

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

Վկայականի համարը՝ 03Ա066290 20.10.2004թ.

Խմբագրակազմ

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

Խմբագրական խորհուրդ

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

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

Регистрационный 03Ա066290 20.10.2004 г.

Редакция:

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

Редакционный совет:

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

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 предупреждает о риске смерти при пероральном использовании кетоконазола off-label.....</i>	<i>2</i>
<i>FDA предупреждает от использования гомеопатических таблеток и гелей для прорезывания зубов</i>	<i>3</i>
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ.....	4
<i>Выпадение волос, обусловленное лекарствами.....</i>	<i>4</i>
<i>Ондансетрон и беременность: возможные врожденные пороки сердца</i>	<i>9</i>
<i>Фторхинолоны: аневризма и расслоение аорты</i>	<i>12</i>
<i>Диэтилstilбестрол (ДЭС): наносит вред также третьему поколению</i>	<i>13</i>
ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ	15
<i>FDA допустило на рынок «охлаждающую шапочку» для уменьшения выпадения волос во время химиотерапии</i>	<i>15</i>
<i>Новая лекарственная капсула высвобождает лекарство в течение недель после проглатывания.....</i>	<i>16</i>
<i>Пить воду можно только, когда хочется</i>	<i>18</i>
<i>В США зарегистрированы первые случаи инфицирования candida auris.....</i>	<i>18</i>
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	20
<i>«Слабые» опиоидные анальгетики</i>	<i>20</i>
МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ.....	29
<i>Прогестогены и предотвращение преждевременных родов у женщин из группы риска</i>	<i>29</i>

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

FDA ПРЕДОСТЕРЕГАЕТ О РИСКЕ СМЕРТИ ПРИ ПЕРОРАЛЬНОМ ИСПОЛЬЗОВАНИИ КЕТОКОНАЗОЛА OFF-LABEL

Роберт Лоуес

19 мая 2016 года. Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) предупреждает клиницистов относительно назначения таблеток *кетоконазола* для лечения грибковых инфекций кожи и ногтей – по показанию, не указанному в инструкции препарата (off-label), так как риск серьезного поражения печени и смерти превышает пользу.

В июле 2013 года FDA изъяло показание «Лечение грибковых инфекций кожи и ногтей» для таблеток *кетоконазола* из-за вероятных побочных эффектов, включающих также проблемы с надпочечниками и опасные лекарственные взаимодействия. Управление пересмотрело инструкции препарата для внесения нового предупреждения о том, что после использования этого лекарства у пациентов, не имеющих явных факторов риска заболеваний печени, наблюдаются серьезные поражения печени, требующие пересадки печени, а в некоторых случаях – приводящие к смерти.

Однако согласно проведенному FDA обзору, клиницисты, несмотря на внесенные в инструкцию изменения, продолжают назначать таблетки *кетоконазола* при грибковых инфекциях кожи и ногтей. По результатам, полученным из базы данных опроса врачей, эти инфекции были единственным диагнозом, указанным при назначении таблеток *кетоконазола* в течение 2014 года и первых 6 месяцев 2015 года. За последние 12 месяцев этого периода аптеками США были выданы таблетки *кетоконазола* 217 000 пациентов. Начиная с июля 2013 года, FDA было получено одно сообщение о случае смерти, связанном с пероральным *кетоконазолом* – пациент умер от печеночной недостаточности после приема таблеток по поводу инфекции ногтей.

FDA сообщает, что для препаратов *кетоконазола* для местного применения, которые наносятся на кожу или ногти, не выявлено связи с поражением печени, надпочечников или лекарственными взаимодействиями.

FDA предупреждает клиницистов о том, что при лечении грибковых инфекций кожи и ногтей не следует назначать таблетки *кетоконазола* по off-label показанию, так как риск серьезного поражения печени и смерти превышает пользу.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm523468.htm>

**FDA ПРЕДОСТЕРЕГАЕТ ОТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ГОМЕОПАТИЧЕСКИХ ТАБЛЕТОК И ГЕЛЕЙ
ДЛЯ ПРОРЕЗЫВАНИЯ ЗУБОВ**

30 сентября 2016 года. Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) предупреждает население о том, что использование гомеопатических таблеток и гелей для прорезывания зубов может нанести вред младенцам и детям.

FDA рекомендует потребителям прекратить использование этих препаратов.

Гомеопатические таблетки и гели для прорезывания зубов производятся компанией CVS, Hyland's, а возможно также и другими фирмами, и продаются в магазинах розничной торговли и по интернету.

Потребителям следует немедленно обратиться за медицинской помощью при развитии у детей судорог, затрудненного дыхания, вялости, заторможенности, чрезмерной сонливости, мышечной слабости, покраснения кожи, запора, затрудненного мочеиспускания или возбуждения после использования гомеопатических таблеток или гелей для прорезывания зубов.

Джанет Вудкок, доктор медицины, директор Центра по оценке и исследованию лекарств FDA отмечает, что при прорезывании зубов можно обходиться без использования лекарств, как рецептурных, так и отпускаемых без рецепта врача, и рекомендует родителям и ухаживающему персоналу не использовать у детей гомеопатические таблетки и гели, а при необходимости – обращаться за советом к специалистам здравоохранения, которые смогут предложить более безопасное альтернативное лечение.

FDA проанализировало полученные за период с 2010 года сообщения о побочных явлениях, развивающихся при использовании гомеопатических таблеток и гелей, в том числе – судорог у младенцев и детей. Оценка этих препаратов продолжается, и FDA будет информировать общественность при наличии новой информации.

Безопасность и эффективность гомеопатических таблеток и гелей для прорезывания зубов не изучена, и они не одобрены к применению FDA. Управление не имеет также каких-либо данных о доказанной пользе от применения этих препаратов, которые показаны для облегчения симптомов прорезывания зубов у детей.

FDA рекомендует работникам здравоохранения и потребителям сообщать по программе FDA's MedWatch Adverse Event Reporting о побочных явлениях, развившихся при использовании гомеопатических таблеток и гелей для прорезывания зубов, а также о проблемах с их качеством.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm523468.htm>

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ВЫПАДЕНИЕ ВОЛОС, ОБУСЛОВЛЕННОЕ ЛЕКАРСТВАМИ

Выпадение волос – часто встречающееся нарушение с потенциально серьезными психологическими последствиями. Оно может быть временным или постоянным, диффузным или локализованным, внезапно или постепенно развивающимся. Выпадение волос возникает в различных ситуациях, включая гормональные нарушения, недостаток питания, аутоиммунные заболевания, инфекции, воспаление, физическую или эмоциональную травму, рак, воздействие токсических веществ или лекарств.

Какие лекарства обладают способностью вызывать выпадение волос, и какие механизмы лежат в основе этого эффекта?

ЛЕКАРСТВА, ВОЗДЕЙСТВУЮЩИЕ НА ПРОЦЕСС РОСТА ВОЛОС

Некоторые лекарства нарушают цикл развития волос. Лекарства, синхронизирующие нормальную фазу выпадения волоса, вызывают алопецию через 2-3 месяца после начала лечения. Другие лекарства резко прерывают фазу роста волос и вызывают значительное выпадение волос через 1-4 недели после начала их использования. На цикл развития волос могут также воздействовать лекарства, которые нарушают гормональный баланс, особенно, обладающие андрогенными свойствами.

Степень выпадения волос зависит от числа пораженных волосяных фолликул. Рост волос обычно восстанавливается после отмены лекарства, но иногда только через несколько месяцев.

Контролирование ситуации. Пациенты должны быть предупреждены об этом побочном эффекте при назначении им лекарства, обладающего способностью вызывать выпадение волос, и пациентам следует объяснить, что этот эффект обычно обратим после отмены препарата.

Роль лекарства следует учитывать при наличии у пациента жалобы на выпадение волос.

ПРОТИВООПУХОЛЕВЫЕ ЛЕКАРСТВА: частое выпадение волос, иногда внезапное и тяжелой степени

Цитотоксические лекарства, используемые при лечении раковых заболеваний, могут поражать также здоровые ткани, в том числе волосяные фолликулы кожи головы. Эти препараты резко прерывают фазу роста волос, подавляя митотическую активность фолликула. В результате

этого выпадение волос может быть как внезапным и тяжелым, так и более постепенным, развивающимся в течение нескольких недель. Степень тяжести выпадения волос зависит от используемых цитотоксических лекарств, их дозы и пути введения.

Волосы на теле также могут поражаться – подмышечная и лобковая области, ресницы и брови.

Наиболее часто вовлеченные противоопухолевые лекарства.

Выпадение волос часто наблюдается при использовании алкилирующих препаратов, таких как *циклофосфамид* и *ифосфамид*. Для *циклофосфамида* характерно начало выпадения волос через >3 недель после введения первой дозы. Этот побочный эффект развивается примерно у 20% пациентов, получающих низкие дозы, и практически у всех пациентов, получающих высокие дозы. Видимый рост волос возобновляется через 3 месяца, даже в условиях продолжающегося лечения.

Выпадение волос – частый побочный эффект также *паклитаксела* и *доцетаксела*, таксанов и *эрибулина*. Тяжелое необратимое выпадение волос наблюдалось у пациентов, леченных *паклитакселом* или *доцетакселом* при раке грудной железы.

Антрациклины и родственные препараты, такие как *доксорубицин* и *эпирубицин*, могут вызвать выпадение волос у более половины пациентов. Риск становится ниже при использовании пегилированного липосомального *доксорубицина*. В испытании на 509 пациентах с раком грудной железы, которые получали стандартный или пегилированный липосомальный *доксорубицин*, общее или заметное выпадение волос наблюдалось в 54% и 7% случаев соответственно.

Другие часто вовлеченные противораковые лекарства включают: *блеомицин*, эпиподофиллотоксины, такие как *эторозид*; алкалоиды винки, такие как, *винкристин* и *виндезин*; ингибиторы мутированной BRAF (серин-треонин киназы), такие как *вемурафениб*; и лекарства, такие как *сорафениб*, которые ингибируют многие подтипы киназ, вовлеченных в ангиогенез и рост опухоли.

Управление риском. Риск выпадения волос является одним из многих факторов, которые следует учитывать при выборе химиотерапии для лечения рака. Необходимость использования парика следует обсудить с пациентами перед началом лечения. Другим вариантом является ношение шляп, кепок и шарфов.

Польза от использования охлаждающих шапочек неопределенная, преимущественно из-за гетерогенности клинических испытаний в плане размера популяции, типа химиотерапии, дозы лекарств и вида охлаждающей системы.

Другие лекарства. Выпадение волос могут вызвать много других противораковых лекарств, включая: производные платины; алкилирующие препараты; антимагболиты, такие как *фторурацил* и *гемцитабин*; анти-CD20 антитела, такие как *обинутузумаб*, которые обладают противоопухолевой активностью.

Обратимое выпадение волос наблюдается при использовании *бусульфана*.

ПРОЧИЕ ЛЕКАРСТВА

Лекарства, используемые по другим показаниям, также могут вызывать выпадение волос, хотя механизмы развития этого побочного эффекта редко задокументированы.

Интерфероны. Интерфероны синхронизируют нормальную фазу выпадения волоса, вызывая умеренное и обратимое выпадение волос у 7-30% пациентов. Выпадение волос может быть диффузным или очаговым.

Противогрибковые препараты из группы азолов. Противогрибковые препараты из группы азолов могут вызывать обратимое выпадение волос, особенно при длительном лечении и/или использовании высоких доз. В когорте из 175 пациентов, получающих *вориконазол* в течение одного месяца, часто в высоких дозах (без противораковой химиотерапии), 82% пациентов отмечало выпадение волос: в 96% случаев на коже головы, в около 49% случаев на теле, выпадение ресниц или бровей. Этот процесс начинался, в среднем, через 75 дней после начала терапии. Через три месяца после отмены *вориконазола*, восстановление роста волос отмечалось у 69% пациентов, включая пациентов, продолжающих принимать другие противогрибковые лекарства.

Иммунодепрессанты. Многие иммунодепрессанты, используемые по различным показаниям, включая ревматические и кожные заболевания, способны вызывать выпадение волос. Во время начальных клинических испытаний *лефлуномида* при ревматоидном артрите у 10% пациентов наблюдалось выпадение волос, иногда приводящее к прерыванию лечения.

Циклоспорин и *такролимус* связаны, преимущественно, с чрезмерным ростом волос, но изредка могут вызвать диффузное или очаговое выпадение волос.

Другие иммунодепрессанты, включая TNF-alfa антагонисты, также приводили к выпадению волос.

Литий. У пациентов, принимающих литий, иногда наблюдалось выпадение волос, начинающееся через несколько недель или месяцев

после начала лечения. Обычно рост волос восстанавливался, несмотря на продолжающийся прием лития, однако, иногда только после отмены препарата. Редко вовлекались ресницы и брови. Некоторые случаи выпадения волос обусловлены гипотиреозом, вызванным литием; коррекция гипотиреоза приводит к восстановлению роста волос.

ДРУГИЕ ЛЕКАРСТВА

Выпадение волос могут вызывать и другие лекарства, однако несомненно в меньшей степени, иногда вследствие менее частого их использования.

Гормональная терапия. Некоторые гормоны влияют на цикл роста волос.

Тестостерон и вещества с андрогенными свойствами, например, *даназол*, могут вызывать андрогенное выпадение волос при длительном использовании. Случаи отмечались и при использовании *тиболона*, препарата, используемого благодаря своим эстрогенным свойствам, но обладающего также андрогенным действием. Нестероидные антиандрогены, например, *бикалутамид*, способны вызывать как восстановление роста, так и выпадение волос.

Сообщалось о выпадении волос также при применении прогестинов и лекарств, обладающих антиэстрогенным действием, таких как *кломифен*, *тамоксифен* и ингибиторы ароматазы.

Антитиреозные препараты, например, *карбимазол*, могут вызывать выпадение волос.

Витамин А и ретиноиды. Диффузное выпадение волос является проявлением хронической интоксикации витамином А.

Ретиноиды, такие как *ацитретин* и *изотретиноин* – производные витамина А, могут вызывать выпадение волос.

Антигипертензивные лекарства, гипохолестеринемические лекарства и амиодарон. Выпадение волос – кожный побочный эффект некоторых блокаторов кальциевых каналов, в том числе *верапамила* и *нифедипина*. Бета-блокаторы (даже при использовании в виде глазных капель), ингибиторы АПФ и альфа-блокаторы также могут вызывать выпадение волос.

Понижающие холестерин лекарства иногда приводят к выпадению волос. Имеются несколько сообщений о развитии выпадения волос, начинающегося в течение первых 15 месяцев лечения *симвастатином*. Случаи отмечались также при применении фибратов, например, *безафибрата*.

Противоаритмический препарат *амиодарон* был связан как в

выпадением волос, так и с увеличением их роста. Вызываемое этим препаратом выпадение волос может быть обусловлено нарушениями функции щитовидной железы.

Антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, а также агомелатин. Определение роли лекарств в выпадении волос особенно затруднено у пациентов с психологическими нарушениями, которые сами по себе могут приводить к выпадению волос.

О выпадении волос сообщалось при использовании антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, например, *флуоксетина*, а также из группы ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, например, *венлафаксина*.

Агомелатин – агонист мелатониновых рецепторов, применяемых при лечении депрессии, также был связан с выпадением волос.

Противоэпилептические лекарства. Выпадение волос способны вызывать противоэпилептические лекарства. Вальпроевая кислота вызывает преходящее выпадение волос, иногда ассоциированное с ростом вьющихся волос при его возобновлении.

Противовирусные лекарства, антибиотики и противопаразитарные препараты. Подобно производным азолола, многие другие противомикробные лекарства, включая противовирусные препараты, такие как *воцаревир* и *даклатасвир*, антиретровирусные препараты, антибиотики, например, *нитрофурантоин*, и противопаразитарные препараты, такие как *хлорохин* и *мефлохин*, могут вызывать выпадение волос.

Роль отдельных противотуберкулезных лекарств трудно определить, так как они используются в комбинациях.

О редких случаях развития выпадения волос сообщалось при использовании *тербинафина*.

Антикоагулянты: гепарин и антагонисты витамина К. Гепарин, особенно при длительном использовании, и антагонисты витамина К изредка вызывают выпадение волос. Антагонисты витамина К синхронизируют волосяные фолликулы в фазе покоя в цикле развития волоса, что усиливает выпадение волос.

Элтромбопаг – агонист антигеморрагических тромбопоэтиновых рецепторов, также может вызывать выпадение волос.

Прочие лекарства. Выпадение волос отмечалось при использовании многих других лекарств, принадлежащих к различным фармакологическим группам, включая: лекарства, применяющиеся для лечения подагры, например, *пробенецид* и *колхицин*; бисфосфонаты, например, *золедроновая*

кислота; нестероидные противовоспалительные лекарства, например, *индометацин*; гипогликемические лекарства, например, *эксенатид*; ингибиторы протонного насоса, например, *омепразол*; ингибиторы фосфодиэстеразы 5, например, *силденафил*; противогистаминные лекарства.

Многие другие лекарства предположительно связаны с выпадением волос, однако отсутствуют твердые доказательства.

Translated from Rev Prescrire January 2016; 36 (387):20-24

Prescrire International May 2016/Volume 25, N 171: 127-128

ОНДАНСЕТРОН И БЕРЕМЕННОСТЬ: возможные врожденные пороки сердца

Тошнота и рвота часто встречаются на ранних сроках беременности и обычно умеренно выражены и не наносят вреда здоровью. В редких случаях рвота носит тяжелый характер (*hyperemesis gravidarum*) и может привести к тяжелым осложнениям: дегидратации, нарушениям электролитного баланса и обмена веществ, дефициту питательных веществ, что иногда приводит к нарушению развития плода. Лечение любых электролитных и метаболических нарушений является первоочередной задачей. В тяжелых случаях рвоты иногда прибегают к использованию антигистаминного препарата *доксиламина* и нейролептика *метоклопрамида*, не имея при этом каких-либо реальных доказательств их эффективности.

Антагонист серотониновых 5-НТЗ рецепторов *ондансетрон* является препаратом первого ряда в комбинации с *дексаметазоном* для предотвращения острой тошноты и рвоты, обусловленных химиотерапией, обладающей сильно выраженной способностью вызывать рвоту. Однако в условиях отсутствия четкой оценки, эффективность *ондансетрона* в облегчении умеренно выраженной или тяжелой рвоты во время беременности остается недоказанной. Тем не менее, *ондансетрон* иногда предлагается таким пациентам по не указанному в инструкции препарата показанию.

Обзор данных о безопасности использования ондансетрона во время первого триместра беременности к концу 2015 Года

Ондансетрон – антагонист серотониновых 5-НТЗ рецепторов. Побочные эффекты антагонистов 5-НТЗ рецепторов (или «сетронов») включают преимущественно запор, аритмию, судороги, экстрапирамидальные нарушения в виде дистонии, дискинезии и девиацию глаз (судороги взора или окулогирный криз). Среди антагонистов 5-НТЗ рецепторов ондансетрон используется дольше всех.

В середине 2013 года редакцией *Prescrire* было идентифицировано лишь небольшое количество эпидемиологических исследований, включивших около 1500 беременных, получавших *ондансетрон* в первом триместре беременности. При этом не было выявлено каких-либо значительных данных по безопасности. После этого были опубликованы результаты двух новых эпидемиологических исследований. В доступной научной литературе не обнаружено исследований по применению других антагонистов 5-HT₃ рецепторов.

Отсутствует тератогенность в исследованиях на животных.

Результаты доступных исследований на животных не показали тератогенный эффект *ондансетрона*, *палонсетрона* и *трописетрона*.

Два новых когортных исследования: врожденные пороки сердца. Одно когортное исследование было основано на данных того же Датского медицинского регистра рождений, который был использован в одном из более ранних, процитированных в нашем обзоре 2013 года исследований. Данные покрывали достаточно долгий период с 1997 по 2010 год, а база данных, используемая вместе с этим регистром для идентификации младенцев с врожденными пороками развития и назначений *ондансетрона*, несколько отличалась. Это новое исследование сравнило 1248 беременных, получивших *ондансетрон* в первом триместре беременности, с 31 357 беременными, не получивших этот препарат. Исследование выявило, что отсутствует увеличение риска развития больших пороков в целом, однако представляется вероятным существование повышенного риска врожденных пороков сердца (не уточненных форм) с отношением шансов (ОШ) 2 (95% доверительный интервал (ДИ): 1.3-3.1).

Проведенное в Швеции исследование с использованием опросников, заполняемых акушерками во время первого осмотра беременных, находящихся на 10-12 неделях беременности, в период между 1998 и 2012 годами. Эти данные были объединены с данными регистра назначений. В этом исследовании было проведено сравнение 1 349 детей, подвергнутых во внутриутробном периоде воздействию *ондансетрона* в течение первого триместра беременности, с остальной популяцией. Полученные результаты были аналогичны результатам Датского исследования и показали отсутствие повышения общего уровня больших пороков развития и наличие повышенного риска развития врожденных пороков сердца, в частности, дефектов перегородки желудочков (ОШ 1.6; 95% ДИ: 1.04-2.1).

Исследование случай-контроль сравнило детей с внесердечными врожденными пороками (незаращение неба, дефект нервной трубки, гипоспадия) с контрольной группой детей без врожденных пороков развития. Этот анализ продемонстрировал статистическую связь между незаращением неба и использованием *ондансетрона* в первом триместре беременности (ОШ 2.4; 95% ДИ: 1.2-4.8). Число женщин, применявших *ондансетрон*, не было указано.

Аритмии, судороги, экстрапирамидальные нарушения. Использование беременной *ондансетрона* в течение второго или третьего триместра беременности или вплоть до родов подвергает плод риску развития побочных эффектов: в частности, удлинение интервала QT, аритмии, судороги, экстрапирамидальные нарушения в виде гипертонуса, тремора или патологических движений, являются предсказуемыми рисками.

Риск развития этих сердечных нарушений повышается в тех случаях, когда антагонисты 5-HT₃ применяются в комбинации с другим лекарством, способным вызвать аритмию у матери или плода: например, используемыми иногда непосредственно перед родами *окситоцином* или агонистом бета2-адренорецепторов.

Отсутствуют исследования относительно долгосрочных рисков внутриутробного воздействия антагонистов 5-HT₃, а именно, их эффектов на развитие плода.

На практике. Не следует упрощать использование антагонистов 5-HT₃ при беременности. При ведении беременных, у которых наблюдается тяжелая рвота, важно сконцентрироваться на восстановлении водно-электролитного баланса для предотвращения серьезных последствий рвоты – дегидратации или гипокалиемии.

Если беременная получала *ондансетрон* в первый триместр беременности до того, как была установлена беременность, следует учесть вероятность повышенного риска врожденных пороков сердца и обсудить это с пациенткой, и провести ультразвуковое исследование плода для выявления возможного порока сердца.

Translated from Rev Prescrire January 2016: 36 (387):20-24

Prescrire International May 2016/Volume 25, N 171: 127-128

ФТОРХИНОЛОНЫ: аневризма и расслоение аорты

Серьезные побочные эффекты обнаружены после широкого использования в течение десятков лет

Два исследования, опубликованные в октябре 2015 года и январе 2016 года, изучили роль антибиотиков фторхинолонов в развитии аневризмы и расслоения аорты.

Удвоенный риск. В Канадское когортное исследование было включено 1 744 360 пациентов, достигших 65-летнего возраста в период между 1997 и 2012 годами, из которых 657 950 получали фторхинолон (в 45% случаев дольше 7 дней). У 18 391 пациента (1.1% общего числа пациентов) развилась аневризма аорты, приведшая к разрыву или расслоению аорты у 3 126 пациентов (17%). Риск аневризмы аорты в течение или через 30 дней после получения фторхинолона после согласования по различным факторам риска составлял 1.7% по сравнению с 0.7% вне этого периода с установленным относительным риском (ОР) 2.2 (95% доверительный интервал: 2.0-2.5).

Аневризма, связанная с использованием фторхинолонов, были не менее серьезная, чем возникшая в течение контрольного периода: риск разрыва или расслоения аорты составлял 20.3% и 16.9% соответственно. Относительный риск экстренной госпитализации по поводу разрыва или расслоения аорты составлял 3.2% (95% доверительный интервал: 2.6-3.9).

Возможно обусловлено поражением нитей коллагена. Другая группа исследователей изучила 1477 случаев госпитализации по поводу аневризмы аорты (850 случаев) или расслоения аорты (662 случая), идентифицированных из базы данных медицинского страхования Тайваня, а также в 100 раз больше контрольных случаев, исследованных за тот же промежуток времени. Использование фторхинолонов в течение предшествующих 60 дней или меньше было связано с повышенным риском госпитализации по поводу этих патологий с относительным риском 2.9 (95% доверительный интервал: 2.2-4.0). Риск был также несколько выше после более раннего использования фторхинолонов, в период между 61 и 365 днями до поступления в клинику с относительным риском 1.8 (95% доверительный интервал: 1.4-2.3).

Предполагаемый механизм включает повреждение коллагеновых нитей, чем объясняется также поражение связок и отслойка сетчатки, связанные с применением фторхинолонов.

На практике. Фторхинолоны впервые появились на фармацевтическом рынке в 1980-х годах. Вдобавок к развитию резистентности бактерий представленные возможные серьезные побочные эффекты еще больше подчеркивают необходимость рационального использования этих лекарств.

Translated from Rev Prescrire March 2016; 36 (389):196

Prescrire International July 2016/Volume 25, N 173:184

ДИЭТИЛСТИЛБЕСТРОЛ (ДЭС): наносит вред также третьему поколению

Диэтилстилбестрол (ДЭС) является синтетическим нестероидным эстрогеном, который использовался в 1950-1970-х годах для предотвращения спонтанных выкидышей, несмотря на отсутствие доказанной эффективности. Миллионы женщин по всему миру получали *диэтилстилбестрол* во время беременности. Внутриутробное воздействие *диэтилстилбестрола* может приводить к опасным последствиям. Каковы последствия применения *диэтилстилбестрола* во время беременности для третьего поколения, то есть внуков женщин, использовавших *диэтилстилбестрол* во время беременности? Для ответа на этот вопрос был проведен обзор доступных данных вплоть до середины 2016 года с использованием стандартной методологии **Prescrire**.

- **Во Франции в период между 1951 и 1981 годами** около 160 000 детей подверглись воздействию *диэтилстилбестрола* во внутриутробном периоде в течение первого триместра беременности, а в некоторых случаях в течение практически всего периода беременности. Их определяли как «ДЭС дочери» и «ДЭС сыновья». К 2010 году во Франции около 25 000 «ДЭС дочерей» находились в возрасте от 33 до 40 лет: вероятность развития у них беременности существует, приблизительно, до 2020 года.
- **Внутриутробное воздействие** *диэтилстилбестрола* может оказывать повреждающее действие. В частности, у «ДЭС дочерей» существует повышенный риск развития рака и структурных патологий матки, что может оказывать нежелательное воздействие на беременность.
- **Согласно ретроспективному исследованию Réseau DES France**, проведенному во Франции и опубликованному в 2016 году, в которое было включено 4 409 ДЭС-внуков (2228 девочек и 2181 мальчиков) и около 6000 контролей, около одной четверти ДЭС-внуков были рождены преждевременно.
- **Преждевременные роды** подвергают новорожденных риску развития серьезных патологий, включая нейросенсорные нарушения, инвалидность и повышение смертности новорожденных. Чем раньше рожден ребенок,

тем выше риск осложнений. В исследовании Réseau DES France в группе ДЭС-внуков чаще наблюдался церебральный паралич: 59/10 000 против 6/10 000 в контрольной группе.

- **Исследование, проведенное в США на 4 500 ДЭС-дочерях**, выявило, что преждевременные роды наблюдаются примерно в 26% случаев, намного чаще, чем в контрольной группе. Неонатальная смертность в 8 раз выше среди ДЭС-внуков, а риск мертворождения выше в два раза.
- **В других небольших исследованиях** также было показано повышение риска преждевременных родов.
- **Когортное исследование на 5 000 ДЭС-внуков** показало, что риск врожденных пороков развития любого типа выше по сравнению с контрольной группой.
- **Эпидемиологические исследования**, проведенные в ряде стран, выявили повышение частоты гипоспадии у ДЭС-внуков. Относительный риск составляет около 5 в наиболее крупном исследовании. В других, менее надежных исследованиях не было выявлено статистически значимой разницы.
- **Некоторыми исследованиями в ряде стран** было показано увеличение в два раза риска атрезии пищевода и трахео-эзофагеальной фистулы у ДЭС-внуков.
- **Данные по врожденным порокам сердца и порокам костно-мышечной системы ограничены и не информативны.**
- **Эпидемиологическими исследованиями** не было идентифицировано значительного повышения риска гинекологических патологий или рака у ДЭС-внуков.
- **Ограниченные данные доступны** относительно риска пороков развития у детей ДЭС-сыновей.
- **Данные, полученные на грызунах**, подвергнутых воздействию диэтилstilбестрола (и других лекарств, нарушающих работу эндокринной системы), делают вполне убедительной вероятность того, что внутриутробное воздействие диэтилstilбестрола провоцирует эпигенетические эффекты, которые могут передаваться будущим поколениям, не подвергнутым прямому воздействию этого препарата.
- **На практике**, эти данные следует обсудить с ДЭС-дочерьми, их партнерами и группами специалистов здравоохранения с целью осуществления соответствующего мониторинга, клинического ведения и наблюдения за матерью и младенцем. Вред от использования диэтилstilбестрола во время беременности длится десятилетиями и поражает будущие поколения.

Prescrire 1 December 2016

Prescrire Int 2016; 25 (177): 294-298

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

FDA ДОПУСТИЛО НА РЫНОК «ОХЛАЖДАЮЩУЮ ШАПОЧКУ» ДЛЯ УМЕНЬШЕНИЯ ВЫПАДЕНИЯ ВОЛОС ВО ВРЕМЯ ХИМИОТЕРАПИИ

8 декабря 2015 года. Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) разрешило к продаже в Соединенных Штатах «охлаждающую шапочку» для снижения выпадения волос (алопеции) у пациенток с раком грудной железы, проходящих курс химиотерапии.

Выпадение волос частый побочный эффект определенных видов химиотерапии, обычно используемой при лечении рака грудной железы. Волосы могут выпасть полностью, постепенно, на участках головы, или могут истончиться. Выпадение волос, обусловленное лечением рака, обычно носит временный характер, однако минимизация или исключение развития побочных эффектов подобного рода считается важным для всего лечения.

Dignitana DigniCap Cooling System показана для снижения частоты развития и степени тяжести алопеции во время проведения химиотерапии у пациенток с раком грудной железы при использовании лекарств и их доз, способных вызывать алопецию. Эта охлаждающая система представляет собой контролируруемую компьютером систему, которая распространяет охлаждающую жидкость по надетой на голову шапочке во время проведения химиотерапии. Охлаждающая шапочка покрыта сверху шапочкой из неопрена, которая фиксирует охлаждающую шапочку на голове и действует в качестве изолирующего покрытия для предотвращения потери холода. Плотную сидящую силиконовую шапочку надевают на голову за полчаса до начала сеанса химиотерапии и снимают через полчаса-час после ее окончания.



Охлаждение вызывает сужение кровеносных сосудов кожи головы, что, теоретически, снижает количество химиотерапевтического препарата, которое доходит до клеток волосяных фолликул (корней волос). Холод снижает также активность волосяных фолликул, что замедляет деление клеток и делает клетки менее уязвимыми для химиотерапии.

Предполагается, что такое двойное действие может уменьшить выпадение волос. Использование DigniCap возможно при некоторых видах

химиотерапии.

Эффективность охлаждающей системы была исследована на 122 женщинах с раком грудной железы I и II стадии, которые проходили курс химиотерапии, приводящей к выпадению волос. Данные этого исследования могут быть применимы и к некоторым пациентам с раком грудной железы III и IV стадии, так как у них схожий с включенными в это исследование пациентами профиль соотношения польза-риск. Первичной конечной точкой явилась самооценка женщинами выпадения волос с использованием стандартных фотографий через один месяц (3-6 недель) после последнего курса химиотерапии. Более 66% пациенток, использующих DigniCap, отмечало выпадение менее половины количества их волос.

Предотвращение выпадения волос у этих пациентов может принести значительную пользу качеству их жизни, а риск того, что химиотерапевтическое лекарство не воздействует на группу изолированных раковых клеток в скальпе из-за охлаждающей шапочки, чрезвычайно низкий.

Наиболее часто наблюдающиеся побочные эффекты охлаждающей системы включают головные боли и дискомфорт в шее и плечах, которые вызваны охлаждением, озноб и боли, связанные с длительным ношением охлаждающей шапочки.

DigniCap – «охлаждающая шапочка», разработана и производится шведской компанией Dignitana (Лунд, Швеция).

<http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm476216.htm>

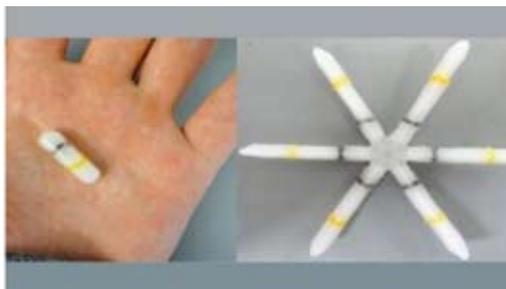
НОВАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ КАПСУЛА ВЫСВОБОЖДАЕТ ЛЕКАРСТВО В ТЕЧЕНИЕ НЕДЕЛЬ ПОСЛЕ ПРОГЛАТЫВАНИЯ

В Массачусетском технологическом университете (Massachusetts Institute of Technology) специалисты разработали новую капсулу для лекарств, которая остается в желудке до 2 недель после проглатывания, медленно высвобождая свое содержимое. Ранее при пероральной форме приема средства действовали не более дня, тогда как при многих заболеваниях (например, малярии или ВИЧ) необходимо постоянное поступление лекарства. Такие «многоцветные» лекарства сейчас доступны в форме инъекций или имплантатов, но эти методы не всегда удобны.

Препараты, принимаемые через рот, имеют ограниченное время действия, так как они быстро проходят через желудочно-кишечный тракт, где на них воздействует агрессивная среда. Команда профессора Роберта

Лангера (Robert Langer) работала над новой капсулой несколько лет, сфокусировавшись на лечении малярии с помощью антипаразитарного средства *ивермектин*. Это средство убивает комара, который укусил принявшего лекарство человека. Эксперименты на свиньях показали, что препарат действовал в течение 2 недель.

Внутри капсулы находится структура, похожая на звезду с шестью лучами. Каждый из лучей, куда помещается лекарство, соединен с ядром звезды мостиком. После проглатывания внешняя капсула растворяется, а «звезда» остается в желудке – она достаточно велика, чтобы противостоять выталкивающим ее оттуда силам, но слишком мала, чтобы закупорить выход. После того, как лекарство, содержащееся в лучах звезды, заканчивается, мостики также растворяются, позволяя лучам отсоединиться от ядра и вместе с ним пройти дальнейший путь по пищеварительной системе.



Сейчас ученые работают над аналогичными капсулами для лечения других тропических болезней, а также ВИЧ и туберкулеза.

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2016/11/17/005capsule/>

ПИТЬ ВОДУ МОЖНО ТОЛЬКО, КОГДА ХОЧЕТСЯ

Наши тела способны сами регулировать количество требуемой воды. Исходя из этого, заявления о необходимости выпивать минимум два литра воды в день ошибочны, отмечает The Sydney Morning Herald. Считается, что человек не может прожить без воды более трех дней. Но известны случаи, когда люди жили и 18 дней.

На самом деле, потребность в воде зависит от ряда факторов – возраста, пола, размера, состояния здоровья, окружающей среды и физической активности (например, при интенсивной тренировке с потом всего за час может выйти 1,5 литра воды). При этом вода нужна для переноса кислорода и питательных веществ в клетки, а также для вымывания отходов клеточной деятельности. Тело более чем на 50% состоит из воды, а мозг – на 70%.

Согласно новому исследованию Монашского университета, помимо системы, предотвращающей обезвоживание (чувство жажды), в теле есть система, предотвращающая чрезмерное насыщение водой. Все просто: если воды в теле достаточно, то желание пить воду временно тормозится. Поэтому пить следует только, когда появляется жажда, советуют ученые.

<http://www.meddaily.ru/article/12oct2016/zzhgaga>

В США ЗАРЕГИСТРИРОВАНЫ ПЕРВЫЕ СЛУЧАИ ИНФИЦИРОВАНИЯ *CANDIDA AURIS*

Центры по контролю и профилактике заболеваний (CDC) сообщают, что в США идентифицировано тринадцать случаев развития жизнеугрожающей грибковой инфекции *Candida auris* (*C. auris*).

Согласно данным, опубликованном в отчете CDC ([Morbidity and Mortality Weekly Report \(MMWR\)](#)), в период с мая 2013 года по август 2016 года были выявлены семь пациентов, инфицированных устойчивой к противогрибковым лекарствам *Candida auris*. Еще 6 пациентов были диагностированы позже, все они в настоящее время находятся под наблюдением врачей.

В этом отчете впервые описаны случаи инфекции *C. auris* в США. *C. auris* часто устойчива к противогрибковым лекарствам и развивается у госпитализированных пациентов.

Для предотвращения распространения опасной инфекции в июне 2016 года CDC выпустили соответствующие рекомендации для медицинских учреждений с требованием сообщать о случаях обнаружения *C. auris* и отправлять образцы для исследования в CDC.

У всех семи пациентов, инфицированных лекарственно устойчивой *C. auris*, отмечались серьезные проблемы со здоровьем, и они были госпитализированы, в среднем, за 18 дней до выявления *C. auris*. Четверо из них скончались. Не установлено, была ли смерть вызвана инфекцией или другими факторами.

В CDC подчеркнули, что *C. auris* может вызывать вспышки внутрибольничной инфекции.

Большинство штаммов, выявленных у пациентов в США (71%) проявляли устойчивость к некоторым лекарствам, что затрудняло лечение. Образцы *C. auris* из других стран были резистентными к трем основным группам противогрибковых лекарств. Однако ни один из штаммов, выявленных в США, не обладал устойчивостью ко всем трем основным группам противогрибковых лекарств. Лабораторные исследования показали, что штаммы *C. auris*, обнаруженные в США, родственны со штаммами, зарегистрированными в Южной Азии и Южной Америке. При этом никто из заболевших пациентов не ездил в данные регионы и не имел прямой связи с ними. Предполагается, что большинство пациентов были инфицированы в США.

Более подробную информацию по *C. auris*, можно найти на сайте <http://www.cdc.gov/fungal/diseases/candidiasis/candida-auris.html>.

<https://www.cdc.gov/media/releases/2016/p1104-candida-auris.html>

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

«СЛАБЫЕ» ОПИОИДНЫЕ АНАЛЬГЕТИКИ

Кодеин, дигидрокодеин и трамадол: не менее опасны, чем морфин

В 1986 г. и 1996 г. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) опубликовала руководства по лечению болей при раковых заболеваниях, классифицировав анальгетики на 3 группы по степени предположительного усиления их эффективности:

- **Шаг 1:** парацетамол, аспирин и нестероидные противовоспалительные лекарства (НСПВЛ).
- **Шаг 2:** «слабые» опиоидные анальгетики, такие как кодеин, дигидрокодеин и трамадол.
- **Шаг 3:** сильные опиоиды, такие как морфин, фентанил, гидро-морфон, оксикодон и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов, а именно бупренорфин.

Это трехступенчатая классификация основана не на сравнительных исследованиях, однако длительное время используется в руководствах по лечению, включая лечение не раковых болей.

Каковы результаты сравнительной оценки так называемых «слабых» опиоидов по данным на 2015 год? В частности, эффективнее ли они парацетамола или НСПВЛ и безопаснее ли морфина? Для ответа на эти вопросы был проведен обзор доступных литературных данных с использованием стандартной методологии *Prescrire*.

Обзор включил исследования сублингвального бупренорфина, обычно рассматриваемого в качестве более слабого опиоида по сравнению с морфином. Анализ был сфокусирован только на ноцицептивной боли, то есть на боли, развивающейся в тканях вне нервной системы, исключая таким образом нейропатическую боль.

ИСХОДНЫЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

Фармакологические данные необходимы для понимания различий между эффектами некоторых опиоидов. Опиоидная активность изначально приписывается связыванию со специфическими рецепторами (мю, каппа и дельта). В метаболизм опиоидов вовлечены три основных пути: деметилирование изоферментами CYP3A4 и CYP2D6 цитохрома P450 и глюкуронидация. Различные индукторы и ингибиторы этих ферментов могут изменять активность этих лекарств. Эффекты бупренорфина и трамадола усиливаются ингибиторами CYP3A4. Метаболизм морфина подтвержден значительным фармакокинетическим взаимодействием.

Кодеин и трамадол: различные эффекты в зависимости от активности CYP2D6. Сам по себе *кодеин* не активен: его эффекты обусловлены преимущественно трансформацией в *морфин* посредством изофермента CYP2D6. Аналогичным образом анальгетический эффект *трамадола* представляется более связанным с его основным метаболитом (образуемым посредством CYP2D6), чем с самим *трамадолом*.

Исходя из генетических особенностей, у некоторых индивидуумов (сверх быстрых метаболизаторов) более высокая активность изофермента CYP2D6, тогда как у «медленных метаболизаторов» активность изофермента CYP2D6 ниже нормы. Этим частично объясняется различие эффективности *кодеина* и *трамадола* у различных пациентов. Невозможно с высокой степенью достоверности идентифицировать сверх быстрых метаболизаторов в повседневной практике, что обусловлено отсутствием простого доступного метода определения генотипа.

Дигидрокодеин: риск передозировки у сверх быстрых метаболитов? Предполагается, что *дигидрокодеин* обладает собственной активностью. Лишь небольшая часть *дигидрокодеина* превращается в *дигидроморфин* посредством изофермента CYP2D6. Существует вероятность того, что эффекты *дигидрокодеина* могут быть усилены изоферментом CYP2D6 у сверх быстрых метаболизаторов.

Бупренорфин: агонист-антагонист. Изофермент CYP2D6 не играет существенной роли в метаболизме *бупренорфина* и *морфина*. Следовательно, на эффекты этих двух лекарств не влияет активность изофермента CYP2D6.

Бупренорфин обладает также дополнительным фармакологическим действием, которое отличает этот препарат от других так называемых «слабых» опиоидов и *морфина*: он обладает высокой аффинностью к мю рецепторам, но лишь в слабой степени активизирует их. Это объясняет, почему его эффекты стабилизируются как только происходит насыщение рецепторов – свойство, которое снижает риск угнетения дыхания в случае передозировки. Однако *бупренорфин* обладает антагонистическим эффектом по отношению к одновременно назначенным опиоидам посредством вытеснения их из связи с мю-рецепторами. Это может привести к развитию синдрома отмены или к риску передозировки в случае повышения дозы опиоидов с последующей отменой *бупренорфина*.

Подобно некоторым опиоидам *бупренорфин* метаболизируется изоферментом CYP3A4. Одновременное использование с ингибиторами CYP3A4, такими как макролиды или противогрибковые лекарства из группы азолов, может привести к передозировке *бупренорфина*. Одновременное использование с бензодиазепинами повышает риск

угнетения дыхания.

Трамадол: угнетает также обратный захват серотонина. Помимо связывания с опиоидными рецепторами трамадол ингибирует также обратный захват серотонина и норэпинефрина. Это объясняет наличие у трамадола дополнительных побочных эффектов и, возможно, дополнительных психотропных эффектов в отличие от других опиоидов.

ТЕ ЖЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ЧТО И У НИЗКИХ ДОЗ МОРФИНА

Все опиоиды имеют схожие с *морфином* побочные эффекты, включая запор, тошноту, сонливость, спутанность сознания и зависимость, также как и угнетение дыхания и кому при передозировке. Большинство этих побочных эффектов дозозависимые.

Порог передозировки трудно определить из-за феномена толерантности, который снижает эффективность опиоидов при их регулярном использовании.

Лекарственная зависимость: особенно при использовании высоких доз опиоидов. О случаях развития лекарственной зависимости сообщается при использовании всех опиоидов, а риск повышается с увеличением «эквивалентных *морфину*» доз. И как результат, отсутствуют доказательства того, что при эквивалентной анальгезирующей эффективности слабые опиоиды обладают меньшим риском развития лекарственной зависимости по сравнению с низкими дозами *морфина*.

Угнетение дыхания у кодеина и трамадола, даже при использовании стандартных доз. Большинство опубликованных случаев угнетения дыхания, приписываемого использованию опиоидов, включало сильные опиоиды, такие как *морфин*.

Сообщалось об угнетении дыхания у взрослых, детей и младенцев на грудном вскармливании при воздействии стандартных доз кодеина (согласно Краткой характеристике препарата – СПС). Некоторые случаи имели летальный исход. Опубликованный в 2015 году случай угнетения дыхания наблюдался у ребенка, получающего стандартные дозы *трамадола* согласно его Краткой характеристике. Эти случаи угнетения дыхания развивались у сверхбыстрых метаболизаторов и были обусловлены лекарственными взаимодействиями.

Некоторые случаи угнетения дыхания отмечались при использовании стандартных доз у пациентов с почечной недостаточностью.

Бупренорфин: угнетение дыхания, обусловленное преимущественно лекарственными взаимодействиями. В доступной литературе

отсутствуют данные о случаях угнетения дыхания, приписываемого монотерапии сублингвальным *бупренорфином*, назначенного для облегчения боли в дозах, указанных в Краткой характеристике препарата – не выше 0.4 мг 3 раза в сутки. Одновременное использование *бупренорфина* с ингибиторами СУР3А4, такими как макролиды или производные азола, может привести к передозировке, а с бензодиазепинами – к повышению риска развития угнетения дыхания.

Трамадол: судороги, гипогликемия, серотониновый синдром.

Помимо общих с другими опиоидами побочных эффектов, трамадол, подобно антидепрессантам, действующим на обратный захват серотонина, снижает порог развития судорог и может вызывать серотониновый синдром и гипонатриемию. *Трамадол* может вызывать также гипогликемию.

У трамадола больше сообщений о побочных эффектах, чем у кодеина. В доступной литературе отсутствуют систематические обзоры рандомизированных испытаний, сравнивающих частоту развития побочных эффектов, так называемых слабых опиоидов и *морфина*.

Одно исследование сравнило частоту побочных эффектов *трамадола* и *кодеина* (оба препарата использовались в комбинации с *парацетамолом*) на основании случаев, зарегистрированных во Французской базе данных фармаконадзора до 2006 года. Сообщалось о 45 случаях (15 серьезных) на 100 000 пациента-лет у *трамадола* + *парацетамол*, и 13 случаев (4 серьезных) на 100 000 пациента-лет у *кодеина* + *парацетамол*. Это сравнение не очень достоверно, преимущественно по причине того, что эти два препарата появились на фармацевтическом рынке Франции в разное время.

ОСТРАЯ БОЛЬ: НЕ ЭФФЕКТИВНЕЕ НСПВЛ

Сравнительные испытания слабых опиоидов при острой боли основаны, преимущественно, на исследованиях одноразовой дозы, принимаемой после операции, особенно после экстракции третьего моляра (зуба мудрости). Однако эта модель облегчения преходящей ноцицептивной боли слишком упрощенная, особенно в случае с опиоидами.

Кодейн + парацетамол: немного эффективнее монотерапии парацетамолом. *Кодейн* был изучен преимущественно в комбинации с *парацетамолом*. Кохрейновский обзор, пересмотренный в 2011 году, идентифицировал рандомизированные, проведенные двойным слепым методом испытания, в которых сравнивали эффективность одной дозы комбинации *парацетамол* + *кодеин* с одной дозой *парацетамола* у

взрослых после хирургического вмешательства.

Из включенных в обзор четырнадцати испытаний на 926 пациентах, десять были сфокусированы на боли после стоматологических операций. *Парацетамол* использовался в дозах от 600 мг до 1000 мг, в зависимости от испытания. Дополнительное назначение 60 мг кодеина усиливало обезболивающую эффективность у некоторых пациентов: от 53% до 68% пациентов, получавших комбинацию *парацетамол + кодеин*, отмечали облегчение боли через 4-6 часов, по крайней мере, на 50% по шкале оценки боли, а при приеме только *парацетамола* – от 41% до 48% (разница статистически значимая).

Кодеин + парацетамол: предположительно не эффективнее НСПВЛ. Недостоверные по существу непрямые сравнения у пациентов с острой послеоперационной болью предполагают, что 1000 мг *парацетамола* + 60 мг *кодеина* практически насколько же эффективны, как и 400 мг *ибупрофена* – нестероидного противовоспалительного лекарства.

В пятнадцати испытаниях сравнивали комбинацию *парацетамол + кодеин* с НСПВЛ при лечении послеоперационной боли. Комбинация *парацетамол + кодеин* не была эффективнее препарата сравнения из группы НСПВЛ.

Анализ доступных клинических данных 2011 года предположил, что, в среднем, дополнительное применение кодеина всего лишь усиливает анальгетический эффект *ибупрофена*. Обзор данных в 2015 году не выявил каких-либо новых заслуживающих внимания данных.

Дигидрокодеин: не эффективнее НСПВЛ. В доступной литературе отсутствуют сравнительные испытания *дигидрокодеина*, как в виде монотерапии, так и в комбинации с *парацетамолом*, с *парацетамолом*.

В восьми простых или двойных слепых испытаниях на около 700 пациентах одноразовая доза в 30 мг или 60 мг *дигидрокодеина* не проявляла большую эффективность или даже была менее эффективнее одноразовой дозы НСПВЛ при острой послеоперационной боли.

Трамадол с парацетамолом или без него: не эффективнее ибупрофена. 12 рандомизированных простых или двойных слепых испытаний сравнивали пероральный *трамадол* в виде монотерапии или в комбинации с *парацетамолом* с НСПВЛ или *парацетамолом* у пациентов с острой болью.

В пяти двойных слепых испытаниях на 1446 пациентах после экстракции зуба было проведено сравнение одноразового приема *трамадола* (75 мг) + *парацетамол* (650 мг) с одноразовым приемом *трамадола*, *парацетамола* или *ибупрофена* (400 мг). Обезболивающий

эффект комбинации был более длительным по сравнению с приемом одного лекарства, но он не превышал эффект *ибупрофена*.

В двойном слепом испытании на 119 пациентах после экстракции зуба было показано, что обезболивающий эффект одной дозы *трамадола* в 75 мг не превышал такового у 400 мг *ибупрофена*.

В трех испытаниях, включивших 341 взрослых пациента, которым была проведена операция на органах брюшной полости, элективный аборт или введение внутриматочного противозачаточного устройства, обезболивающий эффект одноразового приема *трамадола* в дозах 50-100 мг не превышал такового у одноразового приема *ибупрофена* в дозах 400-800 мг или *напроксена* в дозе 550 мг.

В трех испытаниях, включивших 514 взрослых пациентов, которым была проведена гинекологическая или ортопедическая операция, комбинация *трамадол + парацетамол* была эффективнее только *парацетамола* в той же дозе.

Бупренорфин: возможно менее эффективнее НСПВЛ. Переход с *бупренорфина* на более сильные опиоиды может привести к потере его эффективности и затем к передозировке второго опиоида после того как проходит эффект *бупренорфина*. Это ограничивает использование *бупренорфина* при острой боли, особенно, при хирургическом вмешательстве.

Нами было выявлено два рандомизированных испытания сравнения сублингвального *бупренорфина* с НСПВЛ или слабым опиоидом при острой боли. В двойном слепом испытании на 91 пациенте 0.4 мг сублингвального *бупренорфина* приводило к меньшему облегчению боли, чем 10 мг *бромфенака* – нестероидного противовоспалительного лекарства. В открытом испытании на 79 взрослых пациентах сублингвальный *бупренорфин* в дозе 0.4 мг проявлял больший обезболивающий эффект, чем *дигидрокодеин* в дозе 60 мг.

ХРОНИЧЕСКАЯ БОЛЬ: несколько испытаний

В тех случаях, когда парацетамол не облегчает хроническую боль, альтернативой обычно являются слабые опиоиды или НСПВЛ. Длительное применение НСПВЛ подвергает пациентов риску развития желудочно-кишечных кровотечений, почечной недостаточности, задержки жидкости в организме, обострения инфекционных заболеваний, инфаркта миокарда, артериального тромбоза, замедления заживления ран и сращения переломов. При использовании низких доз *ибупрофена* (не выше 1200 мг в сутки) и *напроксена* ниже риск побочных эффектов со стороны сердца и желудочно-кишечного тракта, чем у других НПВСЛ.

Побочные эффекты слабых опиоидов отличаются от таковых у НСПВЛ. При длительном применении все опиоиды могут вызывать синдром отмены.

Большинство рандомизированных испытаний «слабых» или сильных опиоидов при хронической боли длились менее трех месяцев.

Кодеин: мало сравнительных испытаний. Поиск литературы, подобно недавно проведенному систематическому обзору, идентифицировал лишь маленькое количество испытаний сравнения кодеина (монотерапии или в комбинации) с парацетамолом или НСПВЛ у взрослых с хронической болью, вызванной раком или нераковыми заболеваниями. Более того, испытания были небольшими и с методологии низкого качества. Результатами этих испытаний не удалось определить эффективность кодеина по отношению к парацетамолу или НСПВЛ у пациентов с хронической болью.

Дигидрокодеин: не лучше парацетамола. Нами было выявлено только три рандомизированных простых или двойных слепых испытаний, сравнивающих *дигидрокодеин* с *парацетамолом* или НСПВЛ у 552 пациентов с хронической (в основном, ревматической природы) болью. Ни одно из этих испытаний не показало наличие большей эффективности у *дигидрокодеина* по сравнению с препаратами сравнения (*парацетамол*, *аспирин*, *флостафенин* или *фенопрофен* + *парацетамол*).

Трамадол: отсутствуют убедительные сравнительные данные с парацетамолом. Доступны данные лишь одного рандомизированного испытания сравнения трамадола с парацетамолом при хронической боли, в которое включило только 20 пациентов. Невозможно прийти к какому-либо выводу на основании данных подобного испытания.

Трамадол: в среднем, не эффективнее НСПВЛ при ревматических болях. Систематический обзор с мета-анализом идентифицировал шесть рандомизированных испытаний, сравнивающих *трамадол* (в дозе от 200 мг до 400 мг в сутки) с НСПВЛ (*диклофенаком* или *ибупрофеном*) у 2572 пациентов с остеоартритической болью. В среднем, НПВСЛ были эффективнее *трамадола*.

Два рандомизированных испытания, которые были опубликованы в деталях, сравнили *трамадол* в дозе 37.5 мг + *парацетамол* в дозе 325 мг с *ибупрофеном* в дозе 200 мг у 535 пациентов с ревматической болью. Не наблюдалось разницы в степени обезболивающего эффекта.

В рандомизированном не слепом испытании на 97 пациентах с остеоартритом, у которых боль облегчали комбинацией *трамадол* + *парацетамол*, продолжение лечения этими препаратами не приводило

к более выраженному облегчению боли по сравнению с переходом на использование нестероидного противовоспалительного лекарства (*ацклофенака* или *мелоксикама*).

Трамадол против дигидрокодеина: отсутствуют убедительные данные. Три рандомизированных испытания сравнили *трамадол* с *дигидрокодеином*. В простом слепом испытании на 87 пациентах с остеоартритом коленного или бедренного суставов, *дигидрокодеин* был незначительно эффективнее *трамадола* при болях в покое, тогда как оба препарата проявляли одинаковую эффективность при болях во время движений.

В двух пересекающихся испытаниях, включивших 62 раковых пациента, были получены противоречивые результаты в плане сравнительной анальгезирующей эффективности *дигидрокодеина* и *трамадола*. В обоих испытаниях запор чаще наблюдался при использовании *дигидрокодеина*, чем *трамадола*.

Сублингвальный бупренорфин: очень маленькая оценка при хронической боли. Найдено лишь два рандомизированных испытания, сравнивающих сублингвальный *бупренорфин* с *трамадолом* у пациентов с хронической болью. *Бупренорфин* использовался в своей максимальной анальгезирующей дозе. Эти испытания не смогли установить роль *бупренорфина* в лечении хронической боли.

НА ПРАКТИКЕ: низкие дозы морфина или сублингвального бупренорфина в качестве альтернативы НСПВЛ

В 2015 году *морфин* являлся первым рассматриваемым препаратом для пациентов с очень интенсивной ноцицептивной болью. *Парацетамол* – препарат первого выбора при умеренных болях, так как у него меньше серьезных побочных эффектов при использовании в рекомендованных дозах. При недостаточности парацетамола, рациональным выбором являются НСПВЛ или опиоиды. Эти два вида лекарств обладают различными побочными эффектами. Проведенный анализ предполагает, что привычное разграничение между слабыми и сильными опиоидами имеет небольшое клиническое значение в повседневной практике.

Эффективность *кодеина* и *трамадола* подвержена сильному влиянию генотипа CYP2D6, который имеет значительную вариабельность среди пациентов. Это вероятно является также проблемой для *дигидрокодеина*. В результате этого, *кодеин* и *трамадол* у ряда пациентов проявляют очень низкую обезболивающую активность, тогда как у других пациентов су-

ществует риск передозировки. Более того, *кодеин* и *трамадол* подвержены лекарственным взаимодействиям, что означает, что их дозы должны быть уточнены при назначении взаимодействующего лекарства или его отмене. Одновременное назначение с индукторами фермента цитохром P450, такими как противосудорожные лекарства или препараты зверобоя, создает дополнительный риск передозировки. Ингибиторы CYP2D6 снижают эффективность *кодеина* и *трамадола*; среди этих лекарств следует отметить ряд сердечно-сосудистых препаратов (например, *амиодарон*), множество антидепрессантов и *целекоксиб*. Кроме того, эффекты *трамадола* и *бупренорфина* потенцируются многими лекарствами, которые ингибируют фермент CYP3A4.

Трамадол обладает большим количеством тяжелых побочных эффектов, чем другие слабые опиоиды.

Благодаря особенному механизму действия в качестве агониста-антагониста опиоидных рецепторов, сублингвальный *бупренорфин* (при использовании в дозе 0.4 мг 3 раза в день) меньше вызывает угнетение дыхания по сравнению с морфином и другими опиоидами.

На практике, при необходимости назначения опиоидной терапии отсутствуют доказательства того, что *кодеин*, *трамадол* или *дигидрокодеин* безопаснее наименьших эффективных доз *морфина*. По сравнению с морфином различия в эффективности между этими лекарствами больше, а их фармакокинетические взаимодействия могут быть трудно контролируемы.

Бупренорфин представляется менее опасной, но и менее эффективной альтернативой, однако переход на другие опиоиды, в том числе, на морфин, может быть трудным.

Таким образом, несмотря на то, что репутация и регуляция так называемых «слабых» опиоидов различается от таковых у морфина, их использование требует, по меньшей мере, такого же фармаконадзора, что и *морфин*.

Translated from Rev Prescrire November 2015; 35 (385):831-838

Prescrire International February 2016/Volume 25, N 168:45-49

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

ПРОГЕСТОГЕНЫ И ПРЕДОТВРАЩЕНИЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ У ЖЕНЩИН ИЗ ГРУППЫ РИСКА

Результаты оценки слишком разные для обоснования необходимости подвергать женщин и детей воздействию этих лекарств

Преждевременные роды являются ведущей причиной заболеваемости и смертности новорожденных в индустриальных странах. В этих странах от 5% до 12% родов являются преждевременными, а именно – начинаются до 37 недель беременности. Чем раньше начинаются роды, тем чаще встречаются серьезные осложнения у новорожденных, в основном, синдром дыхательного дистресса и некротизирующий энтероколит. Роды в период между 28 и 33 неделями беременности определяются как ранние преждевременные, а до 28 недель – сверхранние преждевременные.

Риск преждевременных родов выше при многоплодной беременности, короткой шейке матки, при трансвагинальном ультразвукографическом обследовании, у женщин с дефектами матки, при наличии в анамнезе спонтанных преждевременных родов или выкидыша во втором триместре беременности. Различные когортные исследования у женщин с наличием преждевременным родов в анамнезе показали повышенный риск рецидива – от 15% до 30% в зависимости от числа предшествующих преждевременных родов.

Прогестерон или *гидроксипрогестерон* назначаются беременным женщинам, имеющих риск преждевременных родов. Каковы результаты оценки эффективности этого лечения в предотвращении преждевременных родов у женщин с высоким риском? Каковы побочные эффекты этих препаратов на организм матери и плода?

ВЫСОКИЕ ДОЗЫ ПРОГЕСТЕРОНА: НЕБЛАГОПРИЯТНОЕ СООТНОШЕНИЕ ВРЕД-ПОЛЬЗА

Природный гормон *прогестерон* эмпирически широко использовался в высоких дозах (часто в дозах 500-1200 мг в день) в 1980-х годах для отсрочки родов в тех случаях, когда изменения шейки матки и сокращения матки указывали на опасность преждевременных родов. Оценка, проведенная в 1990-х годах, показала, что этот подход имел неблагоприятное соотношение вред-польза, обусловленное побочными эффектами со стороны печени у женщин и отсутствием эффективности.

В конце 2000-х годов была проведена повторная оценка *прогестерона* и *гидроксипрогестерона* – производного природного прогестерона, в предотвращении преждевременных родов, однако они использовались в несколько иной и более ограниченной форме: в более низких дозах, начиная со второго триместра беременности, у женщин с преждевременными родами в анамнезе или с короткой шейкой матки, выявленной при ультразвукографическом обследовании.

Мета-анализ Кохрейновской группы исследователей идентифицировал рандомизированные плацебо-контролируемые испытания *прогестерона* и *гидроксипрогестерона*, назначаемых для предотвращения преждевременных родов во втором триместре беременности, обычно, начиная с 16-24 недели беременности.

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ В АНАМНЕЗЕ: оценка, подорванная систематической ошибкой испытаний

Одиннадцать рандомизированных испытаний у женщин с одноплодными беременностями и наличием в анамнезе преждевременных родов были признаны подходящими для проведения анализа. Женщины с пороками развития матки не были исключены из испытаний. В большинстве случаев *прогестерон* назначался вплоть до 34-37 недель беременности или до родов, если они начинались раньше этого срока.

Гидроксипрогестерон внутримышечно: испытания трудно интерпретировать. Четыре испытания на 652 женщинах оценивали еженедельные внутримышечные инъекции *гидроксипрогестерона* в дозе 250 мг. О перинатальной смертности сообщалось в трех из этих испытаний. Однако результаты плацебо-групп были настолько различными в испытаниях, что проведение мета-анализа теряло смысл. Только одно из этих испытаний показало статистически значимое снижение перинатальной смертности в группе *гидроксипрогестерона*.

Результаты испытания относительно частоты преждевременных родов также трудно интерпретировать или экстраполировать на остальное население. Например, в самом большом испытании, 55% родов в плацебо-группе были преждевременными, что свидетельствовало о наличии крайне высокого риска, вероятнее всего, связанного с данными анамнеза женщин этой группы.

Пероральный или интравагинальный прогестерон: возможно меньшее число преждевременных родов? Семь испытаний, включивших 1 284 женщин, оценивало пероральный или интравагинальный *прогестерон* в дозах от 90 до 400 мг в день. Назначение *прогестерона* не имело статически значимого эффекта на перинатальную смертность. Частота

преждевременных родов до 34 недели беременности была ниже в группе *прогестерона*: 10% родов против 26% в группе женщин, получающих плацебо или не *прогестерон* ($p=0.01$).

Проанализированные показатели состояния здоровья новорожденных включали: количество детей с весом при рождении ниже 2500 г, с некротизирующим энтероколитом, детей, состояние которых требовало проведения вспомогательной вентиляции легких или перевода в отделение интенсивной помощи. *Прогестерон* улучшал эти показатели, однако результаты были подорваны возможной систематической ошибкой сообщений.

Анализ подгруппы показал, что дата начала лечения *прогестероном* (до или после 20 недели беременности) не влияла на преждевременные роды.

КОРОТКАЯ ШЕЙКА МАТКИ: отсутствие доказанной эффективности

Кохрейновский обзор проанализировал четыре рандомизированных испытания *прогестерона* и *дигидропрогестерона* у женщин, у которых при трансвагинальном ультразвукографическом исследовании была выявлена короткая шейка матки, а именно, короче 15-30 мм. *Прогестоген* назначался с 16-33 недель беременности вплоть до 36 недели или начало родов.

Два испытания, включивших 845 женщин, сравнивали внутримышечное введение *гидроксипрогестерона*: в одном из исследований в дозе 250 мг в неделю раз с плацебо и в другом исследовании в дозе 500 мг два раза в неделю с отсутствием введения *прогестогена*.

В двух испытаниях на 715 женщинах было проведено сравнение вагинального введения *прогестерона* в дозах 90 мг или 200 мг в день с плацебо.

Кохрейновским мета-анализом этих испытаний было выявлено, что по сравнению с плацебо ни *прогестерон*, ни гидроксипрогестерон не оказывают статистически значимого влияния на перинатальную смертность или частоту начала родов до 37 недели беременности.

Частота преждевременных родов до 34 недели беременности регистрировалась в лишь в двух испытаниях. В одном испытании на 250 женщинах у 21% женщин, получающих ежедневно *прогестерон* в дозе 200 мг, роды начались до 34 недели беременности против 36%, получающих плацебо ($p=0.01$). В испытании на 188 женщинах не было выявлено статистически значимой разницы между плацебо и внутримышечным *гидроксипрогестероном*.

Данные одного рандомизированного испытания, проведенного во Франции, были опубликованы после Кохрейновского обзора. Женщины с одноплодными беременностями и риском преждевременных родов были рандомизированы на получающих *гидроксипрогестерон* или не получающих какого-либо лечения в период от 20-31 недель беременности до родов. Риск преждевременных родов определялся следующими факторами: длина шейки матки менее 25 мм и наличие в анамнезе преждевременных родов, операций на матке или пороков ее развития в анамнезе, или пренатального воздействия *диэтилстилбестрола*. После включения 105 женщин, испытание было приостановлено из-за отсутствия эффективности *дигидропрогестерона* в предотвращении преждевременных родов.

МНОГОКРАТНЫЕ БЕРЕМЕННОСТИ: не меньшее количество преждевременных родов при применении прогестерона

Кохрейновский обзор идентифицировал 14 плацебо-контролируемых испытаний *прогестерона* или *гидроксипрогестерона*, включивших 3792 женщин с многократными беременностями. Согласно мета-анализу результатов испытаний частота преждевременных родов и перинатальной смертности была одинаковой в группах *прогестерона* и плацебо.

Французское рандомизированное испытание на 165 женщинах с двуплодными беременностями и короткой шейкой матки (≤ 25 мм), результаты которого были опубликованы после Кохрейновского обзора, сравнило *гидроксипрогестерон*, вводимый внутримышечно в дозе 500 мг 2 раза в неделю, начиная с 24-31 недель беременности, с отсутствием терапии.

Гидроксипрогестерон не удлинял среднюю продолжительность беременности. И напротив, оказалось, что он способствовал статистически значимому увеличению частоты преждевременных родов до 32 недели беременности: 29% против 12% без использования *гидроксипрогестерона*. В другом рандомизированном испытании на 390 женщинах с двуплодной беременностью, назначение прогестерона интравагинально в дозе 200 мг в день, начиная с 18-21 неделями беременности, не влияло на частоту преждевременных родов и смертность новорожденных.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ У МАТЕРИ, ДАЖЕ ПРИ НИЗКИХ ДОЗАХ ПРОГЕСТОГЕНА

Побочные эффекты прогестогенов варьируют в зависимости от дозы и вида используемого прогестогена.

В дозах, использовавшихся в испытаниях, *прогестерон* и *гидроксипрогестерон* не оказывали влияния на частоту осложнений во время родов

или количество кесаревых сечений. При применении *прогестерона* и *гидроксипрогестерона* чаще наблюдалось развитие крапивницы по сравнению с плацебо. В некоторых испытаниях использование *гидроксипрогестерона* ассоциировалось с повышенным риском развития гестационного диабета.

Прогестерон и *гидроксипрогестерон*, в основном, способствовали развитию нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта, аллергических реакций, сонливости, головных болей и отеков. Отмечались случаи развития холестатической желтухи или повреждения клеток печени у беременных женщин при использовании высоких доз *прогестерона* (не менее 500 мг в сутки, следовательно, в дозах выше используемых в испытаниях).

Интравагинальное введение *прогестерона* может вызывать также раздражение влагалища.

Внутримышечные инъекции *гидроксипрогестерона* часто болезненны и могут приводить к реакциям в месте инъекции.

Прогестогены повышают риск тромбоза глубоких вен, что характерно также для беременности. В Кохрейновском обзоре не сообщалось о случаях венозной тромбоэмболии, однако в ряде испытаний одним из критериев исключения из испытания было наличие тромбоэмболических эпизодов в анамнезе.

МАЛО ДАННЫХ НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ, ПОДВЕРЖЕННЫХ ДЛИТЕЛЬНОМУ ВНУТРИУТРОБНОМУ ВОЗДЕЙСТВИЮ

Испытания не выявили какого-либо особенного риска для детей подвергнутых внутриутробному воздействию прогестогенов.

Профиль побочных эффектов *прогестерона* и *гидроксипрогестерона* в дозах, используемых в испытаниях, не предполагает какого-либо особенного риска для плода или новорожденного, подвергнутых воздействию этих препаратов во втором и третьем триместре беременности. Так как прогестерон в дозах, использовавшихся в испытаниях, не имеет каких-либо андрогенных эффектов, вирилизация плодов женского рода, подвергшихся воздействию в эти сроки беременности, маловероятна. О нескольких случаях пороков развития у плодов, подвергнутых внутриутробному воздействию *гидроксипрогестерона*, сообщалось в 1970-1980-х годах, хотя причинная связь не была установлена.

В одном испытании вагинального *прогестерона* не было зарегистрировано каких-либо существенных сообщений по безопасности у 293 детей, подвергнутых воздействию препарата во внутриутробный период,

до достижения ими 2-летнего возраста, в испытании *гидроксипрогестерона* – у около 200 детей до достижения ими 4-летнего возраста.

Долгосрочные эффекты длительного внутриутробного воздействия этих гормонов пока не известны.

НА ПРАКТИКЕ: оценка недостаточного качества, учитывая вероятность вреда

Длительное воздействие гормонов на плод – опасный выбор. Перед принятием подобного решения необходимо быть твердо уверенным в том, что польза от этого лечения превышает вред. Использование эстрогена *диэтилстилбестрола* с целью предупреждения преждевременных родов в период с 1950-х до 1970-х годов привело к катастрофе в общественном здоровье, последствия которого ощущаются по сей день.

Оценка *прогестерона* и *гидроксипрогестерона*, назначаемых со второго триместра беременности, показала, что отсутствует определенность, необходимая для обоснования использования этих препаратов у женщин, имеющих риск преждевременных родов. Существуют недостаточно доказательств их эффективности при многоплодной беременности, у женщин с короткой шейкой матки и с пороками ее развития.

Результаты у женщин с повторяющимися преждевременными родами в анамнезе при неидентифицированной этиологии пока еще не надежные, однако оправдывают проведение дальнейшей оценки *прогестерона* в клинических испытаниях. Эффективность внутримышечного *гидроксипрогестерона*, показанная в ряде испытаний, основана на слабых доказательствах или, по всей видимости, на испытаниях с систематической ошибкой.

Отсутствие доказательств краткосрочного пагубного воздействия на детей не оправдывает подвергания их внутриутробному воздействию *прогестерона*, как только выявляется риск преждевременных родов.

Translated from Rev Prescrire March 2016; 36 (389):204-207

Prescrire International July 2016/Volume 25, N 173:185-187