредка наблюдаются также нарушения цветового зрения, боли в глазах и головные боли.

Зрительные нарушения могут быть необратимыми, но могут также уменьшаться, по крайней мере, частично, после отмены препарата. Для минимизации риска осложнений, зрительные нейропатии должны быть диагностированы как можно скорее, а подозреваемое лекарство следует немедленно отменить.

Зачастую те же самые лекарства вызывают периферические нейропатии. Лекарства, вызывающие зрительные периферические нейропатии преимущественно включают:

- *Противоопухолевые лекарства: паклитаксел, цисплатин, фторурацил, винкристин, оксалиплатин, бевацизумаб, дасатиниб, бортезомид;*
- *Антагонисты TNF-альфа;*
- *Противоинфекционные лекарства: сульфаметоксазол, линезолид, вориконазол, хинидин, этамбутол, интерферон альфа, дапсон, этионамид, изониазид, метронидазол, комбинация тиликвинол+тиброквинол.*
- *Нестероидные противовоспалительные лекарства;*
- *Сердечно-сосудистые препараты: амиодарон, миноксидил;*
- *Ингибиторы 5-фосфодиэстеразы: силденафил, тадалафил, варденафил;*
- *Другие лекарства: кломифен, дисульфирам, дефероксамин, бисфосфонаты, изотретиноин, пеницилламин, вигабатрин и др.*

НА ПРАКТИКЕ. В случае появления у пациентов жалоб на зрительные нарушения при применении лекарства, известного своей способностью вызывать нейропатии, оно должно быть немедленно отменено, а пациента следует направить к офтальмологу с целью предотвращения тяжелых зрительных осложнений.

Translated from Rev Prescrire April 2013; 33 (354):269-275

Prescrire International September 2013/Volume 22, N 141:210

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

«АМЕБЫ, ПОЖИРАЮЩИЕ МОЗГ»

Naegleria fowleri (обычно известная как «пожирающая мозг амеба») является микроскопической амебой (одноклеточным организмом), которая встречается в любой части земного шара. *Naegleria fowleri* обычно обитает в пресной воде (озерах, реках, горячих геотермальных источниках, теплой воде промышленных выбросов) и в земле. В соленой воде, в частности, в океане, *Naegleria fowleri* не обнаруживается.

Лучше всего амеба развивается при высоких температурах (до 46°C) и может выживать в течение короткого времени при более высоких температурах.

Инфекция обычно развивается, когда зараженная вода проникает в организм через слизистую оболочку носа, достигая мозга и вызывая первичный амебный менингоэнцефалит (primary amebic meningo-encephalitis – ПАМ). Это чаще всего происходит при плавании или нырянии в пресных водоемах – озерах или реках. В очень редких случаях инфицирование происходит при попадании в носовую полость зараженной воды из других источников (например, недостаточно хлорированная вода в бассейнах или нагретая вода из водопровода).

В период с 2003 по 2012 г. в США было зарегистрировано 31 случай инфекции, при этом в 28 случаях инфицирование произошло при плавании или нырянии в зараженной воде, а 3 – при промывании носа зараженной водопроводной водой. От человека к человеку инфекция не передается.

Болезнь обычно развивается в летние месяцы (июль, август) и в сентябре, когда в течение продолжительного времени держится жаркая погода, что приводит к повышению температуры воды и понижению ее уровня в водоемах. Заболевание наиболее распространено в южных штатах США, но может встречаться и в других областях.

Взаимосвязь между обнаружением *Naegleria fowleri* в воде и возникновением инфекции не ясна.

Присутствие амеб в воде и их количество в одной и той же реке или озере могут различаться в зависимости от времени года. Не существует быстрого стандартизированного метода определения наличия *Naegleria fowleri* и их количества в воде.

ПАМ почти всегда имеет смертельный исход. Из 128 зафиксированных в США в период с 1962 по 2012 гг. случаев выжил лишь один заболевший.

Начальные симптомы РАМ развиваются уже на 1-7 день после заражения. На ранних стадиях РАМ симптомы могут быть схожими с симптомами бактериального менингита и могут включать головную боль, лихорадку, тошноту, рвоту. Более поздними симптомами могут быть ригидность мышц шеи, нарушение сознания, нарушение равновесия, судороги и галлюцинации. После появления симптомов заболевание быстро прогрессирует и обычно приводит к смерти в течение, в среднем, 5 дней (от 1 до 12 дней).

На настоящий момент отсутствует эффективное лечение инфекции *Naegleria fowleri*.

22 августа 2013 г. была распространена информация о том, что двое детей поправляются от смертельной инфекции, вызываемой амебами («амебами, пожирающими мозг» – «brain-eating amoeba») с помощью экспериментального антибиотика, предоставленного Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC). CDC было объявлено, что при лечении случаев первичного амёбного менингоэнцефалита (РАМ) возможно применение антибиотика **милтефозина** – через день после того, как стало известно, что 12-летний Захарий Рейна из штата Флорида начал выздоравливать после курса экспериментального антибиотика в комбинации с другими лекарствами. Его лечащие врачи заимствовали эту стратегию лечения из другого случая, произошедшего в июле, когда была спасена жизнь 12-летней девочки Кали Гардиг из Бентона, штат Арканзас, заразившейся первичным амёбным менингоэнцефалитом.

Согласно заявлению прессы, Захарий Рейна заразился во время нибординга в водном канале, а Гардиг заболела после плавания в аквапарке, куда вода поступала из родника.

К сожалению, мозг Захария Рейна был сильно поврежден, и через несколько дней он скончался. Однако Кали Гардиг выжила, и идет очень медленное восстановление функций мозга.

Милтефозин, производимый в Германии, используется для лечения лейшманиоза – потенциально смертельной инфекции, передаваемой москитами. Канадская фармацевтическая компания обратилась в Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) с просьбой одобрить препарат по показанию первичный амёбный менингоэнцефалит. При комбинированном применении с другими антибиотиками и противогрибковыми препаратами милтефозин повышал вероятность выживаемости пациентов с другой инфекцией, вызываемой свободноживущими амёбами, (FLA – free-living amoeba) – гранулематозным амёбным энцефалитом, который вызывается *Balamuthia mandril-laris* и *Acanthamoeba*.

С 2009 г. FDA совместно с CDC разрешен ввоз и использование милтефозина для лечения FLA инфекций в стационарных условиях.

Милтефозин не является «волшебным средством» для лечения РАМ, так как он назначается вместе с другими антибиотиками. В двух представленных случаях милтефозин был назначен в комбинации с амфотерицином В, рифампином, флюконазолом и азитромицином. Врачи также понижали температуру тела Кали Гардиг путем общего охлаждения для уменьшения отека мозга.

Согласно сообщению CDC милтефозин хорошо переносится больными. Наиболее часто отмечаемыми побочными эффектами являются гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота и рвота.

Для снижения риска заражения *Naegleria fowleri* необходимо придерживаться некоторых рекомендаций по ограничению вероятности попадания зараженной воды в полость носа и наличия в воде *Naegleria fowleri*, в частности

- *При плавании или нахождении в пресноводных источниках и резервуарах держать нос закрытым, использовать носовые клипсы или держать головы над поверхностью воды.*
- *Не опускать голову под воду в горячих источниках и других не обеззараженных термальных водах.*
- *Избегать водных процедур в теплых пресноводных резервуарах в период высоких температур и низких уровней воды.*
- *Избегать ныряния в мелководных теплых пресных водоемах, погружения или разбрызгивания донного осадка во время водных процедур в теплых пресноводных резервуарах.*

В этих рекомендациях присутствует практический смысл, но они не могут быть основаны на научных данных, так как инфекция встречается достаточно редко и невозможно сделать какие-нибудь окончательные выводы относительно обоснованности и эффективности этих рекомендаций.

<http://www.cdc.gov/parasites/naegleria/general.html>

<http://www.medscape.com/viewarticle/809943>

ПОМИДОРЫ В РАЦИОНЕ УМЕНЬШАЮТ ВЕРоятНОСТЬ РАКА ГРУДИ

Женщины в постменопаузе имеют более высокий риск развития рака молочной железы. Соблюдение диеты, богатой помидорами, может снизить этот риск. Результаты нового исследования были опубликованы в издании *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*.

По данным Национального института рака, в США около 12,4% женщин имеют риск развития рака молочной железы. Этот риск увеличивается с возрастом: примерно одна из 42 женщин старше 50 лет имеет шанс развития болезни.

По словам авторов исследования из Рутгерского университета (США), у женщин в постменопаузе риск рака молочной железы увеличивается пропорционально повышению индекса массы тела (ИМТ). Риск рака груди может быть уменьшен всего лишь соблюдением определенной диеты.

Ученые проводили исследование с участием 70 женщин в постменопаузе в течение 20 недель. Первые 10 недель женщины были обязаны соблюдать диету, богатую помидорами. Это означало потребление минимум 25 мг ликопина в день. Ликопин является антиоксидантом, содержащимся в помидорах и других фруктах и овощах. В остальные 10 недель женщины находились на соевой диете с потреблением не менее 40 г соевого белка в день.

Все женщины воздерживались от употребления в пищу сои или томатных продуктов за 2 недели до эксперимента. Результаты исследования показали, что у женщин, употреблявших помидоры в большом количестве, на 9% увеличились уровни гормона адипонектина. Это гормон, принимающий участие в регуляции уровней сахара и холестерина в крови. Исследователи отмечают, что этот эффект был более заметным для женщин с более низким ИМТ.

Соблюдение соевой диеты привело к снижению уровней адипонектина. Низкий уровень адипонектина связан с повышенным риском ожирения и резистентностью к инсулину. Ученые утверждают, что регулярное потребление рекомендованных порций фруктов и овощей будет способствовать профилактике рака молочной железы у женщин из группы риска.

Источник: <http://www.medicinform.net/>

УПОТРЕБЛЕНИЕ ОРЕХОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ СНИЖАЕТ РИСК АЛЛЕРГИИ НА НИХ У РЕБЕНКА В БУДУЩЕМ

Ребенок имеет меньше шансов развития аллергии на орехи, если мать во время беременности употребляла этот продукт. Об этом сообщает издание JAMA Pediatrics, опубликовавшее исследование, в ходе которого было изучено более 8000 детей и их матерей. Американские исследователи считают, что раннее знакомство с определенным продуктом в утробе матери создает у ребенка естественную толерантность к нему.

Доктор Адам Фокс, детский аллерголог трастового фонда имени Гая и Святого Томаса заявил, что довольно затруднительно давать рекомендации по употреблению орехов беременным, за исключением женщин, у которых уже есть аллергия на орехи. Авторы исследования заявили о том, что дети имеют на треть меньше шансов развития аллергии на орехи, если их матери едят орехи во время беременности. Речь шла о таких орехах, как грецкие, миндаль, фисташки, кешью, бразильские, фундук, арахис и орех макадамия.

Интересен еще тот факт, что женщины, которые ели орехи, вероятно, соблюдали режим здорового питания, также употребляя большое количество фруктов и овощей.

Однако доктор Фокс заявляет, что подобное заключение не исключает вероятности появления аллергии на орехи после рождения, и что ореховый белок по-прежнему остается одним из самых сильных аллергенов для младенцев. В настоящее время невозможно дать конкретной рекомендации относительно потребления беременными орехов. Современные международные рекомендации говорят о том, что нет никакой необходимости избегать орехов или активно их употреблять.

Источник: <http://www.medicinform.net/>

ЭКСПЕРТЫ ПРЕДУПРЕЖДАЮТ: ВИТАМИНЫ В ТАБЛЕТКАХ – ЭТО ПУСТАЯ ТРАТА ДЕНЕГ

«Витаминные добавки – это почти всегда пустая трата денег без какой-либо пользы для здоровья», – пишет The Times. К такому выводу пришла группа экспертов, проанализировав данные широкомасштабных исследований, в которых приняли участия полмиллиона человек.

Объявив о «закрытии дела» о витаминных и минеральных добавках, принимаемых третью населения Великобритании, ученые Медицинской школы Университета Джонса Хопкинса и Уорикского

университета заявили, что накопленные свидетельства предполагают, что «дополнение диеты взрослых, получающих полноценное питание... не имеет явных преимуществ и может даже пойти во вред».

Один из ученых также высказал мысль о том, что компании, продающие в Великобритании пищевые добавки на сумму свыше 650 млн фунтов стерлингов в год, создают ложную тревогу, чтобы предложить ненужное лечение.

Заявление ученых совпало с появлением сразу трех научных работ, сообщает автор статьи Том Уиппл. Одна из них представляет собой анализ 24 предыдущих испытаний с участием 450 тысяч человек, выявивших отсутствие положительного влияния витаминных добавок на смертность. Вторая работа изучила воздействие добавок на ухудшение когнитивных способностей 6 тысяч пожилых мужчин. Улучшений в течение 12 лет выявлено не было. Третье исследование наблюдало 1700 мужчин и женщин с сердечными заболеваниями на протяжении примерно пяти лет и не обнаружило преимуществ у тех, кто принимал добавки.

Ученые заявили, что эти свидетельства очевидны при своем сопоставлении. Они написали в журнале *Annals of Internal Medicine*, что применение большинства добавок неоправданно и его следует избегать. «Эти витамины не следует применять для предотвращения хронических заболеваний», – отмечают они.

Исследователи полагают, что диета населения западных стран самодостаточна, за исключением некоторых случаев. В частности, Национальная служба здравоохранения Великобритании рекомендует женщинам, пытающимся зачать ребенка, принимать фолиевую кислоту, а пожилым людям и детям до пяти лет – витамин D, но считает большинство остальных добавок ненужными.

<http://www.thetimes.co.uk/tto/science/article3951187.ece>

ИЗВЕСТНЫЙ ТИМОЛЕПТИК ЛИТИЙ ОКАЗАЛСЯ ЛЕКАРСТВОМ ОТ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТА- ТОЧНОСТИ

Американские исследователи пришли к выводу, что известный тимолептик (стабилизатор настроения, препарат для лечения биполярного расстройства) может помочь в лечении острой почечной недостаточности (ОПН).

Как показали предыдущие исследования, основным патогенетическим механизмом, ответственным за повреждение почек при ОПН вне зависимости от ее этиологии, является повышение активности фермента киназы-3-бета гликогенсинтазы (GSK-3 β). В ходе дальнейших исследований было выявлено, что этот фермент может подавляться рядом недавно синтезированных веществ, а также литием, соли которого в течение более полувека используются как тимолептики.

Сотрудники Университета Брауна в Род-Айленде провели эксперимент на мышцах с ОПН, искусственно спровоцированной цисплатином или ишемией-реперфузией. Животным однократно назначали небольшую дозу лития.

Выяснилось, что такая терапия снижает повреждение почечной ткани и способствует быстрейшему восстановлению функций парного органа. Применение лития у животных с искусственным дефектом GSK-3 β оказалось неэффективным.

«Наша работа свидетельствует, что литий может оказаться новым практичным и доступным терапевтическим средством для стимуляции восстановления почек после ОПН», – заявил исследователь Rujun Gong. Он добавил, что до испытаний на людях предстоит выяснить оптимальную дозу лития и долгосрочный эффект терапии в доклинических исследованиях.

Материал взят с сайта Univadis

ПЕРЕЖИТЫЙ СТРАХ ПЕРЕДАЕТСЯ ПО НАСЛЕДСТВУ

Американские ученые установили, что воспоминания могут передаваться последующим поколениям на генетическом уровне. Результаты этого новейшего исследования были опубликованы в журнале Nature Neuroscience.

Как оказалось, травмирующая информация изменяет активность генов путем химической модификации ДНК, и эти изменения от отцов передаются детям, а затем внукам.

Группа специалистов из Медицинского центра Университета Эмори в Атланте подтвердила теорию на практике. Ученые привили самцам грызунов страх к запаху вещества ацетофенона, пахнущего цветущей черемухой. Животных подвергали воздействию электрического тока, каждый раз сопровождая это запахом ацетофенона, пока не приучили обращаться в бегство от этого запаха.

После появления потомства этих мышей исследовали поведение этих детенышей. Оказалось, боязнь запаха черемухи передалась и новому поколению мышей. Более того, страх передался и еще через поколение мышей. Специалисты обнаружили, что у потомства подопытных животных изменилась структура области мозга, отвечающая за распознавание запаха.

Впоследствии ученые изучили состав спермы этих мышей и обнаружили, что участок ДНК, где расположен ген рецептора Olf151, чувствительный к запаху черемухи, метилирован у детей и внуков «напуганных» самцов. Другими словами, этот ген активно «работает», а соответственно — «работает» и обонятельный рецептор, воспринимающий этот запах.

Авторы исследования отмечают, что жизненный опыт родителя, даже до зачатия, значительно влияет на структуру и функцию нервной системы последующих поколений, но только в случае с «отцовской» и «дедовской» памяти, а не с «материнской». Причина такого феномена заключается в том, что приобретенные в течение жизни изменения ДНК передаются в сперматозоиды, но не передаются в яйцеклетки.

По материалам EurekAlert

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

КАЛЬЦИЕВЫЕ ДОБАВКИ: СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ РИСК?

Адекватное потребление кальция с пищей и соответствующая инсоляция, обеспечивающие адекватное наличие витамина D, является основными мерами по предотвращению остеопороза.

Добавки кальция или витамина D не имеют доказанной эффективности в предотвращении переломов у женщин в постменопаузе. Комбинация добавок кальция с витамином D повышают плотность костной ткани.

В испытаниях по изучению риска переломов были получены противоречивые результаты. Сочетание витамина D с кальцием доказало эффективность в предотвращении переломов бедренной кости и других невертебральных переломов, но только у лиц в возрасте 70 и старше, находящихся в специальных лечебных учреждениях. Эти добавки могут вызывать желудочно-кишечные и почечные побочные эффекты.

Добавки кальция полезны при неадекватном поступлении кальция с пищей.

Два мета-анализа, опубликованные в 2010 и 2011 гг., совместно с некоторыми эпидемиологическими данными, подняли вопрос о вероятности повышения риска сердечно-сосудистых эпизодов под воздействием кальциевых добавок.

Каковы же данные относительно вероятного сердечно-сосудистого риска на начало 2013 г.?

ПОВЫШЕННЫЙ РИСК ИНФАРКТА МИОКАРДА

Большинство данных относительно кальциевых добавок получено из результатов мета-анализа клинических испытаний, последующих наблюдений и 4 эпидемиологических исследований.

Рандомизированные испытания: повышенный риск инфаркта миокарда.

Мета-анализ изучил 15 рандомизированных плацебо-контролируемых испытаний суточной дозы кальция, по меньшей мере, 500 мг.

Были проанализированы 5 испытаний с индивидуальными данными на 8151 пациенте со средним периодом наблюдения 3.6 лет и 11 испытаний в на 11 921 пациентах со средним периодом наблюдения 4 года. Инфаркт миокарда чаще наблюдался в группе больных, принимающих

кальций. В мета-анализе 5 испытаний с индивидуальными данными было выявлено 143 случая инфаркта миокарда в группе кальция против 111 – в группе плацебо с установленным относительным риском 1.3 (95% доверительный интервал [ДИ]:1.0 – 1.7).

В мета-анализе 11 испытаний наблюдалось 166 случаев инфаркта миокарда в группе кальция против 130 в группе плацебо с установленным относительным риском 1.27 (95% ДИ:1.0–1.6).

Следует отметить, что дизайн этих испытаний не был специально разработан для оценки риска развития сердечно-сосудистых эпизодов.

9 лет наблюдений: повышенный риск отсутствует.

1460 женщин (средний возраст 75 лет) были вовлечены в 5-летнее рандомизированное испытание, вошедшее в вышеприведенный мета-анализ, с последующим 4.5-летним наблюдением, проведенным не слепо методом. В испытании сравнивали прием 1200 мг кальция в сутки с плацебо. Дополнительные данные по сердечно-сосудистым эпизодам, в том числе со смертельным исходом, были получены из больничных баз данных.

У пациентов из группы кальция не наблюдалось повышения риска смерти или госпитализации по поводу сердечно-сосудистых заболеваний как в течение испытаний (около 14%), так и после 9-летнего наблюдения (около 27%).

Эпидемиологические исследования: не заслуживающий внимания риск.

В четырех когортных исследованиях, проведенных среди общей популяции, не было обнаружено разницы в плане сердечно-сосудистых эпизодов между лицами, принимающими и не использующими добавки кальция.

КАЛЬЦИЙ + ВИТАМИН D: ПРОТИВОРЕЧИВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Одно плацебо-контролируемое испытание и 2 когортных исследования предоставили некоторые данные по комбинированным добавкам кальция + витамин D.

Крупное испытание на женщинах в постменопаузальном периоде: больше случаев инфаркта миокарда.

Рандомизированное испытание – «WHI (Women's Health Initiative) Исследование Кальций/Витамин D Добавки» – сравнило применение 1 г кальция плюс 400 МЕ витамина D в день с плацебо у 36 000 постменопаузальных женщин, наблюдаемых в течение 7 лет (5-7). Первый анализ

показал отсутствие увеличения случаев сердечно-сосудистых эпизодов. Однако около половины женщин в группе плацебо перед началом испытания (первоначально) уже принимали добавки кальция и витамина D, что могло исказить результаты.

Другой группой исследователей был проведен дальнейший многофакторный анализ результатов этого испытания, при котором были исключены женщины, которые изначально принимали добавки кальция. У 8429 женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, рандомизированных по добавкам кальция и витамина D, наблюдалось больше случаев развития инфаркта миокарда по сравнению с 8289 женщинами в группе плацебо (3.5 против 2.9 на 1000 пациенто-лет; относительный риск (ОР) = 1.2, 95% ДИ:1.0–1.5; $p=0.05$). Инфаркты миокарда, имеющие клинические последствия или требующие реваскуляризации, также чаще наблюдались в группе женщин, использующих добавки (ОР = 1.2, 95% ДИ:1.01–1.3).

Той же группой исследователей был опубликован мета-анализ 3 клинических испытаний комбинированных кальций + витамин D добавок, показывающий повышение сердечно-сосудистого риска.

Другой мета-анализ 9 испытаний кальциевых добавок, с витамином D или без него, включивший также повторный анализ испытания «WHI Исследование Кальций/Витамин D Добавки», показал увеличение случаев инфаркта миокарда (ОР = 1.2, 95% ДИ:1.1–1.5) и комбинированной конечной точки инфаркта миокарда и инсульта (ОР = 1.2, 95% ДИ:1.0–1.3).

Два когортных испытания с противоречивыми результатами.

В Великобритании когорта из 9910 женщин в возрасте от 60 до 89 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, принимающих добавки кальций + витамин D в течение 2 лет, наблюдалась в течение последующих 2 лет. Инфаркт миокарда, инсульт и смерть чаще отмечались в группе женщин, использующих добавки более 600 дней, чем у женщин, принимающих добавки менее 90 дней (ОР = 0.8, 95% ДИ:0.7–1.0).

Другое когортное исследование 23 980 лиц в возрасте от 35 до 64 лет было опубликовано в 2012 г.: 15 959 не принимали добавки, 851 принимали кальций, 7170 – другие витаминные или минеральные добавки. За период наблюдения, в среднем, в течение 11 лет отмечалось 354 случая инфаркта миокарда, 260 – инсульта и 267 случаев сердечной смерти. Увеличение риска инфаркта миокарда наблюдалось

у пациентов, принимающих кальций без или в комбинации с другими добавками (ОР = 1.9, 95% ДИ:1.2–3.0).

СВЯЗЬ МЕЖДУ ГИПЕРКАЛЬЦИЕМИЕЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТНОСТЬЮ?

Гиперкальциемия и гиперкальциурия являются известными последствиями передозировки витамина D и чрезмерного потребления кальция. Хроническая гиперкальциемия и гиперкальциурия может привести к почечной и сосудистой кальцификации, почечным камням и почечной недостаточности. Кальцификация артерий, наблюдаемая у пациентов на диализе, приписывается кальциевым добавкам. Возможная роль уровня кальция в потере эластичности артериальной стенки, связанной с первичным гиперпаратиреозом, также возросла.

В Шведском исследовании, включившем более 20 000 мужчин младше 50, которые находились под наблюдением, в среднем, в течение 10.8 лет, было показано, что уровень кальция в плазме крови между 2.5 и 2.55 ммоль/л связаны с повышением смертности, в особенности, сердечно-сосудистой, по сравнению с уровнем в пределах 2.3 и 2.45 ммоль/л ($p < 0.0001$).

НА ПРАКТИКЕ: избегать рутинного использования кальциевых добавок

Расхождение между результатами опубликованных исследований и испытаний препятствует оформлению достоверных выводов, но вполне убедительно, что добавки кальция повышают сердечно-сосудистый риск приблизительно на 30%.

Несмотря на эту неопределенность и учитывая факт только небольшой пользы от применения кальциевых добавок в предотвращении переломов, лучше не назначать пациентам добавки кальция и витамина D рутинно. Если же кальциевые добавки все же используются, лучше привести дозу в соответствие с потреблением кальция с пищей – во избежание гиперкальциемии.

Translated from Rev Prescrire March 2013; 33 (353):190-191

Prescrire International June 2013/Volume 22, N 139:152

ПРАМИПЕКСОЛ: СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Прамипексол – агонист дофамина, используемый при лечении болезни Паркинсона и синдрома беспокойных ног.

Управлением по контролю пищи и лекарств США (FDA) было распространено предостерегающее сообщение относительно возможного повышения риска развития сердечной недостаточности у пациентов, принимающих прамипексол.

НЕПРОТИВОРЕЧИВЫЕ ДАННЫЕ. Мета-анализ рандомизированных испытаний, предоставленных FDA в период между 2008 и 2010 гг., показал в цифровом отношении более высокую частоту впервые диагностированной сердечной недостаточности в группе прамипексола (12 случаев из 4157 пациентов) по сравнению с группой плацебо (4 случая из 2820 пациентов). Разница была статистически незначимой.

В исследовании случай-контроль, основанной на базе данных врачебной практики Британии (GPRD), данные 783 пациентов с сердечной недостаточностью были сопоставлены с данными 7454 контрольных случаев. Пациенты с сердечной недостаточностью чаще принимали агонисты дофамина, чем контрольная группа (отношение шансов [ОШ] = 1.6, 95% доверительный интервал [ДИ]: 1.3 – 2.0). Среди различных агонистов дофамина статистически значимая разница наблюдалась для прамипексола (ОШ = 1.9, 95% ДИ: 1.2 – 2.9) и каберголина (ОШ = 2.1, 95% ДИ: 1.4 – 3.1).

Другое Европейское исследование случай-контроль сравнило 518 пациентов с сердечной недостаточностью с около 39 000 контрольными случаями. Агонисты дофамина – производные алкалоидов спорыньи и неэрготаминовые субстанции, не были ассоциированы с более частыми случаями сердечной недостаточности, по сравнению леводопой. Однако прамипексол был ассоциирован с более высоким риском сердечной недостаточности по сравнению с леводопой (ОШ = 1.6, 95% ДИ: 1.1 – 2.4) в течение первых 3 месяцев лечения (ОШ = 3.1, 95% ДИ: 1.7 – 5.4). По истечении 3 месяцев повышение риска становилось статистически незначимым.

НА ПРАКТИКЕ. Эти данные предоставляют лишь слабые доказательства, но означают, что не следует использовать прамипексол для лечения синдрома беспокойных ног: соотношение риск-польза у этого препарата уже было оценено как нежелательное, и явное повышение риска сердечной недостаточности подтверждает этот вывод. При выборе агониста дофамина для лечения болезни Паркинсона лучше использовать ропинирол – лекарство, обладающее такой же эффективностью, как и прамипексол, но для которого не было подобных предостережений фармаконадзора.

*Translated from Rev Prescrire June 2013; 33 (356):434
Prescrire International September 2013/Volume 22, N 141:213*

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

НЕ ИСПОЛЬЗОВАТЬ ЛЕКАРСТВА ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ЛАКТАЦИИ

Облегчить дискомфорт и ждать

Общеизвестно, что кормление ребенка грудью непосредственно после рождения лучше для его здоровья, чем использование различных молочных смесей. Однако по различным причинам кормление грудью может быть нежелательно или женщина может отказаться от грудного вскармливания.

Лактация начинается со второго-третьего дня после родов в результате физиологического процесса, опосредованного полным удалением плаценты и секрецией пролактина. Кормление грудью поддерживает лактацию благодаря опорожнению грудной железы и стимуляции сосков. Если женщина не кормит грудью лактация обычно прекращается в течение 1-2 недель. Между тем, однако, начало лактации может вызывать боль в грудных железах, которая иногда требует использования анальгетиков. Парацетамол считается обезболивающим препаратом первого выбора в этих ситуациях.

НЕ СДАВЛИВАТЬ ГРУДНЫЕ ЖЕЛЕЗЫ ПЕРЕВЯЗКОЙ

Существуют ряд физикальных методов предотвращения начала лактации, в том числе – тугая перевязка груди, постоянное ношение бюстгальтеров, даже во время сна. Эти физикальные методы получили низкую оценку.

В опубликованном в 2002 г. испытании на 60 женщинах было проведено сравнение тугой повязки на груди с ношением поддерживающих бюстгальтеров. Отсутствие эффекта в подавлении лактации, а именно, продолжение секреции молока, боли или признаки застоя в молочных железах, чаще наблюдались в группе женщин, использующих тугую повязку. Ношение бюстгальтеров не снижает секреции молока, но у некоторых облегчает боль в грудях.

Практические руководство, разработанные Канадским педиатрическим обществом, не рекомендует наложение тугой повязки, так как вызываемый ею дискомфорт превосходит дискомфорт, связанный с началом лактации. Кроме того, в этом руководстве также отмечается опасность закупорки молочных протоков, что может привести к развитию мастита.

АГОНИСТЫ ДОПАМИНА: СЛИШКОМ ОПАСНО

Для предотвращения лактации после родов были предложены также некоторые производные спорыньи – агонисты дофамина – в связи с их способностью подавлять секрецию пролактина из гипофиза.

Систематический обзор Кохрейновской группы идентифицировал рандомизированные испытания вариантов лечения для предотвращения лактации. Согласно этому обзору **бромокриптин, лизурид, метерголид и каберголид** являются единственными агонистами дофамина, которые были исследованы в рандомизированных испытаниях по этому показанию.

Оценка эффективности бромокриптина в предотвращении лактации основана на данных 11 плацебо-контролируемых испытаний, включающих, в общей сложности, 464 женщины. Три испытания показали статистически значимое доказательство эффективности при применении в течение первых 7 дней после родов: у 72% женщин на фоне приема бромокриптина не наблюдалось секреции молока, более или признаков застоя в молочных железах против 21% женщин из группы плацебо ($p < 0.001$).

Каберголид был эффективнее плацебо в одном испытании на 32 женщинах, но не эффективнее бромокриптина в двух рандомизированных испытаниях, включающих 308 женщин.

Противоречивые результаты были получены в двух испытаниях, сравнивающих метерголин с бромокриптином. В одном испытании на 38 женщинах было показано, что эффективность лизурида не превышает эффективности бромокриптина.

В источниках литературы нами не было найдено рандомизированных испытаний, сравнивающих эффективность других агонистов дофамина с плацебо или бромокриптином.

Риск серьезных сердечно-сосудистых побочных эффектов.

Агонисты дофамина, такие как бромокриптин и лизурид, способны вызывать серьезные побочные эффекты, развивающиеся иногда при приеме первых доз, включающие гипертензию, инфаркт миокарда, инсульт, галлюцинации и судороги.

В исследовании данных женщин, рожавших в роддомах одного из регионов Франции в период между 2008 и 2009 гг., использование бромокриптина, назначенного для подавления лактации, отмечалось в 77 сообщениях о серьезных побочных эффектах, 2 из которых были смертельными; среди них было 9 случаев инфаркта миокарда и 15 случаев инсульта. Несколько других сообщений касались лизурида

и дигидроэргокриптина, также использовавшихся для подавления лактации.

Кроме того, 105 преимущественно сосудистых серьезных побочных эффектов, относящихся к бромокриптину, были идентифицированы среди сообщений, полученных Французскими центрами по фармаконадзору в период между 1994 и 2010 гг. Например, в США агонисты дофамина не одобрены для послеродового подавления лактации из-за этих побочных эффектов.

ЭСТРОГЕНЫ: РИСК ВЕНОЗНОЙ ТРОМБОЭМБОЛИИ

В период между 1960 и 1970 г. высокие дозы различных эстрогенов были сравнены с плацебо. Большинство испытаний показало, что они снижают лактацию после родов.

В литературных источниках не было обнаружено каких-либо сравнительных испытаний трансдермального использования эстрогенов в области грудных желез.

Двойное слепое рандомизированное испытание, проведенное в Таиланде, сравнило комбинированные эстроген-прогестероновые контрацептивы с содержанием 50 мкг этинилэстрадиола, назначаемых в дозе по 2 таблетки 2 раза в день в течение 5 дней, с бромокриптином (режим дозирования не отмечен) у 230 ВИЧ-положительных женщин. В течение 5-дневного курса лечения у около одной четверти женщин наблюдался умеренный дискомфорт в области молочных желез. Разницы между методами лечения не отмечалось.

Однако эстрогены несут в себе риск венозной тромбоземболии, который может возрасти в послеродовом периоде. По этой причине обычно рекомендуется выждать, по крайней мере, 4 недели после родов и потом использовать комбинированные контрацептивы для предотвращения беременности.

Таким образом, эстрогены имеют нежелательное соотношение риск-польза в подавлении послеродовой лактации.

ДИУРЕТИКИ: НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЙ БАЛАНС РИСК-ПОЛЬЗА

При изучении литературных данных не было обнаружено сравнительных испытаний использования диуретиков для предотвращения лактации после родов.

Однако побочные эффекты диуретиков общеизвестны и включают нарушения водно-электролитного баланса, гипотензию, почечную недостаточность.

ГОМЕОПАТИЯ: ОДНО НЕУБЕДИТЕЛЬНОЕ ИСПЫТАНИЕ

В двойном слепом рандомизированном испытании было проведено сравнение гомеопатического лечения с плацебо в качестве дополнения к анальгетику напроксену на 71 женщинах, которые отказались от грудного вскармливания. Интенсивность боли оценивалась каждый день по визуально-аналоговой шкале.

Сообщалось только об оценке D0, D2 и D4. Средние баллы боли по шкале от 0 до 10 были 0,1 против 0,7 в группе плацебо по D2, и 1,9 против 3,7 по D4. Эта разница была статистически значимой. Отсутствие данных по D1 и D3 предполагает, что результаты гомеопатического лечения были отрицательные или не отличались от плацебо.

Другие испытания по изучению эффективности гомеопатии при подавлении лактации в литературных источниках нами не обнаружены.

На практике эти результаты неубедительны – эффективность гомеопатии в этой ситуации не продемонстрирована.

ФРАНЦУЗСКИЙ КОМИТЕТ ПО ФАРМАКОНАДЗОРУ: НАЧИНАЕТСЯ ПОДТВЕРЖДЕНИЕ РИСКОВ

В марте 2012 г. Французский национальный комитет по фармаконадзору подтвердил, что бромокриптин имеет отрицательное соотношение риск-польза. Но комитет не решился выразить мнение по поводу отрицательного баланса бромокриптина при раннем подавлении лактации. Он не отметил какие-либо исследования по безопасности лизурида.

ИЗБЕГАТЬ НЕПРОПОРЦИОНАЛЬНОГО РИСКА

На практике в случаях, когда кормление грудью не рекомендуется либо нежелательно, лучше избегать использования лекарств для подавления лактации. Временный, однако выраженный дискомфорт в молочных железах, не оправдывает подвергание женщин серьезным побочным эффектам, связанным с назначением агонистов дофамина или эстрогенов.

Во избежание этих необоснованных рисков показание «для подавления лактации» должно быть без промедления изъято из показаний агонистов дофамина.

Translated from Rev Prescrire December 2012: 32 (350):918-920

Prescrire International July 2013/Volume 22, N 140:186-188

ЛИСТЕРИОЗ: НЕ ТОЛЬКО ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Листерииоз является пищевой бактериальной инфекцией, которая иногда оканчивается летально. Это заболевание поражает преимущественно людей с нарушениями клеточного иммунитета.

С начала 90-х годов введение мер по контролю пищевых продуктов, имеющих высокий риск загрязнения листерией, и усилия по лучшей информированности беременных относительно профилактики заражения листериозом привели к снижению случаев листериоза во Франции.

Французский институт санитарно-гигиенического мониторинга проанализировал все 1959 случаев листериоза, зарегистрированных во Франции в период между 2001 и 2008 г. Около 83% случаев листериоза не были связаны с беременностью.

Пациенты с хроническим лимфолейкозом составляют группу наибольшего риска заболеваемости листериозом, с частотой в более чем 1000 раз выше по сравнению с лицами младше 64 лет, не имеющими факторов риска.

По сравнению с лицами младше 64 лет без факторов риска вероятность заболеть листериозом более чем в 100 раз выше у лиц, страдающих любым из следующих видов рака: острый лейкоз, множественная миелома, миелопролиферативные заболевания, не-Ходжкинская лимфома, опухоль мозга, рак печени, пищевода, легких, поджелудочной железы или желудка. Такая же степень риска наблюдалась у пациентов с гигантоклеточным артериитом, терминальной стадией почечной недостаточности, требующей гемодиализа, циррозом печени и после трансплантации органов.

В вышеперечисленных группах риска высока также вероятность летального исхода заболевания.

НА ПРАКТИКЕ: информировать пациентов, подвергнутых наибольшему риску. Пациентам с высоким риском заболевания листериозом рекомендовать придерживаться правил при выборе, хранении и приготовлении пищи: хранить пищу отдельно во избежание перекрестного загрязнения, мыть руки после контакта с сырыми продуктами питания, обеспечивать достаточно низкую температуру в холодильнике; термически обрабатывать остатки еды и готовую пищу перед употреблением, удалять сырные корки, тщательно мыть сырые овощи и фрукты, использовать в пищу хорошо приготовленные мясо и рыбу. Лучше советовать пациентам с хроническим лимфолейкозом избегать употребления в пищу продукты с высоким риском загрязненности

листерией: в сыром виде такие продукты, как непастеризованный сыр, готовый тертый сыр, копченая рыба, моллюски и паштет из икры рыб, ростки фасоли, мясные продукты, подвергнутые термической обработке и консервированные, такие как мясные консервы, мясной фарш, паштет из гусиной печени и т.д.

Следует принимать во внимание также снижение качества жизни, которое могут вызвать вышеперечисленные диетические ограничения, особенно у пациентов с короткой ожидаемой продолжительностью жизни.

*Translated from Rev Prescrire June 2013; 33 (356):448-449
Prescrire International October 2013/Volume 22, N 142:248*

КАКИЕ ЛЕКАРСТВА БЕЗОПАСНЫ ДЛЯ ПРИЕМА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ?

Джоанна М. Пандилинан

Вы можете быть удивлены, как часто женщины принимают лекарства во время беременности. Митчелл с его коллегами, показали, что более 70% женщин принимают, по крайней мере, одно лекарство по рецепту или без него в период первого триместра беременности, и около 50% принимают хотя бы одно рецептурное лекарство на протяжении всей беременности. За последние 3 десятилетия применение лекарств в первом триместре резко возросло: использование четырех или более препаратов увеличилось в три раза, а использования рецептурных препаратов увеличилось более чем на 60%.

Определение риска для плода, связанного с приемом лекарств, может быть крайне сложным. Даже при наличии данных исследований у людей и животных, историй болезни, отчетов постмаркетингового надзора и систем добровольного предоставления данных, клинической информации часто не хватает. Адамом и его коллегами установлено, что для более 95% лекарств, одобренных к применению за последние 10 лет, не установлен риск для плода при приеме во время беременности.

Факторы, которые влияют на степень воздействия лекарства на плод, включают фармакокинетику, фармакодинамику препарата, активный транспорт действующего вещества с учетом плацентарного кровообращения и клиренса у плода. Последствия воздействия лекарства и риск для плода может зависеть от эмбрионального состояния; потенциально наиболее тератогенным является применение лекарств во время первого триместра беременности – в период органогенеза.

Несмотря на то, что перед официальным одобрением к применению

рецептурные и безрецептурные лекарства тестируются на общую безопасность, у большинства испытаний (за исключением средств, предназначенных для лечения состояний, характерных для беременности) критерием исключения из испытания является наличие беременности. Некоторые препараты исследуют у беременных животных, но эти результаты не всегда могут быть соотнесены с процессами жизнедеятельности и развития человека.

Таким образом, информация по безопасности использования рецептурных и безрецептурных лекарств для растущего плода, крайне недостаточна, в частности для лекарств, только что появившихся на фармацевтическом рынке. Кроме того, испытания на животных могут быть не проведены для безрецептурных лекарств или пищевых добавок, что делает установление безопасности еще более сложным. Женщины должны быть осведомлены о том, что информацию по безопасности и общие указания по безрецептурным лекарствам, используемым во время беременности, можно найти в инструкциях лекарств.

При оценке безопасности использования лекарств во время зачатия и беременности врачи должны опираться на многие источники. Большинство врачей, вероятнее всего, знакомы с категориями риска для плода (A, B, C, D, X), разработанными Управлением по контролю пищи и лекарств США (FDA).

Таблица 1. Определение категорий риска беременности FDA

Категория	Определение
A	AWC (Адекватные и хорошо контролируемые) исследованиями у беременных не продемонстрирован риск для плода в первом триместре беременности (и нет доказательств существования риска в последующих триместрах).
B	Исследования репродуктивной функции животных не продемонстрировали риск для плода, и нет AWC исследований на людях, а польза от применения у беременных женщин может быть приемлемой, несмотря на потенциальные риски. Или, исследования на животных не проводились, и отсутствуют AWC исследования на людях.

С	Исследования репродуктивной функции животных показали неблагоприятное воздействие на плод, отсутствуют АВС исследования на людях, и выгоды от применения лекарства у беременных женщин может быть приемлемым, несмотря на потенциальные риски.
D	Существуют веские доказательства риска для плода у людей на основании данных о неблагоприятных реакциях, полученных во время исследовательских или маркетинговых испытаний у людей, но потенциальные выгоды от применения лекарства у беременных женщин могут быть приемлемыми, несмотря на потенциальные риски (например, если лекарство необходимо в ситуации, угрожающей жизни или при серьезных заболеваниях, при которых более безопасные лекарства не могут быть использованы или неэффективны).
X	Исследования, проведенные на животных или людях, продемонстрировали развитие патологии плода, или имеются веские доказательства риска для плода на основании сообщений о неблагоприятных реакциях, полученных во время исследовательских или маркетинговых испытаний у людей, или и того и другого, и риск применения лекарства при беременности явно перевешивает любые возможные выгоды (например, доступны более безопасные лекарства или другие методы терапии).

Однако, вследствие недостаточной точности и согласованности в описании рисков и выгод в этих категориях, была предложена новая система, способная заменить эту классификацию. Предложено включать в инструкции лекарств краткое изложение рисков для плода и в период лактации – в помощь врачу при принятии решения о выписывании лекарства.

Инструкция препарата является важным источником информации. Кроме того, в Таблице 2 приведены онлайн-ресурсы, которые помогут определить безопасность лекарств при использовании во время беременности. Врачи могут также найти необходимую информацию в таких учебниках как «Drugs in Pregnancy and Lactation» (Lippincott Williams & Wilkins, 2011) и «Drugs for Pregnant and Lactating Women» (Saunders Elsevier, 2009). Онлайн подписка и абонентское обслуживание включает в себя Reprorisk (R) от Micromedex (R), REPROTOX (R) и TERIS. Поиск литературы по недавно опубликованной информации также может предоставить важную информацию.

Таблица 2. Подборка интернет-источников по безопасности использования лекарств во время беременности

Тип информации	Обзор веб-сайта
Клиническая	
CDC: Pregnancy Information for Healthcare Providers and Researchers	Перечисляет множество источников, предоставляющих данные по беременности, такие как пренатальный, материнский и педиатрический профилактический уход.
National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities	Предоставляет источники по уходу в предродовой период, младенческому и детскому развитию, инвалидности и заболеваниям крови.
CDC: Spotlight scientific articles on medications in pregnancy	Предоставляет находящиеся в центре внимания научные статьи по использованию лекарств при беременности, ведение заболеваний во время беременности и клинические руководства.
Motherisk	Сайт, ориентированный на специалистов здравоохранения, предоставляющий источники информации по безопасному применению лекарств во время беременности и грудного вскармливания, а также ссылки на клинические испытания, оценивающие определенные лекарства или ратологические состояния во время беременности.
National Birth Defects Prevention Study	Исследование, изучающее причины развития врожденных дефектов.
MotherToBaby	Служба организации специалистов по тератологической информации (OTIS), предоставляющая основанную на доказательствах информацию о лекарствах и других воздействиях в период беременности и лактации.
US National Library of Medicine, Toxicology Data Network (TOXNET): Developmental and Reproductive Toxicology Database (DART)	Позволяет осуществлять поиск лекарств или последствий их применения (например, дефект нервной трубки) в литературе по репродуктивному здоровью и токсикологии.

Общая	
CDC: Digital Press Kit -- Safe Medication Lists on the Internet	Рекламные материалы о сомнительной достоверности размещенных в интернете списков безопасного использования лекарств.
CDC: Medication Use During Pregnancy	Обсуждается частота использования лекарства во время беременности.
CDC: Information on vaccines in pregnant women	Предоставляется общая информация для пациента относительно использования вакцин во время беременности.
CDC: Medication and Pregnancy	Предлагает общую информацию для пациентов об использовании лекарств и их безопасности во время беременности.
CDC: Birth Defects	Обсуждаются темы по врожденным дефектам.
Motherisk	Ориентированный на пациента сайт, который предоставляет общие сведения о беременности и безопасности лекарств.
FDA: Pregnancy	Предоставляет информацию для пациента относительно безопасности лекарств, пищи и продуктов во время беременности.
Womenshealth.gov: Pregnancy	Проект Министерства здравоохранения и социальных служб США по здоровью женщины, предоставляющий всесторонние источники относительно оптимального здоровья для матери и ребенка до, во время и после беременности.
MedlinePlus: Pregnancy	Служба Национальной медицинской библиотеки США и Национального института здоровья, которая предоставляет обширный источник сведений относительно здоровья и других тем, связанных с беременностью.

CDC – Центры по контролю и профилактике заболеваний.

Для повышения доступности данных о безопасности лекарств врачи настоятельно рекомендуют женщинам, которые принимали или должны принимать лекарства во время беременности, обратиться к специалистам по развитию отклонений во время беременности. Организация специалистов по тератологической информации (OTIS) в настоящее время изучает эффекты лекарств для лечения аутоиммунных заболеваний и бронхиальной астмы, а также вакцин во время беременности. Проводимое

в настоящее время исследование «National Birth Defects Prevention Study» собирает данные о каждом случае, чтобы помочь выявить потенциальные факторы риска и причины врожденных дефектов.

Наконец, необходимо способствовать тому, чтобы врачи сообщали о подозреваемых побочных эффектах или врожденных дефектах, возможно связанных с приемом лекарств во время беременности, в программу FDA MedWatch.

Для врачей определение риска для плода зачастую крайне сложно. Женщины, которые беременны или планируют беременность, должны проконсультироваться с медицинским специалистом перед приемом каких-либо лекарств (в том числе безрецептурных), пищевых добавок или лекарственных растений. Для врачей доступны многие источники информации о потенциальных рисках и преимуществах препаратов для женщин, которые нуждаются в лекарственной терапии во время беременности.

<http://www.medscape.com/viewarticle/782550>