

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

Վկայականի համարը՝ 03Ա066290 20.10.2004թ.

Խմբագրակազմ

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

Խմբագրական խորհուրդ

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

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

Регистрационный 03Ա066290 20.10.2004 г.

Редаколлегия:

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

Редакционный совет:

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

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	2
<i>FDA одобрило Cinqair для лечения тяжелой астмы</i>	<i>2</i>
<i>FDA одобрило препарат Osaliva для лечения редкого хронического заболевания печени</i>	<i>3</i>
<i>FDA одобрило вакцину для предотвращения холеры у путешественников.....</i>	<i>4</i>
<i>FDA пересмотрело предостережения относительно использования противодиабетического лекарства Метформин у некоторых пациентов с пониженной функцией почек</i>	<i>6</i>
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ	7
<i>Лекарства, содержащие гидроксизин</i>	<i>7</i>
<i>Варениклин и алкоголь</i>	<i>8</i>
<i>Пероральные фторхинолоны</i>	<i>9</i>
<i>Триметоприм в течение 3 месяцев до наступления беременности: врожденные дефекты у детей</i>	<i>10</i>
<i>Глиптины, Эксенатид, Лираглутид: кишечная непроходимость</i>	<i>11</i>
<i>Амфетамин и Метилфенидат</i>	<i>12</i>
<i>Деферасирокс.....</i>	<i>13</i>
ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ	14
<i>В США был обнаружен первый случай инфекции, устойчивой к Колистину.....</i>	<i>14</i>
<i>Лечение рассеянного склероза стволовыми клетками принесло успех, но представляет риски.....</i>	<i>14</i>
МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ.....	16
<i>Лираглутид и ожирение</i>	<i>16</i>
<i>Вакцинация против гриппа во время беременности</i>	<i>22</i>
<i>Мирабегрон.....</i>	<i>23</i>
<i>Деносумаб и остеопороз у мужчин</i>	<i>25</i>
<i>Ранибизумаб при миопии высокой степени с реваскуляризацией</i>	<i>27</i>
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	29
<i>Бронхиолит у младенцев: не использовать бронходилататоры.....</i>	<i>29</i>
<i>Профилактика тромбоза глубоких вен</i>	<i>30</i>

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

FDA ОДОБРИЛО CINQAIR ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ТЯЖЕЛОЙ АСТМЫ

23 марта 2016 г. Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США одобрило Cinqair (reslizumab, реслизумаб) для использования в комбинации с другими противоастматическими лекарствами для поддерживающей терапии тяжелой астмы у пациентов в возрасте 18 лет и старше. Реслизумаб одобрен для применения у пациентов с тяжелыми приступами астмы (обострения) в анамнезе, несмотря на прием противоастматических лекарств.

Реслизумаб назначается один раз в четыре недели путем внутривенной инфузии, проводимой медперсоналом в клиниках, где имеются условия для ведения больных при развитии анафилаксии. Реслизумаб является гуманизированным моноклональным антителом к интерлейкину-5, вырабатываемым посредством рекомбинантной ДНК технологии в несекретирующих клетках модели миеломы у мышей (NSO). Реслизумаб снижает количество тяжелых острых приступов, уменьшая количество в крови эозинофилов, ответственных за развитие астмы.

Эффективность и безопасность реслизумаба установлена в четырех рандомизированных плацебо-контролируемых испытаниях, проведенных двойным слепым методом, на пациентах с тяжелой астмой, получающих стандартную терапию. Реслизумаб или плацебо вводились пациентам в четыре недели раз в дополнение к их противоастматическому лечению. По сравнению с плацебо, у пациентов с тяжелой астмой, получающих реслизумаб, реже развивались приступы. Кроме того, терапия реслизумабом приводила к значительному улучшению функции легких, что измерялось объемом выдыхаемого воздуха за первую секунду (ОФВ₁).

Реслизумаб может вызывать серьезные побочные эффекты, включающие аллергические реакции (реакции гиперчувствительности). Эти реакции могут носить угрожающий жизни характер. Наиболее часто встречающимися побочными эффектами реслизумаба во время клинических испытаний были анафилаксия, развитие новообразований и мышечные боли.

Реслизумаб производится компанией Teva Pharmaceuticals во Фрейзере, штат Пенсильвания.

FDA ОДОБРИЛО ПРЕПАРАТ OSALIVA ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ РЕДКОГО ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

27 мая 2016 г. Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США по ускоренной программе одобрило применение обетихоловой кислоты (obeticholic acid) для лечения взрослых пациентов с первичным билиарным холангитом как в составе комплексной терапии с урсодеоксихолевой кислотой (при неэффективности монотерапии урсодеоксихолевой кислотой), так и в виде монотерапии (при непереносимости урсодеоксихолевой кислоты).

Первичный билиарный холангит – хроническое или длительно протекающее заболевание, при котором развиваются воспаление, повреждение и, в итоге, разрушение мелких желчных протоков печени. Это вызывает застой желчи в печени, что через некоторое время приводит к повреждению клеток печени и циррозу. При прогрессировании цирроза количество рубцовой ткани в печени увеличивается, и печень теряет свою способность нормально функционировать.

У не получающих лечение пациентов или при неэффективности урсодеоксихолевой кислоты существует риск развития печеночной недостаточности и смерти.

При пероральном применении Обетихоловая кислота связывается с фарнезоидным X-рецептором (FXR), находящимся в ядрах клеток печени и кишечника. FXR является ключевым регулятором метаболизма желчной кислоты. Обетихоловая кислота усиливает отток желчи из печени и подавляет ее секрецию, уменьшая таким образом токсическое воздействие желчных кислот на клетки печени.

Решение об одобрении препарата было основано на данных о снижении уровня биомаркера – щелочной фосфатазы, в качестве суррогатной конечной точки, которая по результатам ряда исследований (клинические испытания, эпидемиологические исследования) может с достаточной вероятностью прогнозировать клиническую выгоду, в том числе, повышение выживаемости без проведения трансплантации печени.

Безопасность и эффективность обетихоловой кислоты были продемонстрированы в контролируемых клинических испытаниях на 216 пациентах. Спустя 12 месяцев лечения в группе пациентов, принимавших обетихоловую кислоту, было достигнуто более значимое сокращение уровня щелочной фосфатазы, по сравнению с плацебо-группой. Наиболее частыми побочными эффектами лекарства являются сильный кожный зуд, утомляемость, чувство дискомфорта и боли в животе, боли в суставах и

в оротфарингеальной области, головокружение и запор. Обетихолевую кислоту не следует использовать у пациентов с полной обструкцией желчных путей.

Для лечения первичного билиарного холангита существует другое одобренное в 1997 году лекарство – урсодеоксихолевая кислота. Она эффективна у более 50% пациентов, однако у 40% пациентов не удается достигнуть адекватного снижения биохимических показателей (например, щелочной фосфатазы и/или общего билирубина), а у 5-10% наблюдается непереносимость урсодеоксихолевой кислоты. Поэтому одобрение нового лекарства – обетихолевой кислоты, имеет важное значение для тех пациентов с первичным билиарным холангитом, у которых неэффективно или невозможно использование единственного одобренного до настоящего времени варианта лечения урсодеоксихолевой кислотой.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm503964.htm>

FDA ОДОБРИЛО ВАКЦИНУ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ ХОЛЕРЫ У ПУТЕШЕСТВЕННИКОВ

10 июня 2016. Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США одобрило применение Vaxchora – вакцины против холеры, вызываемой серологической группой O1, у взрослых в возрасте от 18 до 64 лет, путешествующих в районах распространения холеры. Vaxchora является единственной одобренной FDA вакциной для профилактики холеры.

Холера – заболевание, вызываемое бактерией *Vibrio cholere*, развивается при потреблении зараженной воды или пищи и проявляется возникновением водянистой диареи, которая может быть как невыраженной, так и очень тяжелой. Чаще всего инфекция бывает умеренной степени тяжести; однако тяжелые случаи холеры характеризуются профузной диареей и рвотой, приводящими к дегидратации. Это состояние потенциально жизнеугрожающее, если немедленно не проводится регидратация и антибиотикотерапия. Согласно данным Всемирной Организации Здравоохранения в мире доминирующим возбудителем является серологическая группа O1.

Несмотря на то, что в США редко встречаются случаи холеры, лица, путешествующие в определенные части земного шара с неадекватными уровнями безопасности питьевой воды и очистки сточных вод, а также низким уровнем гигиены, подвержены риску инфицирования. До настоящего времени путешественники, отправляющиеся в районы распространения холеры, для защиты от холеры рассчитывают только

на рекомендованные Центром по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) профилактические меры, включающие использование безопасной пищи и воды, а также частое мытье рук.

Vaxchora является живой ослабленной вакциной, которую принимают один раз перорально в виде жидкости в количестве приблизительно трех унций за, по меньшей мере, 10 дней до путешествия в районы распространения холеры.

Эффективность вакцины Vaxchora была продемонстрирована в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях на 197 добровольцах в США в возрасте от 18 до 45 лет. Из 197 добровольцев 68 участников, получивших вакцину Vaxchora, и 66 из группы плацебо получили перорально холерный вибрион. Эффективность вакцины составляла 90% среди участников, получивших вакцину за 10 дней до инфицирования холерным вибрионом, и 80% среди тех, кто был вакцинирован за три месяца до инфицирования. Во время исследования были предприняты меры предосторожности у участников с симптомами холеры в виде назначения антибиотиков и проведения регидратационной терапии. Для предотвращения распространения холеры среди населения, были также предприняты меры предосторожности у бессимптомных участников в виде назначения антибиотиков.

Два плацебо-контролируемых исследования для оценки ответа иммунной системы на введение вакцины были также проведены в США и Австралии у взрослых в возрасте от 18 до 64 лет. В возрастной группе от 18 до 45 лет у 93% участников, получивших вакцину Vaxchora, выработались антитела, указывающие на наличие иммунитета от холеры. В возрастной группе от 46 до 64 лет антитела образовались у 90% участников, получивших вакцину Vaxchora. Эффективность вакцины не была установлена у лиц, проживающих в районах распространения холеры.

Безопасность Vaxchora была оценена в четырех плацебо-контролируемых многоцентровых клинических испытаниях на взрослых в возрасте от 18 до 64 лет; 3 235 участников исследований получили вакцину Vaxchora и 562 – плацебо. Наиболее часто встречающимися побочными реакциями в группе, получивших вакцину, были усталость, головная боль, боли в животе, тошнота/рвота, потеря аппетита и диарея.

[http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/
ucm506305.htm](http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm506305.htm)

FDA ПЕРЕСМОТРЕЛО ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЯ ОТНОСИТЕЛЬНО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРОТИВОДИАБЕТИЧЕСКОГО ЛЕКАРСТВА МЕТФОРМИН У НЕКОТОРЫХ ПАЦИЕНТОВ С ПОНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ПОЧЕК

8 апреля 2016 г. Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США требует внести изменения в инструкции метформин-содержащих препаратов с целью разрешения их применения при сахарном диабете у определенных пациентов с пониженной функцией почек. Действующие в настоящее время инструкции не рекомендуют использование метформина у ряда пациентов с нарушениями функции почек. К FDA обратились с просьбой провести обзор многочисленных медицинских исследований, касающихся безопасности использования метформина у пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек, а также изменить критерии оценки функции почек при назначении метформина, которые указаны в действующих в настоящее время инструкциях метформин-содержащих препаратов. После завершения обзора FDA пришло к заключению, что в инструкции метформин-содержащих препаратов следует внести изменения, отражающие новые данные.

Специалисты здравоохранения должны следовать последним рекомендациям при назначении метформин-содержащих препаратов пациентам с нарушенной функцией почек.

Пациентам следует обсудить с работниками здравоохранения любые возникшие у них вопросы или опасения относительно использования метформина.

Действующая в настоящее время инструкция метформин-содержащих препаратов настоятельно рекомендует не использовать метформин у пациентов с нарушениями функции почек, так как у них может быть выше риск развития серьезного и потенциально смертельного состояния – лактоацидоза (повышение уровня молочной кислоты в крови).

По данным опубликованных в медицинской периодической литературе исследований, FDA пришло к заключению, что метформин безопасно использовать у пациентов с нарушениями функции почек легкой степени и у некоторых пациентов с нарушениями средней тяжести. FDA требует внести изменения в инструкции метформина, отражающие эту новую информацию, и предоставить конкретные рекомендации по использованию метформина пациентам с нарушениями функции почек легкой и средней степени.

При принятии решения о назначении метформина FDA рекомендует также заменить использующийся в настоящее время лабораторный показатель – концентрация креатинина в плазме крови- на показатель скорости гломерулярной фильтрации (eGFR), который лучше отражает функцию почек у пациентов с заболеванием почек.

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ЛЕКАРСТВА, СОДЕРЖАЩИЕ ГИДРОКСИЗИН

Риск воздействия на сердечный ритм

Евросоюз. Европейское Агентство по лекарствам (ЕМА) приняло новые меры по минимизации риска эффектов на сердечный ритм лекарств, содержащих антигистаминовый препарат **Гидроксизин (Atarax, Vis-taril)**. Эти меры включают ограничение использования гидроксизина у пациентов с высоким риском развития проблем с сердечным ритмом и использование лекарства в наименьших эффективных дозах наиболее коротким возможным курсом лечения.

Препараты гидроксизина доступны в большинстве стран Евросоюза. Их одобренные показания различаются в разных странах и включают лечение тревожных нарушений, облегчение зуда, премедикацию перед оперативным вмешательством и лечение нарушений сна. Гидроксизин обладает способностью блокировать hERG каналы и другие виды каналов сердца, что приводит к возможному риску удлинения интервала QT и сердечной аритмии.

Комитет фармаконадзора по оценке риска (PRAC) ЕМА провел оценку данных по развитию нарушений сердечного ритма, связанных с гидроксизином, и пришел к заключению, что риск не изменяется при использовании по различным показаниям, и что эти нарушения чаще развиваются у пациентов, имеющих факторы риска.

Новые меры будут непосредственно введены теми странами – членами ЕС, в которых препараты одобрены к применению. В частности, инструкция гидроксизин-содержащих препаратов будет обновлена новыми рекомендациями по дозированию и предостережениями относительно их использования у пациентов, имеющих факторы риска нарушений сердечного ритма или получающих определенные лекарства.

ЕМА информирует работников здравоохранения о следующем:

- *Максимальная суточная доза для взрослых должна составлять 100 мг; у пожилых пациентов (в тех случаях, когда невозможно избежать назначения препарата) максимальная суточная доза должна составлять 50 мг. Максимальная суточная доза для детей весом до 40 кг должна составлять 2 мг/кг/сутки; детям весом больше 40 кг назначается доза для взрослых.*
- *Гидроксизин противопоказан пациентам с установленным врожденным или приобретенным удлинением интервала QT или с*

факторами риска удлинения интервала QT, такими как сердечно-сосудистые заболевания, значительный электролитный дисбаланс (гипокалиемия, гипомagneмия), наличие случаев внезапной сердечной смерти в семейном анамнезе, значительная брадикардия или одновременный прием лекарств, обладающих способностью удлинять интервал QT и/или вызывать аритмию *torsades de pointes* (пируэтная тахикардия).

- Не рекомендуется использование гидроксизина у пожилых пациентов в связи с тем, что у них элиминация снижена и они больше подвержены развитию антихолинергических и других побочных эффектов гидроксизина. Этот препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с брадикардией или у пациентов, получающих лекарства, которые вызывают гипокалиемию. Осторожность также требуется при одновременном назначении гидроксизина с лекарствами – ингибиторами алкоголь дегидрогеназы и CYP 3A4/5.

Источник: *Press release, EMA, 27 марта 2014 (www.ema.europa.eu)*

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2015, 11

ВАРЕНИКЛИН И АЛКОГОЛЬ

Риск развития психиатрических симптомов вследствие взаимодействия лекарство-алкоголь

Австралия. Управление по контролю лекарственных средств и изделий (The Therapeutic Goods Administration, TGA) объявило о пересмотре инструкции препарата **Варениклин** для выделения риска развития психиатрических симптомов и включения возможного взаимодействия с алкоголем.

Варениклин используется для снижения потребности в курении и уменьшения симптомов отмены у взрослых, пытающихся отказаться от курения.

Психиатрические симптомы могут включать: изменения в поведении, мыслях и настроении, депрессию, тревожность, агитацию, агрессию, резкие перепады настроения, нанесения себе вреда, мысли о нанесении себе вреда, галлюцинации и бред.

TGA рекомендует специалистам здравоохранения перед началом лечения обсудить пользу и риски использования *варениклина*, в том числе, возможные психиатрические симптомы.

В новой инструкции психиатрические симптомы представлены жирным шрифтом в начале раздела «Предостережения». Пересмотрены также разделы «Предостережения, взаимодействие с другими лекарствами и побочные эффекты», в которых добавлена информация о том, что потребление алкоголя может повысить риск развития психиатрических симптомов.

Пересмотренная инструкция препарата включает также информацию о клинических испытаниях, в которых наблюдалась одинаковая частота развития суицидальных мыслей и/или поведения, а также других психиатрических симптомов, как в группе *варениклина*, так и в группах плацебо или других альтернативных терапий.

TGA продолжит мониторинг этих побочных явлений.

Источник: *Safety Information Alerts, TGA, 2 декабря 2015 г. (www.tga.gov.au)*

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2016, 13

ПЕРОРАЛЬНЫЕ ФТОРХИНОЛОНЫ

Риск отслойки сетчатки

Канада. Министерство здравоохранения Канады рекомендует пересмотреть инструкции пероральных антибиотиков из группы фторхинолонов, подчеркивая необходимость скорейшего обращения к лечащему врачу при развитии у пациента проблем со зрением во время или после лечения фторхинолонами.

Отслойка сетчатки – это безболезненное отделение сетчатки от подлежащих тканей и кровеносных сосудов задней стенки глазного яблока, доставляющих кислород и питательные вещества. Отслойка сетчатки является состоянием, требующим экстренного медицинского вмешательства, а ее симптомы включают внезапное появление дефектов поля зрения, ощущение вспышек света в пораженном глазу, ощущение затемненности или занавеса над сегментом поля зрения, а также внезапная или полная потеря зрения.

Пероральные фторхинолоны (*ципрофлоксацин, левофлоксацин, моксифлоксацин, норфлоксацин и офлоксацин*) используются для лечения бактериальных инфекций, в частности, инфекций дыхательной и мочеполовой систем. В результате обзора данных в мире зарегистрировано 22 случая отслойки сетчатки, связанной с пероральными фторхинолонами, а 3 подобных сообщения были получены в Канаде. Причинно-следственная связь Канадских сообщений не установлена. В литературе два из четырех

исследований по данным наблюдений обнаружили некоторую связь между отслойкой сетчатки и использованием фторхинолонов. Министерство здравоохранения Канады заключает, что в настоящее время наличие связи не может быть исключено.

Источник: *Summary Safety Review, Health Canada, 8 января 2016 г.*
www.hc-sc.gc.ca

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2016, 7-8

ТРИМЕТОПРИМ В ТЕЧЕНИЕ 3 МЕСЯЦЕВ ДО НАСТУПЛЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ: ВРОЖДЕННЫЕ ДЕФЕКТЫ У ДЕТЕЙ

Антибактериальное лекарство *триметоприм* обладает антифолатной активностью. Препарат также проявляет тератогенный эффект: в некоторых исследованиях была продемонстрирована связь между использованием *триметоприма* в первом триместре беременности и дефектами развития нервной трубки, незаращением неба, патологией мочевого тракта и пороками сердца. Дефекты нервной трубки связаны, помимо прочего, с дефицитом фолиевой кислоты у матери в период зачатия и в первом триместре беременности. *Триметоприм* на фармацевтическом рынке находится, в основном, в составе препарата *котримоксазол (бактрим)*.

В августе 2014 года Датская группа исследователей опубликовала данные сравнительного перекрестного исследования у 106 детей с большими или малыми врожденными пороками, чьи матери получали *триметоприм* в различные периоды жизни. Было проведено сравнение двух периодов времени: периода «риска», соответствующий 3 месяцам до зачатия, с 3-месячным «референтным» периодом – за год до наступления беременности. Матери 68 детей принимали *триметоприм* в период «риска», а матери 38 детей – в «референтный» период. В результате изучения данных было показано, что использование *триметоприма* в период «риска» связано со статистически значимым повышением риска развития врожденных пороков: отношение шансов 1.7 (95% доверительный интервал: 1.1-2.5). Схожие результаты наблюдались при использовании препарата в «референтном» периоде. Не отмечалось статистически значимой разницы между этими периодами в риске развития крупных врожденных пороков.

В качестве сравнения в том же контексте инфекционных заболеваний, группа исследователей провела аналогичный анализ среди детей, чьи матери получали бета-лактамы антибиотик *пивмециллин*. Прием

этого антибиотика в период, близкий к зачатию, не представлялся связанным с повышенным риском развития врожденных пороков.

Избегать использования триметоприма у женщин, которые могут забеременеть, или же назначать им фолиевую кислоту. В свете полученных данных, антифолатный эффект *триметоприма* не следует недооценивать при использовании этого лекарства за несколько недель до наступления беременности. У женщин, которые в скором времени могут забеременеть, использование *триметоприма* лучше ограничить ситуациями, когда отсутствуют более безопасные варианты лечения. При необходимости назначения именно *триметоприма* дополнительное назначение *фолиевой кислоты* представляется благоразумной мерой, в связи с наличием у нее доказанной эффективности в предотвращении определенных врожденных пороков, несмотря на то, что не проведена адекватная оценка использования *фолиевой кислоты* с *триметопримом*.

Translated from Rev Prescrire September 2015; 35 (383):672

Prescrire International January 2016/Volume 25. N 167:17

ГЛИПТИНЫ, ЭКСЕНАТИД, ЛИРАГЛУТИД: кишечная непроходимость

Глиптины – препараты, снижающие уровень глюкозы в крови, которые повышают активность инкретиннов посредством подавления их катаболизма. Одним из эффектов инкретина GLP-1 (глюкагоноподобный пептид-1) является замедление опорожнения желудка и прохождения пищи через кишечник.

Эксенатид и *лираглутид* являются агонистами GLP-1 рецепторов. Подобно глиптинам, они повышают активность инкретина, и, следовательно, имеют схожие с глиптинами побочные эффекты.

В мае 2015 года Европейское агентство по лекарствам (EMA) объявило о получении 36 сообщений о развитии «кишечной непроходимости», связанной с *ситаглиптином*; подробности относительно природы этой обструкции отсутствовали. В июне 2015 года доступный для широкой общественности фрагмент базы данных Европейского фармаконадзора содержал 19 случаев «кишечной непроходимости», связанной с *вилдаглиптином*.

В феврале 2013 года EMA получило также 35 сообщений о «кишечной непроходимости», связанной с *эксенатидом*, и 24 сообщения, связанных с *лираглутидом*.

Снижение сократительной способности желудочно-кишечного тракта, вызываемое этими лекарствами, подвергают пациентов потенциально серьезным последствиям. Если у пациентов, принимающих эти лекарства, развиваются рвота, усиление гастро-эзофагеального рефлюкса или значительная непреднамеренная потеря веса, лучше пересмотреть стратегию их лечения.

Translated from Rev Prescrire September 2015: 35 (383):665

Prescrire International January 2016/Volume 25, N 167:17

АМФЕТАМИН И МЕТИЛФЕНИДАТ

Риск суицидальных мыслей и поведения

Канада. Обзор безопасности был начат для оценки информации относительно потенциального риска суицидальных мыслей и поведения при использовании препаратов *амфетамина* или *метилфенидата*.

Препараты амфетамина (амфеатмин, декстроамфетамин и лисдексамфетамин) и метилфенидат используются для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности у взрослых и детей в возрасте 6 лет и старше.

О случаях суицидальных эпизодов при использовании препаратов амфетамина и метилфенидата сообщается по всему миру. Синдром дефицита внимания и гиперактивности может быть связан с другими психическими состояниями, которые способны повышать риск суицидальных мыслей и поведения. В большинстве сообщений, полученных в Канаде, отмечались суицидальные мысли, но сообщалось также о небольшом количестве суициальных попыток и суицида.

В целом, обзор зарегистрированных в Канаде случаев предположил, что использованию препаратов амфетамина и метилфенидата может быть приписано появление суицидальных мыслей или поступков у некоторых пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности, как самостоятельно, так и в связи с другими психическими состояниями. На настоящее время в научной литературе мало информации в поддержку этой взаимосвязи.

Было разослано сообщение, уведомляющее о риске суицидальных мыслей и поведения, связанном с препаратами амфетамина и метилфенидата. Инструкция всех препаратов амфетамина и метилфенидата будет дополнена информацией о редких случаях суицидальности у пациентов, принимающих препараты амфетамина и метилфенидата. Несмотря на ограниченность данных, пациенты должны находиться под мониторингом для выявления признаков суицидальности.

Мониторинг риска суицидальных мыслей и поведения, связанного с применением препаратов амфетамина и метилфенидата будет продолжаться.

Источник: *Summary Safety Review, Health Canada, 30 March 2015 (www.hc-sc.gc.ca)*

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.3, 2015, 7

ДЕФЕРАСИРОКС

Риск панкреатита у педиатрических пациентов

Сингапур. Управление по медицинским наукам (Health Sciences Authority/HSA) при Министерстве здравоохранения Сингапура объявило о том, что листок-вкладыш *деферасирокса* (Exjade) будет дополнен предостережением о риске острого панкреатита.

Деферасирокс – пероральный комплексон железа, используемый для лечения хронической перегрузки железом, обусловленной частыми переливаниями крови (у пациентов ≥ 6 лет или 2 лет, если другое лечение противопоказано), бета-талассемией (у пациентов ≥ 10 лет) и синдромами нетрансфузионной талассемии.

Для острого панкреатита характерно повышение концентраций ферментов поджелудочной железы в крови и моче.

Оповещение о панкреатите, связанном с *деферасироksom*, было опубликовано в 2015 году. По всему миру было 14 сообщений о развитии этой побочной реакции у детей и подростков в возрасте 2-16 лет (по данным до марта 2015 года).

Специалистам здравоохранения рекомендуется учитывать этот возможный риск острого панкреатита у пациентов, которым назначается *деферасирокс*, и осуществлять постоянное наблюдение за пациентами для раннего выявления признаков и симптомов, которые могут предполагать развитие панкреатита, таких как боль в животе, тошнота, рвота или болезненность живота при дотрагивании, особенно у педиатрических пациентов.

Источник: *Safety Information Alerts, TGA, 2 декабря 2015 г. (www.tga.gov.au)*

WHO Pharmaceuticals Newsletter No.1, 2016, 13

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

В США БЫЛ ОБНАРУЖЕН ПЕРВЫЙ СЛУЧАЙ ИНФЕКЦИИ, УСТОЙЧИВОЙ К КОЛИСТИНУ

В США был обнаружен первый случай инфекции, устойчивой к антибиотику *колистину*. В настоящее время женщина, перенесшая инфекцию, здорова. 48-летняя жительница Пенсильвании выздоровела благодаря другим антибиотикам. Колистин является препаратом, используемым в самых крайних случаях, и считается средством последней линии защиты от инфекций, устойчивых к антибиотикам. Инфекции, устойчивые к колистину, были впервые обнаружены в Китае в конце 2015 года. Тогда результаты исследований ученых вызвали беспокойство, и интенсивное тестирование в Европе и Азии быстро выявило бактерии, которые являются устойчивыми к колистину. В США случай устойчивости был зафиксирован в ходе лечения инфекции мочевого тракта. Кроме того, резистентные бактерии были выявлены в организмах сельскохозяйственных животных и в мясе в некоторых супермаркетах. Ученые обеспокоены тем, что ген устойчивости к колистину – MCR-1 – может быстро распространяться между видами.

<http://www.medicinform.net/news/news42201.htm>

ЛЕЧЕНИЕ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА СТВОЛОВЫМИ КЛЕТКАМИ ПРИНЕСЛО УСПЕХ, НО ПРЕДСТАВЛЯЕТ РИСКИ

Пациентам с агрессивной формой рассеянного склероза предложили новую форму терапии. В эксперименте приняли участие 24 пациента в возрасте от 18 до 50 лет, которым был назначен курс химиотерапии, а после сделана аутологичная пересадка стволовых клеток.

Исследователи из Университета Оттавы (University of Ottawa) под руководством Харольда Аткинса (Harold Atkins) выяснили, что прогрессирование заболевания удалось остановить у 23 пациентов. Один пациент умер в ходе исследования из-за инфекции, поразившей печень. За пациентами наблюдали в среднем в течение 8 лет – никому из них больше не требовался прием лекарств, а у восьми из них наблюдалось существенное улучшение состояния, некоторые, например, снова смогли вернуться к работе или продолжить учебу.

Перед химиотерапевтическим курсом у пациента брали стволовые клетки, очищали их и замораживали. После высокодозной химиотерапии

клетки вновь вводили больному. Подобная стратегия используется при борьбе с лимфомами.

Впрочем, несмотря на то, что полученные результаты выглядят довольно впечатляющими, подобная терапия – не панацея. Из-за развивающихся побочных эффектов ученые рекомендуют подобное лечение только пациентам, страдающим первично-прогрессирующей формой рассеянного склероза, до того, как болезнь зайдет слишком далеко. Так, пересадка стволовых клеток не поможет снова встать на ноги тем людям, которые утратили подвижность и вынуждены пользоваться инвалидной коляской. Трансплантация также вызывает нарушения в работе иммунной системы, и организм становится уязвимым к инфекциям.

До того, как терапия начнет использоваться в клинической практике, ее безопасность и эффективность должны быть подтверждены на большей выборке.

Источник: http://www.upi.com/Health_News/2016/06/09/MS-stem-cell-therapy-succeeds-but-poses-risks/9061465516449/

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2016/06/10/984ms/>

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

ЛИРАГЛУТИД И ОЖИРЕНИЕ

Все еще нет приемлемых лекарств для снижения веса

Пациенты с ожирением или избыточным весом, которым требуется снижение веса, вне зависимости от наличия у них других факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, должны получать комплексное лечение, основанное на диете, регулярных физических упражнениях и персональной поддержке. По данным на 2015 год все еще нет лекарств для снижения веса с доказанным влиянием на осложнения ожирения или просто с благоприятным соотношением вред/польза. Вариант хирургической операции на желудочно-кишечном тракте может быть рассмотрен у пациентов с патологическим ожирением.

Лираглутид – агонист глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), одобрен для использования при сахарном диабете 2 типа. GLP-1 является инкретиновым гормоном, вырабатываемым в кишечнике после приема пищи. GLP-1 повышает секрецию инсулина, подавляет секрецию глюкагона, замедляет опорожнение желудка и понижает потребление пищи. Эти механизмы вызывают гипогликемический эффект, и иногда при использовании агонистов GLP-1, таких как *эксенатид* и *лираглутид*, наблюдается чрезмерная потеря веса.

Лираглутид получил разрешение на продажу в Евросоюзе для использования у тучных пациентов или лиц с избыточным весом с наличием других сердечно-сосудистых факторов риска.

Согласно Европейской краткой характеристике препарата Saxenda (*лираглутид*), рекомендуемая суточная доза *лираглутида* при ожирении составляет 3 мг в день, тогда как при сахарном диабете 2 типа – 1.2-1.8 мг. Эта рекомендация основана на 52-недельном исследовании определения дозы на 564 тучных пациентах с изначальным средним весом в 97 кг. Оно показало дозозависимую потерю веса, варьирующую, в среднем, от 5.3% при использовании 1.2 мг/день до 9.2% при использовании 3 мг/день, против 3.1% в группе плацебо.

Понижает ли *лираглутид* частоту развития осложнений, связанных с чрезмерным весом у тучных пациентов или пациентов с избыточным весом с другими сердечно-сосудистыми факторами риска? Является ли вызванная им потеря веса существенной и устойчивой? И каковы его побочные эффекты?

В среднем, несколько килограммов, потерянных через один год

В дополнение к исследованию по определению дозы, клиническая оценка *лираглутида* у тучных пациентов или пациентов с избыточным весом с сердечно-сосудистыми факторами риска основана на четырех плацебо-контролируемых, рандомизированных испытаниях, проведенных двойным слепым методом. У пациентов индекс массы тела был, как минимум, 30 кг/м² или 27 кг/м² плюс, как минимум, один сердечно-сосудистый фактор риска.

Были проведены испытания под номерами 1839, 1922, 1923 и 3970. Через один год ежедневные подкожные инъекции 3 мг *лираглутида* у пациентов со средним изначальным весом 100-118 кг приводили, в среднем, к дополнительным 5% потери веса по сравнению с плацебо.

В испытании № 1923 средние изменения индекса массы тела были -1.9 кг/м² в группе *лираглутида* против +0.2 кг/м² в группе плацебо ($p < 0.0001$); изначальный средний индекс массы тела пациентов составлял 35.6 кг/м². В опубликованных материалах остальных испытаний не отмечалось изменений в индексе массы тела.

Отсутствует доказанное влияние на осложнения ожирения.

Испытание № 3970 включало тучных пациентов (индекс массы тела, как минимум, 30 кг/м²) с синдромом ночного апноэ. Через 32 недели изменения в частоте приступов ночного апноэ, измеренных полисомнографией, составляли -12 приступов в час в группе *лираглутида* против 6 приступов в час в группе плацебо ($p = 0.015$), при изначальной средней частоте 49 приступов в час. Эти данные не продемонстрировали пользу от использования *лираглутида* в этих условиях, так как нет доказанной связи между задокументированным полисомнографией снижением числа приступов и отсроченными последствиями ночного апноэ.

Другими испытаниями не была запланирована оценка влияния *лираглутида* на осложнения ожирения. Некоторые из этих осложнений, однако, отмечались среди побочных явлений. Можно предположить, что *лираглутид* не снижает риск осложнений, в частности, сердечно-сосудистых нарушений. И напротив, *лираглутид*, вероятно, усугубляет другие осложнения ожирения, в том числе, образование желчных камней.

Понижение уровня гликолизированного гемоглобина у пациентов с сахарным диабетом.

В испытаниях на пациентах с сахарным диабетом изначальная концентрация гликолизированного гемоглобина в их крови составляла, в среднем, 7.9%; она снизилась на 1.3% в группе *лираглутида* против 0.4% в группе плацебо ($p < 0.001$).

В 56-недельном испытании № 1839, включившем пациентов без сахарного диабета, у четырех пациентов в группе *лираглутида* (0.2%) развился сахарный диабет против 14 пациентов из группы плацебо (1.1%) ($p=0.0003$). Однако, так как данные были получены при использовании лекарства, понижающего уровень глюкозы в крови, это различие не может демонстрировать эффект профилактики сахарного диабета в плане потребности в гипогликемической терапии.

Снижение среднего уровня артериального давления, но увеличение частоты сердечных сокращений.

В этих испытаниях наблюдалось статистически значимое снижение артериального давления при использовании *лираглутида* по сравнению с плацебо – на 2.5-4 мм рт.ст. И в противоположность этому, средняя частота сердечных сокращений возросла на несколько ударов в минуту в группе *лираглутида* по сравнению с плацебо.

Разница в уровнях холестерина между обеими группами была пограничной.

Прибавка в весе после отмены лираглутида.

В испытании № 1839, 701 пациентов, получающих *лираглутид* в течение всех 56 недель испытания, были повторно рандомизированы на продолжающих прием *лираглутида* или перешедших на прием плацебо в течение дополнительных 12 недель. В течение этого периода пациенты из группы плацебо набрали вес, в среднем на 2.6 кг, тогда как продолжающие получать *лираглутид* – в среднем, на 0.6 кг ($p < 0.0001$).

Подобное увеличение веса после отмены препарата наблюдалось в двух других испытаниях (№ 1922 и №1923), включивших 12 недель наблюдения после прекращения лечения.

Гипогликемия, желудочно-кишечные нарушения, панкреатит и желчные камни

В заявках, поданных фармкомпанией в Управление по контролю пищи и лекарств (FDA) США и Европейское Агентство по лекарствам (EMA), данные по побочным эффектам были получены, в основном, из пяти испытаний: четырех испытаний под номерами 1839, 1922, 1923,

3970 и одного испытания по определению дозы. *Лираглутид* получали в этих испытаниях, в общей сложности, 3872 пациента.

Вызывающий тревогу профиль побочных эффектов при сахарном диабете 2 типа. У пациентов с сахарным диабетом 2 типа наиболее часто встречающимися побочными эффектами *лираглутида* были желудочно-кишечные нарушения, наиболее серьезным из которых был панкреатит. Возросли опасения относительно увеличения риска сердечно-сосудистых нарушений. Другие известные побочные эффекты *лираглутида* включают образование желчных камней, почечную недостаточность и реакции гиперчувствительности (в том числе, анафилаксию). Сообщалось также о случаях рака поджелудочной железы и щитовидной железы.

Рекомендуемая при ожирении суточная доза *лираглутида* почти вдвое превышает дозу при сахарном диабете: следовательно, возможно повышение частоты развития и тяжести дозозависимых побочных эффектов.

Серьезные побочные эффекты. В испытаниях на тучных пациентах 91.6% испытуемых сообщали о развитии побочных эффектов в период лечения *лираглутидом*, против 83.6% из группы плацебо. Частота серьезных побочных явлений при приеме *лираглутида* составляла 12.4% против 8.7% в группе плацебо. Лечение было прервано у 9.8% пациентов из группы *лираглутида* в связи с развитием побочного явления (обычно желудочно-кишечного нарушения) против 4.3% из группы плацебо.

Тошнота, рвота и нарушения двигательной функции кишечника. В испытаниях на тучных пациентах у 68% участников, принимающих *лираглутид*, развились желудочно-кишечные нарушения против 39%, получающих плацебо. Наиболее частыми нарушениями были: тошнота (39% пациентов против 14%); рвота (16% против 4%); диарея (21% против 10%); запор (19% против 8%).

Гипогликемия. В испытаниях на тучных пациентах без сахарного диабета у 1.6% пациентов из группы *лираглутида* сообщалось о развитии, как минимум, одного эпизода симптоматической гипогликемии против 1.1% из группы плацебо. Анализ глюкозы в крови выявил гипогликемию у 3.3% из группы *лираглутида* против 0.8% группы плацебо. Ни один из этих эпизодов не потребовал дополнительных вмешательств.

В испытании №1922 на пациентах с сахарным диабетом 23% испытуемых, получающих *лираглутид* в суточной дозе в 3 мг, имело, как минимум, один симптоматический эпизод гипогликемии, против 13% группы плацебо. Гипогликемия чаще наблюдалась в группе, получающей *лираглутид* в комбинации с производным сульфонилмочевины. По крайней мере, один эпизод тяжелой гипогликемии развился у 3 пациентов из

группы *лираглутида* (0.7%) – все они получали также производное сульфонилмочевины; подобные случаи не наблюдались в группе плацебо.

Панкреатит. Семь случаев развития острого панкреатита отмечалось в группе *лираглутида* во время испытаний на пациентах с ожирением, по сравнению с одним случаем в группе плацебо. За год частота развития случаев панкреатита составляла 2.3 случая на 1000 пациентов в группе *лираглутида* против 0.6 случаев на 1000 в группе плацебо.

О панкреатите с кровоизлиянием и некрозом поджелудочной железы, также как и о случаях смертельного панкреатита, сообщалось с тех пор, как *лираглутид* начал использоваться при сахарном диабете 2 типа.

Желчные камни. В сравнительных испытаниях на пациентах с ожирением, установленная ежегодная частота образования желчных камней составляла: 30 случаев на 1000 пациентов в группе *лираглутида* и 12 случаев на 1000 пациентов в группе плацебо. Помимо того, что быстрая потеря веса повышает риск образования желчных камней, по-видимому, *лираглутид* также обладает этим побочным эффектом: при одинаковой степени потери веса в группе *лираглутида* частота образования желчных камней была выше, чем в группе плацебо.

Три четверти пациентов, получивших *лираглутид*, у которых образовались желчные камни, были подвергнуты холецистэктомии.

Тахикардия. В испытаниях при ожирении о частоте сердечных сокращений в состоянии покоя 100 ударов в минуту сообщалось, по крайней мере, один раз у 5.8% пациентов из группы *лираглутида* и у 4% – из группы плацебо.

При использовании *лираглутида* чаще сообщалось о развитии тахикардии, по сравнению с плацебо. (0.5% против 0.1%).

Реакции в месте инъекции. *Лираглутид* назначается в виде ежедневных подкожных инъекций, что достаточно неудобно. В испытаниях на пациентах с ожирением частота реакций в месте инъекции составляла 14% при введении *лираглутида* в дозе 3 мг (3 серьезных случая) и 10.5% плацебо (ни одного серьезного случая).

Рак грудной железы? В испытаниях на пациентах с ожирением наблюдалось 7 случаев рака груди, развившегося у пациентов, использующих *лираглутид* (частота: 3 случая на 1000 пациента-лет), против 1 случая в группе плацебо (< 1 случая на 1000 пациента-лет). Увеличения частоты развития рака груди не отмечалось в клинических испытаниях на пациентах с сахарным диабетом.

Предполагается, что при ожирении повышается частота развития определенных видов рака, что затрудняет установление роли *лираглутида*.

В испытаниях *лираглутида* частота развития рака поджелудочной железы и щитовидной железы не увеличивалась.

Взаимодействия лекарств, в основном, с дополнительными побочными эффектами. *Лираглутид* замедляет опорожнение желудка и вызывает рвоту, что может препятствовать абсорбции многих пероральных препаратов.

Лираглутид обладает способностью потенцировать побочные эффекты при использовании в комбинации с определенными лекарствами, в частности, желудочно-кишечные побочные эффекты и гипогликемию, о чем сообщалось в ходе клинических испытаний, включавших одновременное использование производных сульфонилмочевины.

Чаше наблюдаются выкидыши. *Лираглутид* проявил тератогенное действие в экспериментах на кроликах, но не у крыс.

Данные по *лираглутиду* при беременности у женщин ограничены. В испытаниях на тучных пациентах в группе *лираглутида* была 31 беременная женщина. Не отмечались случаи врожденных пороков. У девяти женщин из группы *лираглутида* (26% беременностей) и у двух из группы плацебо (10%) развился выкидыш.

На практике: потеря веса на несколько килограммов, но риск панкреатита

Потеря веса, иногда чрезмерная, является известным побочным эффектом агонистов GLP-1 у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Однако попытки использовать этот эффект, назначая высокие дозы *лираглутида* пациентам с ожирением или избыточным весом, не оправдали ожиданий. Пациенты теряют, в среднем, только несколько килограммов ценой развития тошноты и рвоты, также как и некоторых серьезных побочных эффектов, таких как нарушения со стороны поджелудочной железы. Отсутствуют доказательства того, что *лираглутид* предотвращает осложнения ожирения, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, даже у пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых нарушений.

Лечение *лираглутидом* требует доставляющих неудобство ежедневных подкожных инъекций.

На практике, пациенты не должны подвергаться воздействию *лираглутида* только лишь с целью снижения веса. На момент 2015 года все еще нет приемлемых лекарств для снижения веса. Соответствующая коррекция диеты и регулярные физические упражнения все еще остаются краеугольным камнем для лечения таких пациентов.

Translated from Rev Prescrire July 2015; 35 (381):486-490

Prescrire International January 2016/Volume 25, N 167:5-7

ВАКЦИНАЦИЯ ПРОТИВ ГРИППА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Сезонный грипп – это часто встречающееся и чрезвычайно заразное острое вирусное заболевание дыхательных путей, которое возникает в виде ежегодных эпидемий. Беременные женщины находятся в группе риска развития осложнений и госпитализации по поводу заболеваний дыхательных путей, особенно во время последнего триместра беременности. Однако среди осложнений гриппа очень редко встречаются материнская смертность, преждевременные роды и перинатальная смертность.

Во Франции вакцинация против гриппа рекомендуется беременным, однако сравнительные данные в этой группе населения недостаточны. Поэтому очень важны данные плацебо-контролируемого испытания, опубликованные в 2014 году.

Рандомизированные испытания на около 2000 беременных женщинах.

Рандомизированные, двойные-слепые испытания, проведенные в Южной Африке, оценили эффективность трехвалентной инактивированной вакцины без липидного адьюванта, покрывающую сезонные штаммы гриппа А и В, в том числе А/Н1N1v, во время вспышек гриппа за период от 2011 до 2012 г. Исследуемая группа населения состояла из 2116 ВИЧ-неинфицированных женщин в среднем возрасте около 26 лет, которые находились приблизительно на 27 неделе беременности. Женщины произвели на свет 2049 младенцев.

Наблюдение длилось до 24 недель после родов. Лабораторно-подтвержденный грипп развился у 1.9% младенцев, рожденных от вакцинированных матерей, против 3.6% , рожденных от матерей из группы плацебо ($p = 0.01$, первичная конечная точка). За тот же период наблюдения частота лабораторно-подтвержденного гриппа составляла 1.8% среди женщин из группы вакцинации против 3.6% из группы плацебо ($p = 0.01$).

Отсутствовала разница в частоте развития гриппоподобных состояний между группами вакцинации и плацебо (около 58% младенцев и 17% матерей). О частоте развития осложнений гриппоподобных заболеваний не сообщалось.

Реакции в месте инъекции чаще наблюдались в группе вакцинации. Частота системных побочных эффектов, таких как утомляемость, головная боль, мышечные боли и лихорадка, была одинаковой в обеих группах: около 50%.

На практике.

Это испытание предоставило дополнительные данные по иммунизации гриппа в течение третьего триместра беременности с использованием сезонной инактивированной вакцины без липидного адьюванта, которая, помимо прочих, покрывала также штамм A/H1N1v. Эти результаты подтвердили, что эта вакцина с одинаковой эффективностью частично защищает женщин и их младенцев. После наблюдения в течение нескольких месяцев не сообщалось о развитии побочных воздействий на течение беременности или плод.

Осложнения гриппа редко встречаются у беременных, не имеющих другие факторы риска. Это испытание не показало, являются ли полученные посредством вакцинации антитела матери более или менее эффективными в предотвращении осложнений у новорожденных, по сравнению с образовавшимися после перенесенной инфекции.

Выгода от вакцинации продолжает оставаться неопределенной у беременных женщин, у которых отсутствуют другие факторы риска развития осложнений гриппа.

Translated from Rev Prescrire September 2015; 35 (383):690

Prescrire International February 2016/Volume 25, N 168:51

МИРАБЕГРОН**Низкая эффективность при императивном недержании мочи*****Лекарства, воздействующие на бета-адренорецепторы: полная «избирательность» труднодостижима***

Симпатомиметические лекарства имеют эффекты, схожие с эффектами, развивающимися при стимуляции симпатических (адренергических) рецепторов. Идентифицированы два основных вида адренергических рецепторов (альфа и бета). Описано несколько подтипов бета-рецепторов.

Бета1-рецепторы: преимущественно в миокарде. Бета 1-рецепторы обнаруживаются преимущественно в миокарде. Их стимуляция увеличивает частоту и силу сердечных сокращений и усиливает предсердно-желудочковую проводимость. Чрезмерная стимуляция может привести к развитию сердечных аритмий, тахикардии и стенокардии.

Бета 2-рецепторы: преимущественно в гладких мышцах. Бета 2-рецепторы находятся преимущественно в гладких мышцах сосудов, легких, матки и желудочно-кишечного тракта. Их стимуляция может вызвать вазодилатацию, бронходилатацию, расслабление матки и

снижение двигательной функции кишечника, также как и к гипокалиемию, тремор мышц и гипергликемию.

Бета 3-рецепторы: преимущественно в жировой ткани и мочевом пузыре. Бета-3 рецепторы были идентифицированы относительно недавно и предположительно находятся преимущественно в жировой ткани. Несколькими исследованиями было показано, что бета-3 рецепторы находятся также в мочевом пузыре, где они играют функциональную роль в его расслаблении. Бета-3 рецепторы обнаруживаются также в желудочно-кишечном тракте и сердце.

Фармакологическая избирательность действия в клинической практике всегда частичная.

Мирабегрон: относительная селективность. *Мирабегрон* рекламируется в качестве агониста бета 3-рецепторов. Как и ожидалось, избирательность его действия только относительная: он частично стимулирует также бета 1-рецепторы, оказывая эффекты на сердце.

В тех случаях, когда исключена возможность устранения причины развития недержания мочи и не эффективны нелекарственные методы ее лечения, небольшую эффективность в обратном развитии этого состояния проявляют антимускариновые препараты, однако они подвергают пациентов риску развития многочисленных потенциально тяжелых побочных эффектов.

Мирабегрон (Betmiga, Astellas Pharma) – агонист бета 3-рецепторов – одобрен к применению в Европейском Союзе в этих случаях.

Клиническая оценка *мирабегрона* основывается преимущественно на результатах пяти рандомизированных, проведенных двойным слепым методом, испытаний сравнения с антимускариновыми лекарствами продолжительностью от 3 до 12 месяцев на 8 000 пациентов с недержанием мочи. *Мирабегрон* и антимускариновый препарат сравнения проявляли одинаковую эффективность, даже после неэффективности лечения антимускариновым препаратом.

Мета-анализ четырех плацебо-контролируемых испытаний, включивших около 3 500 пациентов, предположил, что *мирабегрон* недостаточно эффективен: в среднем, лечение предотвращает один эпизод недержания мочи каждые 2 дня.

Антимускариновые нарушения, такие как сухость во рту, реже встречаются при использовании *мирабегрона*, по сравнению с антимускариновыми препаратами. Подобно антимускариновым лекарствам, *мирабегрон* может вызывать сердечные аритмии, особенно

тахикардию. *Мирабегрон* может также вызывать дозозависимое повышение артериального давления. Другие побочные эффекты включают редкие случаи развития почечных камней и редкие, но иногда серьезные кожные реакции.

Мирабегрон взаимодействует со многими другими лекарствами посредством воздействия на изоферменты цитохрома P450. У него также имеются аддитивные побочные эффекты, в частности, сердечные нарушения, при комбинировании с антимускариновыми лекарствами.

В свете экспериментальных данных на животных и отсутствии клинических данных, *мирабегрон* не должен использоваться женщинами, которые беременны или могут забеременеть.

На практике, эффективность лекарств, показанных для лечения синдрома «гиперактивного мочевого пузыря», небольшая. Риск побочных реакций редко оправдан, даже при тяжелых случаях этого нарушения.

Translated from Rev Prescrire July 2015: 35 (381):491-492

Prescrire International January 2016/Volume 25, N 167:8-9

ДЕНОСУМАБ И ОСТЕОПОРОЗ У МУЖЧИН

Не использовать у мужчин (или у женщин)

Остеопоротические переломы реже наблюдаются у мужчин, чем у женщин, однако чаще приводят к более тяжелым последствиям. Предотвращение этих переломов основано на мерах, имеющих целью предотвращение падений пациента: регулярную физическую активность, ограничение использования табака, алкоголя и кофеина, одновременно с обеспечением регулярного воздействия солнечных лучей и адекватного приема кальция и витамина D.

Не существует лекарств с доказанной эффективностью в предотвращении симптоматических остеопоротических переломов у мужчин.

Деносумаб является моноклональным антителом к цитокину, что, помимо других эффектов, стимулирует активность остеокластов. У этого лекарства неблагоприятное соотношение вред/польза при предотвращении остеопоротических переломов у женщин. *Деносумаб* одобрен в настоящее время также для использования у мужчин.

Отсутствие доказанной эффективности в предотвращении симптоматических переломов Клиническая оценка *деносумаба* у мужчин основывается на рандомизированном плацебо-контролируемом испытании, проведенном двойным слепым методом, в котором все пациенты получали также ежедневно пищевые добавки, содержащие кальций и витамин D. У 242 мужчин, включенных в это испытание,

отмечалась низкая минеральная плотность костей. Средний возраст составлял 65 лет.

После одного года лечения, состоящего из двух подкожных инъекций с промежутком в 6 месяцев, у троих пациентов зарегистрированы симптоматические переломы: одного пациента из группы *деносумаба* (0.8%) и двух из группы плацебо (1.7%). В этом испытании переломы возникли у слишком маленького числа пациентов для того, чтобы делать выводы относительно эффективности *деносумаба*, особенно учитывая тот факт, что, несмотря на рандомизацию, количество пациентов, имеющих в анамнезе остеопоротические переломы, было выше в группе плацебо.

Первичной конечной точкой было изменение минеральной плотности костей, но эта суррогатная конечная точка строго не коррелирует с риском перелома; следовательно, у нее неопределенная клиническая ценность.

Много побочных эффектов, в том числе, костные нарушения.

Известные побочные эффекты *деносумаба* включают: инфекции, такие как эндокардит, обусловленные иммунодепрессией; боли в мышцах и костях; желудочно-кишечные нарушения; реакции гиперчувствительности; панкреатит; сердечно-сосудистые нарушения, такие как стенокардия и фибрилляция предсердий; злокачественные новообразования. Небольшое плацебо-контролируемое испытание, описанное выше, не предоставило информации по побочным эффектам.

С тех пор, как была проведена первоначальная оценка *деносумаба*, у него было подтверждено наличие долгосрочных побочных эффектов на костную ткань, что включало остеонекроз челюсти, атипичные переломы и замедление заживления переломов. Сообщалось также о развитии остеонекроза наружного слухового канала и потери слуха у пациентов, получающих *деносумаб*. Постмаркетинговые данные показывают риск анафилаксии и серьезной симптоматической гипокальциемии, ассоциированной с удлинением интервала QT.

На практике. Как это было до этого показано у женщин, *деносумаб* имеет неблагоприятное соотношение вред-польза также в предотвращении остеопоротических переломов у мужчин: у него отсутствует доказанная эффективность, но существует больший профиль тяжелых побочных эффектов.

Translated from Rev Prescrire November 2015: 35 (385):806

Prescrire International February 2016/Volume 25, N 168:36

РАНИБИЗУМАБ ПРИ МИОПИИ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ С РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИЕЙ

Выше краткосрочная острота зрения, но имеются серьезные побочные эффекты

Выраженная миопия, требующая коррекции более 6 диоптрий, осложняется хориоидальной ревазуляризацией в 5-10% случаев. При этом вовлеченность желтого пятна может привести к прогрессирующему и необратимому нарушению центрального зрения с риском развития слепоты. При поражении центральной части невозможно проведение лазерной фотокоагуляции. Фотодинамическое лечение *вертепорфином* не улучшает остроту зрения в этих ситуациях.

Ранибизумаб – ингибитор сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), одобрен к применению в Евросоюзе для инъекций в стекловидное тело у пациентов с нарушением зрения, обусловленным хориоидальной ревазуляризацией, связанной с выраженной миопией. *Бевацизумаб* также используется по этому показанию, но не имеет при этом официального разрешения к применению и не доступен в лекарственной форме для инъекций в стекловидное тело.

Острота зрения выше через 3 месяца. Клиническая оценка инъекций *ранибизумаба* в стекловидное тело основана на результатах двойного слепого испытания на 277 пациентах в возрасте, в среднем, 56 лет с высокой степенью миопии с хориоидальной ревазуляризацией и остротой зрения около 11 по шкале ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study).

Пациенты были рандомизированы по трем вариантам лечения двойным слепым методом со симуляцией инъекций в стекловидное тело и курсом симулированной фотодинамической терапии: инъекции *ранибизумаба* до стабилизации остроты зрения (по меньшей мере две инъекции, одна в начале терапии и одна через один месяц); инъекции *ранибизумаба*, потребность в которых зависела от степени активности заболевания, основанной на анатомических критериях; фотодинамическая терапия с *вертепорфином* и, на третий месяц, в зависимости от степени активности заболевания, инъекции *ранибизумаба* или дальнейшие курсы *вертепорфиновой* фотодинамической терапии.

Через 3 месяца острота зрения (первичная конечная точка) улучшилась в среднем на две строки шкалы ETDRS в обеих группах *ранибизумаба*, по сравнению с 0.4 строки в группе *вертепорфина* (до назначения *ранибизумаба*) ($p < 0.001$).

У около 40% пациентов в двух группах *ранибизумаба* и 15% в группе

вертепорфина наблюдалось улучшение остроты зрения, по меньшей мере, на 3 строки.

Через один год у пациентов, получавших *ранибизумаб* отмечалось прибавление, в среднем, около 3 строк, но было меньше назначений инъекций *ранибизумаба* в тех случаях, когда лечение подбиралось на основании степени активности заболевания. Только 15 пациентов из группы *вертепорфина* не получили *ранибизумаб*.

Больше побочных эффектов, иногда серьезных. В течение первых трех месяцев частота побочных явлений со стороны глаз составляла 27% в группе, получающей *ранибизумаб* до стабилизации состояния, 14% в другой группе *ранибизумаба* и 9% в группе *вертепорфина*.

В течение одного года побочные явления со стороны глаз и системные побочные явления чаще отмечались в группе *ранибизумаба* (около 42%), по сравнению с группой *вертепорфина* (30%). Одиннадцать серьезных побочных явлений (преимущественно конъюнктивальное кровоизлияние) возникли в группе *ранибизумаба*, тогда как ни одного не отмечалось в группе, получающей только *вертепорфин*. Другие побочные явления включали увеит, внутриглазное воспаление, катаракту, преходящее повышение внутриглазного давления, разрыв сетчатки, реакции гиперчувствительности со стороны глаз, повышение артериального давления, внеглазные кровоизлияния и один случай «немиокардиальной артериальной тромбоэмболии».

Предварительно заполненные шприцы: более точное дозирование? Предварительно заполненные шприцы содержат меньше *ранибизумаба*, по сравнению с ампулами, но они все равно переполнены. Шприцы имеют калибровку, показывающую вводимый объем.

На практике. В отличие от *вертепорфина*, *ранибизумаб* проявил способность улучшать остроту зрения только в одном доступном испытании на пациентах с хориоидальной реваскуляризацией, связанной с миопией высокой степени. Однако период наблюдения составлял всего 3 месяца, а инъекции *ранибизумаба* вызывали у некоторых пациентов серьезные побочные эффекты. Перед принятием решения о назначении *ранибизумаба* пациенты должны быть информированы о риске побочных эффектов, наличии нерешенных вопросов и часто ограниченном улучшении остроты зрения.

Translated from Rev Prescrire February 2015; 35 (376):90-91

Prescrire International June 2015/Volume 24, N 161:151

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

БРОНХИОЛИТ У МЛАДЕНЦЕВ: не использовать бронходилататоры

Бронхиолит обычно вызывает вирусная инфекция, и развивается бронхиолит преимущественно у детей младше двух лет. Бронхиолит длится, в среднем, около 12 дней, и в большинстве случаев наблюдается самопроизвольный благоприятный исход. Ведение бронхиолита у младенцев основано, главным образом, на строгом мониторинге со стороны родителей или персонала, осуществляющего уход, для идентификации клинических признаков и симптомов, требующих госпитального лечения, в частности, проведения оксигенотерапии. Эти признаки и симптомы включают: выраженное ухудшение общего состояния младенца, цианоз, частоту дыхания свыше 60 в минуту, отказ от пищи или желудочно-кишечные нарушения, приводящие к дегидратации, недомогание и поведенческие нарушения.

Приносит ли пользу при бронхиолите применение бронходилататоров?

Кохрейновский систематический обзор проанализировал рандомизированные плацебо-контролируемые испытания бронходилататоров у младенцев с бронхиолитом в возрасте младше двух лет. В обзор было включено тридцать испытаний на 1992 детях грудного возраста. Большинство испытаний было сконцентрировано на первом эпизоде бронхиолита. Младенцы находились либо под амбулаторным наблюдением, либо были госпитализированы. Большинство испытаний касались использования посредством небулайзера бета2-агониста *сальбутамола* или антимускаринового препарата *ипратропия*. В качестве плацебо использовался физиологический раствор.

Между младенцами, получающими бронходилататор и плацебо, различия в средних показателях сатурации кислорода не наблюдались. В семи испытаниях клинические показатели у детей, получавших бронходилататоры, слегка улучшались, однако наличие небольшой разницы ставит под вопрос клиническую значимость.

Бронходилататоры не снижали ни частоту, ни продолжительность госпитализаций, ни длительность течения бронхиолита.

Следующие побочные эффекты наблюдались только в группах, получающих бронходилататоры: тахикардия, снижение сатурации кислорода, гиперактивность, длительный кашель, приливы крови к лицу и тремор.

На практике. Испытания на около 2000 младенцах с первым эпизодом бронхиолита показали, что отсутствует поддающееся измерению воздействие бронходилататоров, которое превышало бы эффект плацебо. И напротив, развиваются различные побочные эффекты. Лучше рассчитывать на тщательный мониторинг этих младенцев со стороны информированных родителей и ухаживающих лиц.

Translated from Rev Prescrire October 2015; 35 (384):770-771

Prescrire International January 2016/Volume 25, N 167:23

ПРОФИЛАКТИКА ТРОМБОЗА ГЛУБОКИХ ВЕН

Лечение первого выбора

Тромбоз глубоких вен обусловлен формированием сгустка крови в глубоких венах, обычно нижних конечностей. Миграция всего или части этого сгустка в легочную артерию может привести к легочной эмболии, которая, несмотря на лечение, может закончиться летально.

Предотвращение легочной эмболии основано на профилактике тромбоза глубоких вен при наличии этого риска, лечении подтвержденного венозного тромбоза или предотвращении сердечной эмболии.

Специфические состояния и способствующие факторы.

Тромбоз глубоких вен и легочная эмболия часто развиваются в таких специфических ситуациях, как хирургическая операция, рак, травма костей или спины, сердечно-сосудистые нарушения, длительная иммобилизация, заболевания почек и беременность (включая послеродовой период).

Некоторые индивидуальные факторы могут повысить риск развития тромбоза глубоких вен, включая наличие тромбоза глубоких вен в анамнезе жизни или семейном анамнезе пациента, пожилой возраст, ожирение, сахарный диабет, сердечная недостаточность, воспалительные заболевания кишечника и тромбофилия.

Лекарства также могут повысить риск тромбозэмболии.

Использование следующих лекарств связывают с повышенным риском тромбоза глубоких вен:

Эстропрогестогены, в особенности, содержащие прогестоген «третьего поколения» (*дезогестрел* или *гестоден*) или *дроспиренон*, а также трансдермальные пластыри, содержащие *норелгестромин*;

- *Антиэстрогены, такие как тамоксифен и ралоксифен;*
- *Ингибиторы ароматазы;*
- *Цитотоксические препараты;*

- *Нейролептики;*
- *Стронций;*
- *Глюкокортикостероиды и нестероидные противовоспалительные лекарства;*
- *Транексамовая кислота.*

Идентификация случаев высокого риска.

Риск развития венозного тромбоза особенно высок после травмы или операции, требующих длительной иммобилизации, а также у пациентов при определенных клинических состояниях – когда обосновано профилактическое лечение, обуславливающее при этом допустимый риск развития кровотечений.

Риск кровотечений особенно высок в следующих случаях: операция при переломе бедра, травма спины с повреждением спинного мозга, множественные тяжелые травмы, операции по замещению бедренного или коленного суставов, большие абдоминальные или тазовые операции, инфаркт миокарда без применения тромболитической терапии, инсульт, приводящий к длительной иммобилизации. Другие случаи, когда существует высокий риск, служащий основанием для профилактического антитромботического лечения, включают лечение цитотоксическими лекарствами или антагонистами эстрогенов в послеоперационный период и госпитализацию в отделение интенсивной терапии.

Профилактика также обоснована в ситуациях, связанных с менее высоким риском венозного тромбоза, если у пациента есть другие факторы риска, такие как пожилой возраст, тромбоз в анамнезе жизни или семейном анамнезе, дегидратация, рак, ожирение, острое инфекционное заболевание и обострение сердечной или дыхательной недостаточности. Эти ситуации включают: длительный постельный режим; период после длительной лапараскопической или артроскопической операции; гинекологические, урологические, грудные или нейрохирургические операции.

Установлено, что профилактическая терапия в ситуациях высокого риска предотвращает приблизительно одну легочную эмболию на 75-200 пациентов.

Идентификация ситуаций, когда соотношение вред/польза лекарственной профилактики не определено или неблагоприятное.

Соотношение вред-польза лекарственной профилактики неблагоприятное или неопределенное во многих случаях, связанных только с незначительным повышением риска тромбоза, например: после

несложных абдоминальных операций; при плановых грудных или спинальных операциях; при операциях на сосудах; коротких эндоскопических или артроскопических операциях; операциях на верхних конечностях, голеностопном суставе или стопе. Учитывая высокий риск постоперационных кровотечений, профилактика антикоагулянтами не оправдана после урологических операций.

Изолированный перелом большеберцовых костей или длительный воздушный перелет связаны с незначительным повышением риска, однако только они не служат основанием для проведения превентивной антикоагулянтной терапии.

Эластичные стягивающие чулки и ранняя мобилизация для предотвращения. Сдавление вен эластичными чулками или носками снижает частоту бессимптомного венозного тромбоза у пациентов с наличием риска его развития. Сдавление не заменяет антикоагуляционную терапию, однако при этом не повышается риск кровотечений.

Сдавление вен может быть затруднено или даже невозможно, особенно в случаях травм нижних конечностей. Компрессия может также привести к развитию кожных язв и некрозу, особенно у пациентов с диабетической нейропатией или стенозом артерий нижних конечностей.

Поверхностный венозный тромбоз с наличием симптоматики может развиваться под верхней частью эластичных носок.

Ранняя мобилизация после операции снижает риск развития венозного тромбоза.

Риск тромбоемболии, связанный с длительным воздушным перелетом, редко служит основанием для рутинного назначения антикоагулянтов. Этот риск может быть понижен простыми мерами, такими как регулярное сокращение икроножных мышц, адекватная гидратация и, при возможности, регулярная ходьба по самолету. Еще одним вариантом при наличии других факторов риска является использование стягивающих носок.

Гепарин: антикоагулянт первого выбора. Подкожное введение *гепарина* (нефракционированного или низкомолекулярного) является терапией выбора антикоагулянтной профилактики тромбоза глубоких вен. Наиболее хорошо изученными низкомолекулярными гепаринами являются *эноксапарин*, *далтепарин* и *надропарин*.

Преимуществом низкомолекулярных гепаринов является то, что их назначают в фиксированной дозе, рассчитанной по весу тела. В противоположность этому, доза нефракционированного *гепарина* должна подбираться по антикоагуляционной активности, измеряемой на основании активного частичного тромбопластинного времени.

Гепарин способен вызывать тяжелые кровотечения, особенно в сочетании с другими антикоагулянтами или дезагрегантами. Повышенный риск кровотечения существует также при почечной недостаточности, особенно при использовании низкомолекулярных гепаринов, которые выводятся почками.

При показателях клиренса креатинина ниже 30 мл/мин лучше использовать нефракционированный *гепарин*, а не низкомолекулярный. Использование низкомолекулярных гепаринов приемлемо при уровнях клиренса креатинина между 30 мл/мин и 60 мл/мин, однако следует строго контролировать функцию почек и риск кровотечения.

Тромбоцитопения, вызванная гепарином. Тромбоцитопения, вызванная *гепарином*, которая обусловлена иммуноаллергическим механизмом (тромбоцитопения типа II), может быть достаточно тяжелой и приводить к тромбозу. Этот риск диктует необходимость определения числа тромбоцитов перед началом гепаринотерапии и, по крайней мере, дважды в неделю в период между 4-ым и 14-м днями лечения.

Строгий контроль числа тромбоцитов необходим также при использовании больными *гепарина*, особенно нефракционированного, в предыдущие 3-6 месяцев; мониторинг следует начинать через 24 часа лечения, затем – дважды в неделю в течение первого месяца лечения, а в дальнейшем – один раз в неделю вплоть до окончания лечения.

Вероятность развития тромбоцитопении II типа, вызванной *гепарином*, следует предполагать в следующих случаях: при снижении числа тромбоцитов ниже $150\ 000\ \text{мм}^3$; при снижении числа тромбоцитов на более чем 30% по сравнению с их числом до начала лечения; если во время гепаринотерапии развивается артериальный или венозный тромбоз; при развитии некроза кожи в месте инъекции *гепарина*. При возникновении тромбоцитопении II типа *гепарин* должен быть отменен.

Данапароид – инъекционный гепариноид, является вариантом профилактики тромбоза у пациентов с тромбоцитопенией II типа или с наличием в анамнезе тромбоцитопении II типа, вызванной *гепарином*.

Варфарин: альтернатива гепарину. *Варфарин* – антагонист витамина К, имеет схожее с низкомолекулярными гепаринами соотношение вред/польза в предотвращении тромбоза глубоких вен. При выборе между низкомолекулярным гепарином и варфарином следует учитывать практические ограничения каждого препарата. Основными ограничениями низкомолекулярных гепаринов являются подкожный путь введения, необходимость контролирования числа тромбоцитов в периферической крови и функции почек. Антагонист витамина К имеет узкий терапевтический индекс, чрезвычайно изменчивый антикоагулянтный эффект,

зависящий от общего состояния пациента, а также клинически значимые лекарственные взаимодействия и взаимодействие с витамином К, поступающим в организм с пищей, что требует активного мониторинга международного нормализованного отношения (МНО) для определения антикоагулянтной активности. Более того, антагонисты витамина К, такие как *варфарин*, начинают проявлять эффект только через 2-3 дня после начала лечения, что препятствует их использованию при необходимости быстрого антикоагулянтного действия.

Для предотвращения тромбоза глубоких вен целевые показатели международного нормализованного отношения должны находиться между 2 и 3.

Антагонисты витамина К могут взаимодействовать со многими лекарствами, что может снизить их антикоагулянтный эффект. Взаимодействие с некоторыми лекарствами, такими как высокие дозы *аспирина* и нестероидные противовоспалительные лекарства, может привести к непредсказуемому риску кровотечения, который нельзя контролировать посредством мониторинга международного нормализованного отношения. Таких лекарственных комбинаций следует избегать.

Аспирин плюс гепарин в некоторых ситуациях очень высокого риска. Добавление дезагрегантной терапии *аспирином* к гепаринотерапии повышает риск кровотечений и оправдано в редких случаях. Однако эта комбинация может быть полезной в ситуациях, сопряженных с очень высоким риском венозного тромбоза, таких как перелом бедра и наличие тромбоза глубоких вен в анамнезе. Даже в низких дозах аспирин способен вызывать желудочно-кишечные нарушения и кровотечения (особенно желудочно-кишечные кровотечения). *Аспирин* может вызывать также реакции гиперчувствительности.

Недостаточно хорошо оцененные антикоагулянты. Соотношение вред-польза таких антикоагулянтов, таких как *апиксабан*, *ривароксабан*, *дабигатран*, *десирудин* и *фондапаринукс*, для профилактики венозной тромбоземболии не лучше, чем у *гепарина* или *варфарина*. В отличие от *гепарина* и *варфарина*, при развитии кровотечений антидоты к этим антикоагулянтам рутинно не доступны.

Флуиндион – антагонист витамина К, может вызывать тяжелые реакции гиперчувствительности. *Варфарин* является препаратом первого выбора среди антагонистов витамина К, так как является наиболее широко используемым антикоагулянтом, а также наиболее хорошо изученным.

Вероятная или подтвержденная беременность: избегать антагонистов витамина К. В связи с тем, что *гепарин* не проникает через плацентарный барьер, у него нет известных побочных эффектов на плод. Однако он повышает риск кровотечений у женщины во время родов – как естественных, так и при кесаревом сечении.

Гепарин может также способствовать развитию гематом во время спинальной или эпидуральной анестезии; низкомолекулярные гепарины не следует назначать в течение, по меньшей мере, 12-24 часов после проведения этих видов анестезии, а нефракционированный *гепарин* – в течение 6-12 часов.

Антагонисты витамина К нельзя использовать во время беременности: они обладают тератогенным эффектом, а также подвергают плод риску развития внутримозгового кровоизлияния.

Грудное вскармливание: гепарин или варфарин. *Гепарин* не проникает в грудное молоко и не препятствует грудному вскармливанию. *Варфарин* также может быть использован в период грудного вскармливания.

Translated from Rev Prescrire April 2015; 35 (378):282-285

Prescrire International September 2016/Volume 25, N 167:217-219