

«Դեղեր Ե բժշկություն» տեղեկագիրը հրատարակվում է «Ակադեմիկոս
Է. Գաբրիելյանի անվան դեղերի և բժշկական տեխնոլոգիաների
փորձագիտական կենտրոնում»:

Վկայականի համարը՝ 03U066290 20.10.2004թ.

Խմբագրակազմ

Գլխ. խմբագիր՝	դոցենտ, բ.գ.թ. Ա. Այվազյան
Գլխ. խմբագրի տեղակալ և կազմող՝	բ.գ.դ. Ն. Միրզոյան
Օգնական	Ա. Ազարյան
Խմբագիր - դիզայներ՝	Ջ. Պետրոսյան

Խմբագրական խորհուրդ

Նախագահ՝	բ.գ.դ. Դ. Թոփչյան
Անդամներ՝	պրոֆ. Է. Ամրոյան, Լ. Ղազարյան

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

Регистрационный 03U066290 20.10.2004 г.

Редколлегия:

<i>Гл. редактор:</i>	<i>доц., к.м.н. А. Айвазян</i>
<i>Заместитель гл. редактора и составитель:</i>	<i>д.м.н. Н. Мирзоян</i>
<i>Ассистент:</i>	<i>А. Азарян</i>
<i>Дизайн и верстка:</i>	<i>Յ. Պետրոսյան</i>

Редакционный совет:

<i>Председатель:</i>	<i>д.м.н. А. Топчян</i>
<i>Члены:</i>	<i>проф. Э. Амроян, Л. Казарян</i>

Խմբագրության հասցեն՝ Երևան, Կոմիտաս պող. 49/4
Адрес редакции: Ереван, пр. Комитаса, 49/4
Դեռ. 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 Zejula для поддерживающей терапии рака</i>	<i>2</i>
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ	3
<i>Головокружение и нарушения равновесия, обусловленные лекарствами</i>	<i>3</i>
ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ	5
<i>Возрастную макулодистрофию победит вирус</i>	<i>5</i>
<i>Прорыв в лечении диабета - пока у мышей</i>	<i>7</i>
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	9
<i>Бензодиазепины: деменция у пожилых?</i>	<i>9</i>
МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ	13
<i>Для лучшего лечения пациентов: лекарства, использования которых следует избегать в 2017 году</i>	<i>13</i>

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

FDA ОДОБРИЛО ZEJULA ДЛЯ ПОДДЕРЖИВАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ РАКА

Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) одобрило лекарство Зеджула (ZEJULA *нирапариб/niraparib*) для поддерживающей терапии взрослых пациентов с рецидивирующим раком эпителия яичников, фаллопиевых труб или первичного рака брюшины. Лекарство показано пациентам, у которых опухоли полностью или частично уменьшились в размерах в ответ на химиотерапию платиносодержащими лекарствами.

Одобрение основано на данных клинического испытания, которые подтвердили безопасность и эффективность *нирапариба*. В испытание были включены 553 пациента с рецидивирующим раком эпителия яичников, фаллопиевых труб и первичным раком брюшины, которые получили, по меньшей мере, 2 курса химиотерапии платиносодержащими лекарствами и у которых наблюдался полный или частичный ответ на последний курс химиотерапии.

Средняя продолжительность выживания без прогрессирования заболевания у пациентов с эмбриональной мутацией BRCA, получивших лекарство, составляла 21 месяц по сравнению с 5.5 месяцами у пациентов из группы плацебо.

Побочные эффекты *нирапариба* включают анемию, тромбоцитопению, нейтропению или лейкопению, сердцебиение, тошноту, запор, рвоту, вздутие живота, диарею, воспаление слизистых оболочек, нарушения пищеварения, сухость во рту, утомляемость, снижение аппетита, инфекции мочевого тракта, повышение активности аланин- и аспаратаминонотрансаминаз, миалгию, боли в спине, артралгию, головные боли, головокружение, нарушения вкуса, бессонницу, беспокойство, назофарингит, одышку, кашель, сыпь и артериальную гипертензию.

<https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

ГОЛОВОКРУЖЕНИЕ И НАРУШЕНИЯ РАВНОВЕСИЯ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ

Иногда сопровождаемые глухотой

Истинное головокружение обусловлено дисфункцией вестибулярного аппарата. Оно может быть периферического или центрального происхождения. Многие лекарства, некоторые из которых известны своей вестибулярной токсичностью, могут вызывать истинное головокружение.

Вестибулярный аппарат является органом, отвечающим за равновесие тела. Он находится во внутреннем ухе, состоит из полукружных каналов и передает информацию слуховому нерву. Чувство равновесия основано на симметричности сигналов, посылаемых в центральные структуры с вестибулярных аппаратов с обеих сторон.

Истинное головокружение, обусловленное вестибулярной дисфункцией, следует различать от псевдоголовокружения, которое является неспецифическим симптомом различных соматических или психических нарушений.

Асимметричные вестибулярные сигналы вызывают истинное головокружение и нарушения равновесия. Несоответствие между сигналами, посылаемыми в мозг вестибулярными аппаратами с обеих сторон, ответственно за развитие истинного головокружения. Истинное головокружение включает чувство кружения или качания и обычно возникает при быстром вращении головы. Головокружение обычно проходит через нескольких дней или недель, в течение которых мозг адаптируется.

Истинное головокружение может сопровождаться тяжелой тошнотой или рвотой, дезориентацией в пространстве, нарушением равновесия и падением.

Периферические и центральные причины.

Истинное головокружение периферического происхождения обусловлено проблемами внутреннего уха или вестибулярной части слухового нерва. Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение является наиболее часто встречаемым видом и обусловлено патологией периферической части вестибулярного анализатора. Другими причинами являются болезнь Меньера, неврит вестибулярного нерва вирусной этиологии, опухоли и травмы.

Истинное головокружение центрального происхождения обусловлено повреждением центральных вестибулярных структур мозга, например,

при геморрагическом или ишемическом инсульте, рассеянном склерозе или мигрени.

Лекарства, вызывающие истинное головокружение, часто сопровождаемое глухотой.

К лекарствам, обладающим вестибулярной токсичностью и вызывающим истинное головокружение, относятся:

- *Аминогликозиды;*
- *Другие противомикробные лекарства: налидиксовая кислота, циклосерин, изониазид, макролиды, линкомицин, миноциклин, нитрофурантоин, сульфаметоксазол, амфотерицин В, флуцитозин, мефлохин, хинин, дарунавир, инозин пранобекс, оселтамивир и ралтегравир;*
- *Противораковые лекарства: бортезомиб, катимаксомаб, хлорметин, цисплатин, дасатиниб, эрибулин, фулвестрант, леналидомид, мифамуртид, митотан, нилотиниб, паклитаксел и кабазитаксел, помалидомид и алкалоиды винки;*
- *Ингибиторы фосфодиэстеразы 5: силденафил, тадалафил и варденафил;*
- *Аналгетики: набилон и опиоиды;*
- *Нестероидные противовоспалительные лекарства, в том числе, селективные ингибиторы ЦОГ-2;*
- *Сердечно-сосудистые лекарства: безафибрат, цибензолин, гидрохинидин и хинидин, нифедипин, ранолазин и вазопрессин;*
- *Лекарства, используемые в эндокринологии: цимитифуга, кломифен и улипристал;*
- *Лекарства, используемые в гастроэнтерологии: омепразол и сукралфат;*
- *Иммуносупрессивные лекарства: канакинумаб и рилонацепт;*
- *Мышечные релаксанты: метокарбамол и тизанидин;*
- *Нейропсихотропные лекарства: бензодиазепины, такие как, бензодиазепины, лакосамид и леветирацетам, литий, перампанел, фенитоин, прегабалин, разагилин, рилузол, руфинамид и селегилин;*
- *Лекарства, используемые в ревматологии: аллопуринол, фебуксостат, сульфасалазин, бисфосфонаты, деносумаб и терипаратид;*
- *Лекарства, используемые в урологии: флавоксат и празозин.*

На практике.

Некоторые из лекарств, которые вызывают головокружение, обладают также ототоксичностью. Когда у пациента развивается головокружение во время лечения лекарством, имеющим ототоксичное действие, прием этого лекарства следует прекратить или уменьшить дозу для предотвращения необратимого повреждения уха, приводящего к нарушениям равновесия и глухоте.

Translated from Rev Prescrire March 2016; 36 (389):175-176

Prescrire International July 2016/Volume 25, N 173:175

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ВОЗРАСТНУЮ МАКУЛОДИСТРОФИЮ ПОБЕДИТ ВИРУС

Британские ученые заявили, что попробуют лечить опухоли мозга вирусом Зика. Мышей, больных глиобластомой, самым распространенным раком мозга, заражат вирусом Зика и параллельно будут подвергать его воздействию лабораторные препараты.

Соображение, которое излагают исследователи, не очень сложное: вирус по-настоящему опасен для новорожденных и маленьких детей (а также для беременных женщин; они имеют значительный шанс родить ребенка с микроцефалией), а для взрослых – практически безопасен, вызывая симптомы, похожие на обычную простуду.

Клетки глиобластомы напоминают клетки растущего мозга, утверждает Харри Булстрод из Кембриджского университета, и поэтому есть надежда, что вирус будет атаковать их, не трогая сформировавшиеся клетки взрослой особи.

«Вирус Зика у детей и младенцев – это глобальная проблема здравоохранения, и до сих пор основные исследования пытались выяснить природу вируса и найти новые способы лечения. У нас другой подход, и мы пытаемся выяснить, можно ли натравить вирус Зика на один из наиболее трудноизлечимых раков. Мы надеемся показать, что он может остановить рост опухоли в лаборатории. Если мы чему-то научимся у вируса, который умеет преодолевать гематоэнцефалический барьер и выборочно атаковать стволовые клетки мозга, мы можем получить ключ к терапиям будущего», – заявил Булстрод в интервью *Reuters*.

История эта выглядит довольно дикой: лечить одну страшную болезнь другой страшной болезнью. Но на самом деле она очень старая. В начале XX века наркотическую зависимость лечили сыпным тифом и любыми другими инфекциями, при которых человек проводил много времени в забытьи и таким образом переживал абстиненцию. Так, к примеру, вылечился Михаил Булгаков. Аллергии лечили солитером и другими паразитами: избыточный иммунный ответ организма обращался к внешним раздражителям. В середине прошлого века было принято лечить шизофрению гипогликемией – довольно опасный и малоэффективный метод, который, тем не менее, применялся несколько десятилетий в отсутствие других. Вполне традиционные методы лечения рака – это отравление (химиотерапия) и радиационный ожог (радиотерапия).

Лечение рака вирусами-онколитами – также не такая уж и новая идея, однако, это одна из самых передовых и быстроразвивающихся технологий.

Еще в конце девятнадцатого века врачи обнаружили, что даже у довольно тяжелых онкологических пациентов бывает неожиданная ремиссия после перенесенной инфекции. В пятидесятые годы прошлого столетия это была очень модная идея: заражать пациентов дикими (природными, тогда их еще не умели модифицировать) вирусами, с трудно предсказуемыми результатами. А в наше время ведутся опыты с генетически модифицированными вирусами. В 2015 году в США и в ЕС одобрили *Талимоген лагерпарепвек* (talimogene laherparepvec) для лечения меланомы. Это генетически модифицированный вирус герпеса, который атакует только раковые клетки, потому что в здоровых клетках нет необходимого ему белка. Его применяют у больных на поздних стадиях заболевания, и он довольно успешно удаляет кожные проявления, впрочем, после года исследований выяснилось, что он не борется с метастазами и не стимулирует иммунный ответ.

Глиобластому пытались лечить слегка переработанным аденовирусом, обычной простудой. Ученые из ракового центра MD Anderson в университете Техаса Хуан Фуйео и Канделария Гомес-Мансано создали вирус Delta24, который тоже поражает только раковые клетки мозга.

«Когда вирус обнаруживает раковую клетку, он входит в нее и начинает копировать себя. Злокачественная клетка наполняется частицами вируса и взрывается. С каждым взрывом частицы продвигаются дальше волнами и поражают другие раковые клетки. И так продолжается до тех пор, пока все они не взорвутся», – утверждают ученые исследовательского центра.

Эта технология проходит клинических испытаниях. Полной ремиссии в 2015 году достигли три человека, хотя потом, через несколько лет у них отмечался рецидив рака. Еще у нескольких опухоль уменьшилась и стала менее агрессивной, и они прожили намного дольше ожидаемой продолжительности жизни пациентов с такой опухолью. Некоторые же на эту терапию не прореагировали вовсе.

Есть и другие вирусные терапии для меланомы и других трудноизлечимых раков.

Преимущество вирусной терапии заключается также в том, что у нее существенно меньше побочных эффектов, чем у химиотерапии или облучения.

Но с вирусом Зика все-таки удивительная история. Там исследователи надеются, видимо, на то, что не нужно будет "переделявать" вирус для того, чтобы он атаковал опухоль, он будет делать это сам. Ну и преодоление гематоэнцефалического барьера тоже важно: ученые ищут способы облегчить доставку вируса (да и любой терапии) к опухоли мозга, чтобы не нужно было вводить его непосредственно в мозг.

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2017/05/19/597zicacancer/>

ПРОРЫВ В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТА - ПОКА У МЫШЕЙ

Исследователи из Научного центра здравоохранения Университета Техаса в Сан-Антонио нашли способ лечения мышей от диабета I типа. Они надеются, что новый метод в течение следующих трех лет будет протестирован на людях. Доктор Бруно Дуарон и его коллеги опубликовали результаты своей работы в журнале Current Pharmaceuticals Biotechnology.

Сахарный диабет I типа – аутоиммунное заболевание эндокринной системы, основным диагностическим признаком которого является хроническая гипергликемия – повышенный уровень сахара в крови. В отличие от диабета II типа, характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина – гормона, регулирующего уровень глюкозы в крови. Иммунная система больного уничтожает вырабатывающие инсулин бета-клетки поджелудочной железы.

По данным Международной диабетической федерации (IDF), каждый 12-й гражданин России и каждый 11-й человек в мире болен сахарным диабетом обоих типов. Больных диабетом I типа примерно в 15-20 раз меньше, чем диабетом II типа. По прогнозам ВОЗ, в ближайшие 20 лет число больных увеличится на 40%.

Больным диабетом нужно постоянно контролировать уровень глюко-

зы крови. Пока единственный доступный для пациентов способ измерять сахар – с помощью глюкометра, а надежного неинвазивного способа человечество пока не изобрело. На данный момент способа излечить диабет I типа нет: пациентов лечат диетой и инсулиновой терапией. В последние годы, однако, ученые исследовали возможность замены бета-клеток.

Доктор Дуарон и его коллеги прибегли к другому подходу. Они применили перенос генов с целью заставить другие клетки поджелудочной производить инсулин. Так ученым удалось излечить диабет I типа у мышей.

Техника переноса генов под названием Cellular Networking, Integration and Processing предполагает введение в поджелудочную железу особых генов с помощью вируса в качестве вектора (переносчика). Таким образом введенные гены побуждают не-бета-клетки производить инсулин – без побочных эффектов.

«Сработало идеально. Мы в течение года лечили мышей без побочных эффектов. Это невероятно. Однако это мышинная модель, потому радоваться следует с осторожностью. Мы хотим испытать метод на более крупных животных, которые более схожи с человеком в смысле физиологии эндокринной системы», – цитирует Medical News Today доктора Дуарона.

Ученые говорят, что метод можно использовать и для лечения диабета II типа. Испытания способа на более крупных животных обойдутся в 5 миллионов долларов. Однако ученые рассчитывают протестировать метод на человеке в течение трех следующих лет.

http://medportal.ru/mednovosti/news/2017/05/16/578diabet_mice_gene_therapy/

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

БЕНЗОДИАЗЕПИНЫ: деменция у пожилых?

Около 20 представителей группы бензодиазепинов и похожих лекарств, таких как золпидем и зопиклон используются при нарушениях сна и тревожности, также как и в качестве противосудорожных лекарств. Краткосрочные побочные эффекты этих препаратов включают спутанность сознания и когнитивные нарушения, которые после отмены лекарств регрессируют медленно, особенно у пожилых пациентов.

Это поднимает вопросы относительно непреходящих когнитивных нарушений при длительном использовании этих лекарств, особенно у пожилых пациентов.

ПОВЫШЕННЫЙ РИСК РАЗВИТИЯ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА ПОСЛЕ БОЛЕЕ ТРЕХ МЕСЯЦЕВ КУМУЛЯТИВНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ?

в 2014 году Франко-Квебекская группа исследователей, используя базу данных медицинского страхования Квебека, идентифицировала 1796 пациентов старше 66 лет с болезнью Альцгеймера, которые наблюдались в течение, как минимум, шести лет до диагностирования этого заболевания. Каждый случай (пациенты с болезнью Альцгеймера) был сопоставлен по возрасту, полу и длительности наблюдения (до даты постановки диагноза болезнь Альцгеймера пациенту) с четырьмя контролями (лица, не страдающие болезнью Альцгеймера) из той же базы данных. Были отобраны, в общей сложности, 7184 контролей.

Учитывалось только использование бензодиазепинов в течение от 5 до 10 лет до даты постановки диагноза. Пациенты, не получающие бензодиазепины или получающие менее 5 лет до даты постановки диагноза, считались «не-пользователями». Зопиклон и золпидем не были включены в список изучаемых лекарств.

Использование бензодиазепинов в течение пяти и более лет перед постановкой диагноза чаще наблюдалось среди пациентов с болезнью Альцгеймера, по сравнению с контрольной группой. После приведения в соответствие по тревожности, депрессии и бессоннице установленный относительный риск, выраженный в виде отношения шансов, составлял 1.4 (95% доверительный интервал: 1.3-1.6).

Увеличение риска болезни Альцгеймера представляется выше при кумулятивном воздействии бензодиазепинов – с 1.05 при использовании менее 3 месяцев до 1.3 при использовании от 3 до 6 месяцев и 1.7 (95% доверительный интервал: 1.5-2.0) более 6 месяцев.

СХОЖИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

В ряде исследований был изучен риск развития деменции у лиц, получающих бензодиазепины. Относительные риски, указанные в этих исследованиях, были установлены при коррекции по другим различным сопутствующим факторам, в частности, ранним симптомам деменции, что может привести к назначению бензодиазепинов.

Три когортных исследования.

Проспективная когорта из 3 777 лиц в возрасте 65 лет и старше была рандомизированно отобрана в период между 1987 г. и 1989 г. в департаментах Жиронда и Дордонь Франции. Из них у 1063 лиц, средний возраст которых составлял 78 лет, в течение первых пяти лет наблюдения не отмечалось развитие деменции, и они в течение первых 3 лет наблюдения не принимали бензодиазепины. Девяносто пять пациентов получали бензодиазепины в течение пяти лет наблюдения и были оценены как новые пользователи, тогда как остальные 968 пациентов, которые отрицали использование бензодиазепинов, вошли в группу «не-пользователей», невзирая на последующее использование.

После наблюдения, в среднем, в течение 6 лет риск деменции был значительно выше среди новых пользователей, по сравнению с «не-пользователями», при установленном относительном риске 1.6 (95% доверительный интервал: 1.1-2.4) после коррекции по сопутствующим факторам, таким как, образовательный уровень, семейный статус, потребление вина, наличие сахарного диабета, артериальная гипертензия, снижение когнитивных функций по данным тестирования по сравнению с исходными показателями.

Другое когортное исследование, проведенное в Уэльсе, проанализировало данные наблюдения в среднем, в течение 22 лет за 1134 мужчинами, у 93 из которых развилась деменция. После приведения в соответствие по возрасту, потреблению алкоголя, курению, тревожности и физиологическому дистрессу было установлено, что деменция в три раза чаще встречалась среди 103 мужчин, которые регулярно принимали бензодиазепины, по сравнению с «не-пользователями» (относительный риск = 3.0, 95% доверительный интервал: 1.2-7.5).

В другом французском когортном исследовании (проведено в Бордо, Дижоне и Монпелье) сравнили риск деменции после воздействия определенных представителей группы бензодиазепинов. Пациенты, не использующие психотропные лекарства на момент включения в когорту, рассматривались в качестве контрольной группы. Это исследование показало статистическую связь между началом деменции и использованием

бензодиазепинов, но только в подгруппе пациентов, принимающих бензодиазепины, период полувыведения которых превышал 20 часов.

Два других исследования случай-контроль.

В двух исследованиях случай-контроль использовали базу данных медицинского страхования Тайваня. В одном исследовании было проведено сравнение использования бензодиазепинов между группой из 779 пациентов с деменцией и 4626 контролями без деменции, приведенных в соответствие по возрасту и полу. Среди пациентов с деменцией, по сравнению с контролем, чаще отмечалось использование бензодиазепинов, золпидема и зопиклона более 6 месяцев (установленный относительный риск = 1.3, 95% доверительный интервал: 1.1-1.6).

Другое исследование включило 8 434 пациента с деменцией и 16 706 контролей, приведенных в соответствие по возрасту, полу и дате начала наблюдения. Использование бензодиазепинов и похожих лекарств было в 2.7 раз чаще среди пациентов с деменцией (относительный риск = 2.7, 95% доверительный интервал: 2.45-3.0).

НАЗНАЧЕНИЕ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ ПРИ РАННИХ СИМПТОМАХ ДЕМЕНЦИИ?

Результаты вышеприведенных исследований породили полемику относительно вероятной систематической ошибки оценки, а именно, использование бензодиазепинов при ранних симптомах деменции. При проведении некоторых анализов попытались учесть эту систематическую ошибку оценки, но начальные симптомы деменции часто нечеткие. Ранние симптомы деменции могут приводить к развитию тревожности, по поводу чего могут быть назначены бензодиазепины в течение периода, предшествующего диагностированию деменции. Кроме того, часто трудно диагностировать деменцию, особенно на ранних стадиях заболевания. И наконец, использующие бензодиазепины лица могут больше контактировать с системой здравоохранения, что делает более вероятной раннюю диагностику деменции.

Другие исследования не подтверждают наличия причинно-следственной связи между деменцией и использованием бензодиазепинов.

Отсутствие связи с длительностью использования.

Исследование случай-контроль Объединенного Королевства с использованием базы данных общей врачебной практики, включило 26 459 пациентов в возрасте 65 лет и старше с болезнью Альцгеймера или сосудистой деменцией. Риск болезни Альцгеймера был проанализирован в соответствии с длительностью использования бензодиазепинов до постановки диагноза. Это исследование показало статистическую связь

между диагностированием болезни Альцгеймера и началом лечения бензодиазепинами за 1-2 года до диагностирования заболевания, но не более длительным использованием этих лекарств. Эти данные согласуются с использованием бензодиазепинов для контролирования ранних симптомов болезни Альцгеймера.

Отсутствие связи с кумулятивной дозой.

В когортном исследовании в США, включившем 3 434 лица в возрасте 65 лет и старше, которые наблюдались, в течение, в среднем, 7,3 лет, у 797 участников исследования была диагностирована деменция (в 637 случаях болезнь Альцгеймера). По сравнению с контрольной группой, не получающей бензодиазепины или похожие лекарства, увеличение относительного риска деменции было статистически значимым только для наиболее низких кумулятивных доз, а не наиболее высоких, несмотря на аналогичную статистическую мощность. Эта является аргументом против наличия причинно-следственной связи между использованием бензодиазепинов и развитием болезни Альцгеймера.

ИЗБЕГАТЬ НАЗНАЧЕНИЯ БЕНЗОДИАЗЕПИНОВ ПОЖИЛЫМ ЛИЦАМ

Фармакоэпидемиологические исследования, проведенные в ряде стран, поддерживают наличие связи между длительным использованием бензодиазепинов и деменцией. Однако такие исследования предоставляют лишь слабые доказательства и полученные данные недостаточны для установления причинно-следственной связи.

Причинно-следственная связь все-таки возможна, учитывая краткосрочные когнитивные неблагоприятные эффекты бензодиазепинов. Но возможно также отсутствие подобной связи, так как наблюдаемая взаимосвязь может быть следствием назначения бензодиазепинов при беспокойстве, связанном с ранними симптомами деменции в предшествующий диагностированию заболевания период.

На практике, в связи с наличием подобной неопределенности, лучше соблюдать осторожность и учитывать вероятность того, что бензодиазепины и похожие лекарства могут вызывать деменцию.

Наличие у бензодиазепинов известных неблагоприятных эффектов уже является достаточным основанием для того, чтобы по возможности избегать их использования, особенно у пожилых. Вероятность необратимых когнитивных нарушений является другой причиной для того, чтобы не использовать эту группу препаратов.

Translated from Rev Prescrire September 2016; 36 (395):668-670

Prescrire International January 2017/Volume 26, N 178:16-17

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

ДЛЯ ЛУЧШЕГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ: лекарства, использования которых следует избегать в 2017 году

В этой статье приводится пятый годовой обзор *Prescrire* о «лекарствах, которых следует избегать». Перечисленные в этом обзоре лекарства не следует использовать, так как у них риск превышает пользу. Целью этой статьи является помощь врачам в выборе безопасных, эффективных лекарств, избегая таким образом нанесения вреда пациентам.

СУЩЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ОБЗОРЕ 2017 ГОДА

Только одно из перечисленных в обзоре *Prescrire* лекарств, использования которых рекомендовалось избегать, было изъято с фармацевтического рынка в 2016 году: *пеглотиказ* – рекомбинантная уратоксидаза. Разрешение к применению этого препарата в Евросоюзе по показанию «тяжелая форма подагры» было отменено по просьбе фирмы-производителя в связи с опасениями относительно безопасности лекарства.

Панитумумаб, варениклин: *Prescrire* пересматривает новые данные в 2017 году. Из лекарств, перечисленных в обзоре *Prescrire* за 2016 год, использования которых следовало избегать, не вошли в обзор 2017 года только два лекарства – *панитумумаб* при лечении колоректального рака и *варениклин* при отказе от курения, так как в настоящее время проводится дополнительный анализ соотношения вред-польза этих препаратов на основании новых, опубликованных в 2016 году данных.

Дополнения: амброксол, капсаицин, различные противораковые лекарства. Нежелательные эффекты муколитиков *амброксола* и *бромгексина* наиболее изучены, так как они используются в течение долгого времени. Реакции гиперреактивности и угрожающие жизни нарушения со стороны кожи, которые могут вызвать эти лекарства, делают их соотношение вред-польза неблагоприятным. Несмотря на то, что эти нежелательные реакции развиваются редко, это неприемлемо для лекарств, эффективность которых не превышает эффективности плацебо и которые показаны для лечения таких симптомов, как кашель и ларингит.

Данные по *дронедарону* при фибрилляции предсердий и *капсаицину* при нейропатической боли позволяют внести их в список лекарств, применения которых следует избегать.

В список добавлен также вазоконстриктор *фенилэфрин*, одобренный в качестве деконгестанта для интраназального введения.

Из проанализированных *Prescrire* в 2016 году новых лекарств шесть (три из которых являются противораковыми препаратами) имеют неблагоприятное соотношение вред-польза по всем своим показаниям: *нинтеданиб* для лечения немелкоклеточного рака легких и идиопатического легочного фиброза, *олапариб* – рака яичников, *панобиностат* – множественной миеломы, *меполизумаба* – бронхиальной астмы, глазные капли циклоспорина – заболевания «сухой глаз», *идебенона* – наследственной нейропатии зрительных нервов Лебера.

Добавленные в список лекарства, одобренные в Европе, но отсутствующие на фармацевтическом рынке Франции. В новом обзоре *Prescrire* 2017 года проанализированы все лекарства, одобренные к применению в европейских странах или разрешенные к продаже во Франции, в отличие от предыдущих лет, когда проводился анализ только тех лекарств, которые находились на французском фармацевтическом рынке. В результате этого в список вошли десять лекарств, которые недоступны во Франции по состоянию на начало 2017 года: *алемтузумаб* для лечения рассеянного склероза, *алоглиптин* (в виде монотерапии или в комбинации с метформином), *канаглифлозин*, *дапаглифлозин* и *пиоглитазон* для лечения сахарного диабета 2 типа, дозофиксированная комбинация *бупропион* + *налтрексон* для снижения веса, *маннитол* в виде порошка для ингаляций для лечения кистозного фиброза, *мифамуртид* при остеосаркоме, *ранолазин* при стенокардии и *вернакалант* при фибрилляции предсердий.

91 ОДОБРЕННОЕ К ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВО, ОПАСНОСТЬ КОТОРОГО ПРЕВЫШАЕТ ПОЛЬЗУ

Ниже приведен список лекарств, которые имеют неблагоприятное соотношение вред-польза по всем своим одобренным показаниям, иными словами – эти лекарства должны быть изъяты с фармацевтического рынка, учитывая их токсичность. В список не включены лекарства, обладающие неблагоприятным балансом вред-польза только в определенных ситуациях.

Этот пятый по счету обзор лекарств, использования которых следует избегать, включил данные по всем одобренным для применения в Евросоюзе лекарствам за период от 2010 до 2016 года. По состоянию на начало 2017 года было идентифицировано 91 лекарство, опасность от применения которых превышает пользу.

Все эти лекарства перечислены ниже в соответствии с областью их терапевтического применения, а затем в алфавитном порядке по их международным неторговым наименованиям.

Эти 91 лекарства включают:

- *Активные вещества с нежелательными эффектами, которые непропорциональны полученной пользе;*
- *Старые лекарства, которые вытеснены новыми лекарствами с лучшим соотношением вред-польза;*
- *Новые лекарства, у которых менее благоприятное соотношение вред-польза по сравнению с уже имеющимися вариантами лечения;*
- *Лекарства, у которых отсутствует доказанная эффективность (выше эффекта плацебо), но существует риск серьезных нежелательных эффектов.*

Основная причина, по которой эти лекарства рассматриваются как имеющие неблагоприятное соотношение вред-польза, указано в каждом отдельном случае. В случае наличия лучшего варианта лечения, приводится краткое его описание, указываются также ситуации, при которых отсутствует подходящее лечение.

Выше приведены различия между списками этого и предыдущего года.

КАРДИОЛОГИЯ

• **Алискирен** – антигипертензивное лекарство из группы ингибиторов ренина, не показал способности предотвращать развитие сердечно-сосудистых эпизодов. И наоборот, испытание на пациентах с сахарным диабетом показало, что *алискирен* связан с увеличением числа сердечно-сосудистых эпизодов и почечной недостаточности. Лучше выбрать одно из множества антигипертензивных лекарств с доказанной эффективностью, таких как тиазидные диуретики или ингибиторы АПФ.

• **Безафибрат, ципрофибрат и фенофибрат** являются антидислипотеинемическими лекарствами без доказанной эффективности в предотвращении сердечно-сосудистых эпизодов (превышающей плацебо эффект), хотя все они обладают рядом нежелательных эффектов, включая нарушения со стороны кожи, системы кроветворения и почек. В случае доказанной необходимости назначения препаратов из этой группы *гемфиброзил* является единственным лекарством, у которого установлена способность предотвращать сердечно-сосудистые осложнения гипер-

холестеринемии, хотя при его использовании необходимо строго контролировать функцию почек и уровни креатинфосфокиназы в сыворотке крови.

- **Дронедарон** – антиаритмический препарат, имеющих химически схожую с *амиодароном* структуру, менее эффективен в предотвращении рецидива фибрилляции предсердий, при том, что обладает, по меньшей мере, таким же количеством нежелательных эффектов, что и *амиодарон*, в частности, нарушения со стороны печени, легких и сердца. *Амиодарон* является лучшим выбором.

- **Ивабрадин** – ингибитор I_f каналов сердца, может вызывать зрительные нарушения, сердечно-сосудистые осложнения (в том числе, инфаркт миокарда), потенциально тяжелую брадикардию и другие сердечные аритмии. Этот препарат не обладает преимуществами ни при стенокардии, ни при сердечной недостаточности. Препаратами, имеющими установленную эффективность при лечении стенокардии являются бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов *амлодипин* и *верапамил*. Существуют лучшие варианты лечения также при сердечной недостаточности: один из них – это воздерживаться от дополнительного лекарства к уже оптимизированному режиму лечения; другой – использовать бета-адреноблокаторы с доказанным воздействием на смертность.

- **Никорандил** – вазодилататор, обладающий только симптоматической эффективностью при профилактической терапии стенокардии напряжения, может вызывать тяжелые изъязвления кожи. Нитраты являются лучшим выбором при профилактике приступов стенокардии.

- **Олмесартан** – блокатор рецепторов ангиотензина II (БАР или сартаны), который не эффективнее других ангиотензиновых блокаторов в профилактике осложнений артериальной гипертензии, способен вызывать спру-подобную энтеропатию, приводящую к хронической диарее (потенциально серьезной) и потере веса, и, вероятно, к увеличению смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Лучше использовать другие препараты из этой группы, такие как *лозартан* и *валсартан*, у которых не наблюдаются подобные нежелательные эффекты.

- **Ранолазин** – антиангинальный препарат с недостаточно понятным механизмом действия, вызывает нежелательные эффекты, которые диспропорциональны минимальной эффективности этого лекарства в снижении частоты приступов стенокардии. Эти нежелательные эффекты включают: желудочно-кишечные и нейropsychиатрические нарушения, сердцебиение, брадикардию, гипотензию, удлинение интервала QT и периферические отеки.

- **Триметазидин** – лекарство с неопределенными свойствами, используется при стенокардии, несмотря на свои незначительные симптоматические эффекты (проявляемые, преимущественно, при проведении стресс-тестов), при этом может вызывать паркинсонизм, галлюцинации и тромбоцитопению. Лучше выбрать более известные варианты лечения, включающие бета-адреноблокаторы и блокаторы кальциевых каналов *амлодипин* и *верапамил*.

- **Вернакалант** – инъекционное антиаритмическое лекарство, используемое при фибрилляции предсердий, не проявило способности снижать смертность от тромбоэмболических или сердечнососудистых осложнений. Его нежелательные эффекты включают различные аритмии. Для фармакологической кардиоверсии лучше использовать *амиодарон*.

ДЕРМАТОЛОГИЯ – АЛЛЕРГИЯ

- **Меквитазин** – антигистаминный препарат с седативным действием и антимускариновой активностью, одобренный для лечения аллергии, обладает лишь умеренной эффективностью, несет в себе более высокий, по сравнению с другими антигистаминными лекарствами, риск развития сердечных аритмий посредством удлинения интервала QT у пациентов, которые являются медленными CYP2D6 метаболиторами (а состояние CYP2D6 метаболизма редко определяется), или при одновременном использовании с другими лекарствами, которые ингибируют CYP2D6. Антигистаминные лекарства без выраженного седативного действия и антимускариновой активности, такие как *цетиризин* или *лоратадин*, являются лучшим выбором в этой ситуации.

- **Омализумаб** при хронической спонтанной крапивнице способен вызывать диспропорциональные нежелательные эффекты: инфекции, реакции гиперчувствительности и нарушения со стороны сердца.

- Инъекционный **прометазин** – антигистаминный препарат, использующийся для лечения тяжелой крапивницы, может вызывать тромбоз, некроз кожи и гангрену при проникновении лекарства из сосуда в ткани или случайном попадании в артерию. Инъекционный дексхлорфенирамин, у которого не наблюдаются подобные нежелательные эффекты, является лучшим выбором.

- **Такролимус** для местного применения – иммунодепрессант, использующийся для лечения атопической экземы, способен вызывать рак кожи и лимфому, тогда как его эффективность едва отличается от эффективности местных глюкокортикостероидов.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – СНИЖЕНИЕ ВЕСА

Сахарный диабет. Ряд гипогликемических лекарств имеет отрицательное соотношение вред-польза. Они снижают уровень глюкозы в крови, однако не имеют доказанной эффективности в предотвращении осложнений сахарного диабета (сердечно-сосудистые эпизоды, почечная недостаточность, неврологические нарушения и т. д.), обладая при этом многими нежелательными эффектами. Намного более рационально использовать методы лечения с доказанной эффективностью, а именно, *метформин*, производные сульфонилмочевины, такие как *глибенкламид*, или *инсулин* при недостаточной эффективности *метформина*, а в некоторых случаях установить более высокие целевые уровни гликолизированного гемоглобина (HbA1c).

- Глиптины (ингибиторы дипептидил пептидазы 4 – DPP-4) *алоглиптин*, *линаглиптин*, *саксаглиптин*, *ситаглиптин* и *вилдаглиптин*, используемые в виде монотерапии или в комбинации с *метформин*ом, имеют неблагоприятный профиль нежелательных эффектов, включающий серьезные реакции гиперчувствительности, такие как анафилаксия и синдром Стивенса-Джонсона, инфекции (инфекции мочевого тракта и верхних дыхательных путей), панкреатит, буллезный пемфигоид и обструкцию кишечника.

- *Канаглифлозин* и *дапаглифлозин* могут вызывать гипотензию, инфекции мочеполовых путей, почечную недостаточность, кетоацидоз, повышение гематокрита (фактор риска тромбозов) и, возможно, рак мочевого пузыря и груди.

- *Пиоглитазон* обладает вызывающим беспокойство профилем нежелательных эффектов, включая сердечную недостаточность, переломы костей и рак мочевого пузыря.

Снижение веса. По данным на начало 2017 года отсутствуют лекарства, способные безопасно снижать вес тела. Лучше сконцентрироваться на изменениях питания и физической активности, оказывая, при необходимости, психологическую поддержку пациенту.

- Комбинированный препарат для снижения веса *бупропион* + *налтрексон*, один компонент которого по химической структуре схож с амфетаминами (*бупропион*), другой является антагонистом опиоидных рецепторов (*налтрексон*). *Бупропион* способен вызывать нейропсихиатрические нежелательные эффекты, потенциально тяжелые аллергические реакции, зависимость и врожденные дефекты у детей, матери которых во время беременности принимали этот препарат.

- **Орлистат** проявляет лишь незначительный преходящий эффект снижения веса: пациенты теряют вес лишь на около 3. 5 кг больше по сравнению с плацебо в течение 12-24 месяцев, без доказанной эффективности при длительном применении. При этом часто наблюдаются нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, отмечаются также поражение печени, гипероксалурия и переломы костей у подростков. *Орлистат* нарушает всасывание в желудочно-кишечном тракте многих питательных веществ (жирорастворимых витаминов А, D, Е и К), что приводит к риску развития их дефицита, а также снижает эффективность ряда лекарств (тиреоидных гормонов, некоторых противоэпилептических лекарств).

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ

- **Домперидон** и **дроперидол** – нейролептики, которые могут вызывать желудочковые аритмии и внезапную смерть. Это неприемлемый риск, учитывая, какие симптомы лечат этими препаратами и низкую их эффективность при тошноте и рвоте, а в случае *домперидона* – при гастроэзофагеальном рефлюксе. Другие лекарства, такие как антациды и *омепразол* имеют намного лучшее соотношение вред-польза при лечении болезни гастроэзофагеального рефлюкса. В редких случаях, в которых показано применение противорвотных нейролептиков, лучше выбрать метоклопрамид, который, хотя и способен вызывать серьезные нежелательные реакции со стороны сердца, обладает доказанной эффективностью при тошноте и рвоте. Этот препарат следует использовать в наименьшей эффективной дозе, учитывая при этом лекарственные взаимодействия и осуществляя частый мониторинг пациента.

- **Пруклоприд** – лекарство, родственное по химической структуре нейролептикам, одобрено для применения хронического запора, но проявляет лишь незначительную эффективность у одного из шести пациентов. Профиль его нежелательных эффектов плохо задокументирован, особенно в отношении сердечно-сосудистых нарушений (сердцебиение, ишемические сердечно-сосудистые эпизоды, вероятное удлинение интервала QT), депрессии и суицидальных мыслей, а также тератогенности. Неразумно подвергать пациентов с простым запором таким рискам. При неэффективности диетических мер осторожное и последовательное использование слабительных – увеличивающих объем содержимого кишечника, осмотических, или очень редко других слабительных (размягчающие каловые массы, стимулирующие двигательную функцию кишечника или ректальные препараты), является безопаснее применения *прукалоприда*.

ГИНЕКОЛОГИЯ – ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

- **Тиболон** – синтетический стероидный гормон, используемый при гормонозаместительной терапии в постменопаузальном периоде, обладает андрогенными, эстрогенными и прогестогенными свойствами и риском развития сердечно-сосудистых нарушений, рака груди и яичников. При выборе гормонозаместительной терапии, несмотря на риски, наиболее обоснованным вариантом является комбинация эстроген-прогестоген, используемая в наименьшей возможной дозе и в течение наиболее короткого возможного периода времени.

ИНФЕКЦИОННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

- **Моксифлоксацин** не эффективнее других представителей группы фторхинолонов, но может вызывать токсический эпидермальный некролиз и фульминантный гепатит, а также связан с повышенным риском сердечных нарушений. Другие фторхинолоны, такие как **ципрофлоксацин** или **офлоксацин**, являются лучшей альтернативой.

- **Телитромицин** не имеет преимуществ перед другими лекарствами из группы макролидов, но несет повышенный риск удлинения интервала QT, гепатита, зрительных нарушений и обморока. Другие макролиды, такие как **спирамицин** или **азитромицин** являются лучшим выбором.

НЕВРОЛОГИЯ

Болезнь Альцгеймера. Лекарства, доступные по данным на начало 2017 года для лечения болезни Альцгеймера, обладает лишь минимальной и преходящей эффективностью. Их также трудно использовать из-за непропорциональных нежелательных эффектов и множества взаимодействий с другими лекарствами. Ни одно из доступных на настоящее время лекарств не проявило способности замедлять прогрессирование зависимости пациента от ухаживающего персонала, тогда как все эти препараты обладают риском развития угрожающих жизни нежелательных эффектов и серьезных лекарственных взаимодействий. Лучше сконцентрироваться на реорганизации повседневной жизни пациента, поддерживая активность пациента, предоставляя уход и помощь ухаживающему персоналу и членам семьи пациента.

- **Донепезил, галантамин** или **ривастигмин** – три ингибитора холинэстеразы, которые могут вызывать желудочно-кишечные нарушения (в том числе, тяжелую рвоту), нейропсихиатрические нарушения, нарушения со стороны сердца (включая брадикардию, коллапс и обмороки) и нарушения сердечной проводимости.

- **Мемантин** – антагонист глутаматных NMDA рецепторов, может вызывать нейропсихиатрические нарушения (такие как галлюцинации, помутнение сознания, головокружение и головная боль), что может привести к буйному поведению, а также судорогам и сердечной недостаточности.

Рассеянный склероз. Стандартным «модифицирующим заболеванием» лечением рассеянного склероза является интерферон-бета, несмотря на ограничения по его использованию и множество нежелательных эффектов. Соотношение вред-польза других «модифицирующих заболевание» лекарств не лучше, а иногда попросту неблагоприятное. Это касается, в частности, трех иммунодепрессантов, которые имеют диспропорциональные нежелательные эффекты, использования которых следует избегать.

- **Алемтузумаб** – антилимфоцитарное моноклональное антитело, не имеет доказанной эффективности и может вызывать множество серьезных, а иногда смертельных нежелательных эффектов, в частности: реакции, связанные с инфузией (в том числе, фибрилляцию предсердий и гипотензию), инфекции, частые аутоиммунные нарушения (в том числе, аутоиммунное заболевание щитовидной железы, иммунная тромбоцитопеническая пурпура, цитопения и заболевания почек).

- **Натализумаб** – другое моноклональное антитело, может приводить к развитию в ряде случаев фатальных оппортунистических инфекций, включающих прогрессирующую мультифокальную лейкоэнцефалопатию, а также потенциально серьезных реакций гиперчувствительности и поражению печени.

- **Терифлуномид** имеет серьезные и потенциально смертельные неблагоприятные эффекты, включающие поражение печени, лейкопению и инфекции. Препарат обладает также риском развития периферической нейропатии.

Мигрень и болезнь Паркинсона. Следует также избегать использования ряда лекарств, применяющихся при мигрени и болезни Паркинсона.

- **Флунаризин** и **оксеторон** – два нейролептика, использующихся для предотвращения приступов мигрени, имеют, в лучшем случае, только небольшую эффективность (*флунаризин* предотвращает, приблизительно, один приступ каждые два месяца), но способен вызывать экстрапирамидальные нарушения, нарушения со стороны сердца и увеличение массы тела. Лучше выбрать другое лекарство, а именно, *пропранолол*.

- **Толкапон** – противопаркинсонический препарат, ингибитор КОМТ, способен вызывать угрожающее жизни поражение печени. При неэффективности других вариантов лечения, лучшей альтернативой является *энтакапон*.

ОНКОЛОГИЯ – ГЕМАТОЛОГИЯ

Противораковые лекарства. Различные противораковые лекарства имеют очевидный неблагоприятный баланс вред-польза. Эти лекарства часто одобрены к применению при неэффективности других лекарств. Когда пациент подвергается воздействию высокотоксичных лекарств, польза от применения которых не доказана, лучше сконцентрироваться на выверенной симптоматической терапии и повышении качества жизни пациентов.

- **Мифамуртид**, одобренный для применения в качестве дополнительной терапии в комбинации с другими химиотерапевтическими лекарствами при остеосаркоме, не проявил способности увеличивать выживаемость, но может вызывать серьезные реакции гиперчувствительности, плевральный и перикардиальный выпот, неврологические нежелательные эффекты и снижение слуха. Лучше планировать химиотерапию без *мифамуртида*.

- **Нинтеданиб** – ингибитор тирозинкиназы, одобренный к применению в качестве дополнительной терапии в комбинации в *доксетакселем* при определенных формах немелкоклеточного рака легких, не проявил способности продлевать продолжительность жизни, но имеет множество серьезных нежелательных эффектов, связанных с его ингибиторными эффектами на ангиогенез, включающие: венозную тромбоземболию, кровотечения, артериальную гипертензию, перфорацию желудочно-кишечного тракта и нарушение заживления ран.

- **Олапариб** не показал удлинения продолжительности жизни при использовании в качестве поддерживающей терапии при распространенном раке яичников у женщин в период ремиссии. Препарат имеет серьезные нежелательные эффекты: гемопоэтические нарушения, миелодиспластический синдром, острая миелоидная лейкемия.

- Для **панобинистата** не установлена способность увеличивать продолжительность жизни при рефрактерной или рецидивирующей множественной миеломе, однако он вызывает множество, часто серьезных, нежелательных эффектов, которые поражают много жизненных функций, ускоряя наступление смерти у многих пациентов.

- **Трабектедин** не проявил эффективности в сравнительных испытаниях рака яичников или саркомы мягких тканей, но имеет очень часто

встречающиеся и тяжелые нежелательные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, крови, печени и мышц. Не разумно добавлять *трабектидин* к химиотерапии препаратами платины при лечении рака яичников. В тех случаях, когда химиотерапия неэффективна у пациентов с саркомой мягких тканей, лучше сконцентрироваться на соответствующей поддерживающей терапии.

- **Вандетаниб** не проявил способности продлевать жизнь пациентов с метастатическим или неоперабельным раком мозгового слоя щитовидной железы. Слишком много пациентов выбыли из плацебо-контролируемых клинических испытаний для того, чтобы определить влияние на увеличение продолжительности жизни. Серьезные нежелательные эффекты (диарея, пневмония, артериальная гипертензия) развились приблизительно у одной трети пациентов. Существует также риск интерстициальной болезни легких, сердечной аритмии *torsades de pointes* и внезапной смерти.

- **Винфлунин** обладает неопределенной эффективностью при распространенном и метастатическом раке мочевого пузыря. Данные клинического испытания предоставили слабые доказательства того, что *винфлунин* повышает среднюю продолжительность жизни, в лучшем случае, на два месяца по сравнению с симптоматическим лечением. При этом существует высокий риск развития гематологических нежелательных эффектов (включая апластическую анемию) и риск серьезных инфекций и сердечно-сосудистых нарушений (*torsades de pointes*, инфаркт миокарда, ишемической болезни сердца), приводящих иногда к смертельному исходу.

Рак или осложнения противораковой терапии.

Ряд лекарств одобрен для лечения осложнений рака (таких как перитонеальное осложнение – злокачественные асциты) или осложнений противораковой терапии.

- **Катумаксомаб** – препарат для лечения злокачественных асцитов, вызывает серьезные и потенциально смертельные нежелательные эффекты у более чем трех четвертей пациентов. Парацентез является лучшим вариантом лечения, который при необходимости может проводиться повторно для контроля симптомов.

- **Дефибротид** – антитромботическое лекарство, одобренное для лечения тяжелого печеночного венозно-окклюзивного заболевания, развивающегося после трансплантации гемопоэтических стволовых клеток, по данным неслепого клинического испытания не оказывал более выраженного воздействия на смертность или полное излечение заболевание

по сравнению с симптоматическим лечением. Однако препарат способен иногда вызывать смертельные кровотечения.

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

- Глазные капли **циклоспорина**, одобренные для применения при заболевании сухой глаз с тяжелым кератитом, часто вызывают боль в глазах и раздражение, имеют иммунодепрессивное действие и могут вызывать рак глаза и окологлазных тканей, при том, что отсутствует доказанная эффективность этого препарата по сравнению с глазными каплями, не содержащими *циклоспорин*. Например, лучше использовать искусственные слезы для симптоматического лечения.

- **Идебенон** не эффективнее плацебо по данным клинического испытания при наследственной нейропатии зрительных нервов Лебера, но существует риск нежелательных эффектов, включающих нарушения печени. По данным на начало 2017 года отсутствуют лекарства с благоприятным соотношением вред-польза для пациентов с этим редким заболеванием.

ПСИХИАТРИЯ – ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЗАВИСИМОСТЬ

Антидепрессанты. Некоторые лекарства, одобренные для лечения депрессии, несут в себе более высокий, по сравнению с другими антидепрессантами, риск развития серьезных нежелательных эффектов без наличия более высокой эффективности. В целом, антидепрессанты обладают лишь умеренной эффективностью, и часто требуется определенное время для того, чтобы они оказали эффект. Лучше выбрать один из более длительное время использующихся антидепрессантов с адекватно задокументированным профилем нежелательных эффектов.

- **Агомелатин** обладает доказанной эффективностью по сравнению с плацебо, но может вызывать гепатит и панкреатит, суицид и агрессию, а также серьезные кожные нарушения, включая синдром Стивенса-Джонсона.

- **Дулоксетин** – ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина, не только обладает нежелательными эффектами так называемых «селективных» ингибиторов обратного захвата серотонина, но также может вызвать сердечные нарушения (артериальную гипертензию, тахикардию, аритмии и т. п.), обусловленные адренэргической активностью этого лекарства. *Дулоксетин* может вызывать также гепатит и тяжелые кожные реакции гиперчувствительности, такие как синдром Стивенса-Джонсона.

- **Циталопрам** и **эсциталопрам** являются антидепрессантами из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, которые подвергают пациентов более частой опасности удлинения интервала QT и torsades de pointes, по сравнению с другими препаратами этой группы, а также худшим исходом при передозировке.

- **Милнаципран** и **венлафаксин** – два нециклических антидепрессанта, не входящие в группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов MAO, обладают и серотонинэргической и норадреналинэргической активностью. Этим препаратам свойственны не только нежелательные эффекты антидепрессантов группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, но и нарушения со стороны сердца (артериальная гипертензия, тахикардия, аритмии, удлинения интервала QT), обусловленные их норадренэргической активностью. Кроме того, при передозировке **венлафаксина** существует высокий риск остановки сердца.

- **Тианептин** – лекарство без доказанной эффективности, может вызывать гепатит, угрожающие жизни кожные нарушения (включая буллезную сыпь) и зависимость.

Другие психотропные лекарства. Ряд других психотропных лекарств обладает неприемлемыми нежелательными эффектами:

- **Далоксетин** – селективный ингибитор обратного захвата серотонина, используется для лечения преждевременной эякуляции с сексуальной неудовлетворенностью. Нежелательные эффекты этого препарата диспропорциональны его очень слабой эффективности и включают вспышки агрессии, серотониновый синдром и обморок. Психологический подход и воздействие на поведение являются лучшим выбором в этой ситуации.

- **Этифоксин** – лекарство с плохо изученной эффективностью при беспокойстве, способен вызывать гепатит и тяжелые реакции гиперчувствительности (включая DRESS синдром – лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз). Если оправдана необходимость назначения анксиолитика, лучше выбрать препарат из группы бензодиазепина наиболее коротким возможным курсом лечения.

Отказ от курения. Одно лекарство, одобренное для применения при отказе от курения, не эффективнее никотина, но имеет больше нежелательных эффектов. Если для отказа от курения необходимо назначение лекарства, лучшим выбором является никотин.

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ – ЛОР

• Деконгестанты для перорального и назального использования (*эфедрин, нафазолин, оксиметазолин, фенилэфрин, псевдоэфедрин и туаминогептан*) являются симпатомиметиками-вазоконстрикторами. Они могут вызывать серьезные и даже угрожающие жизни сердечно-сосудистые нарушения, включая гипертонический криз, инсульт и аритмии, а также ишемический колит. Эти нежелательные эффекты неприемлемы для лекарств, показанных для лечения легких, быстро самоизлечивающихся состояний, таких как простудные заболевания.

• *Амброксол* и *бромгексин* – муколитики без доказанной эффективности (превышает эффект плацебо), хотя они несут в себе риск анафилактических реакций и тяжелых, иногда смертельных кожных реакций, таких как мультиформная эритема, синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз. Эти нежелательные эффекты неприемлемы для лекарств, используемых для облегчения болей в горле или кашля.

• *Фолкодин* – опиоид, использующийся в качестве противокашлевого препарата, может вызывать сенсбилизацию к миорелаксантам, применяемым при проведении общей анестезии. Этот серьезный нежелательный эффект не отмечается у других опиоидов. Кашель легкое недомогание, которое не является основанием для подобных рисков. При необходимости лекарственной терапии кашля лучше выбрать *дексстрометорфан*, несмотря на существующие ограничения его использования.

• *Тиксокортол* (иногда в комбинации с *хлоргексидином*) – кортикостероид, одобренный для применения при болях в горле, способен вызывать аллергические реакции, такие как отек слизистых оболочек и кожи, глоссит и ангионевротический отек. В случае необходимости использования лекарства при болях в горле лучше выбрать *парацетамол* в соответствующей дозировке.

• *Омализумаб* – анти-IgE моноклональное антитело, одобренное для лечения тяжелой персистирующей бронхиальной астмы и хронической спонтанной крапивницы, и *меполизумаб*, одобренный для лечения тяжелой астмы, вызывают диспропорциональные нежелательные эффекты: инфекции, реакции гиперчувствительности и нарушения со стороны сердца (*омализумаб*). Терапия глюкокортикостероидами в наименьших эффективных дозах является лучшим выбором в этих ситуациях.

• *Маннитол* в виде порошка для ингаляций, одобренный для применения в качестве муколитика у пациентов с муковисцидозом, несмотря на отсутствие убедительных доказательств эффективности, способен вызывать бронхоспазм и кровохарканье. Лучше выбрать другой муколитик, такой как *дорназ альфа* при отсутствии лучшей альтернативы.

- **Нинтеданид** – ингибитор тирозин киназы, не проявил способности удлинять продолжительность жизни, предотвращать прогрессирование муковисцидоза или облегчать симптомы у пациентов с идиопатическим фиброзом легких, тогда препарат может вызывать печеночные нарушения и много других серьезных нежелательных эффектов, обусловленных ингибиторным действием препарата на ангиогенез, включая: венозную тромбоэмболию, кровотечения, артериальную гипертензию, перфорацию желудочно-кишечного тракта и нарушение заживления ран. Лучше сконцентрироваться на симптоматической терапии.

РЕВМАТОЛОГИЯ – ЛЕЧЕНИЕ БОЛИ

Определенные нестероидные противовоспалительные лекарства. Несмотря на то, что нестероидные противовоспалительные лекарства обладают схожим профилем нежелательных эффектов, некоторые препараты подвергают пациентов меньшим рискам. В тех случаях, когда доказана неэффективность парацетамола, использование ибупрофен и напроксена в наименьших эффективных дозах и, по возможности, наиболее коротким курсом лечения, являются наиболее безопасным вариантом лечения.

- **Ингибиторы ЦОГ-2 (коксибы)**, такие как *целекоксиб* и *парекоксиб* связаны с увеличением числа сердечно-сосудистых эпизодов (включая инфаркт миокарда и тромбоз) и кожными реакциями по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными лекарствами с аналогичной эффективностью.

- Пероральные **ацеклофенак** и **диклофенак** вызывают больше нежелательных эффектов со стороны сердечно-сосудистой системы (в том числе, инфаркт миокарда и сердечную недостаточность) и большее количество смертей, обусловленных нарушением сердечно-сосудистой системы, чем другие нестероидные противовоспалительные лекарства, обладающие той же эффективностью.

- **Кетопрофен** в виде геля чаще вызывает реакции фоточувствительности (экзему, буллезную сыпь) по сравнению с другими нестероидными противовоспалительными лекарства для местного применения, обладающими аналогичной эффективностью.

- **Пироксикам** при систематическом применении несет в себе повышенный риск развития желудочно-кишечных и кожных нарушений (включая токсический эпидермальный некролиз), не эффективнее других нестероидных противовоспалительных лекарств.

Остеопороз. Использование ряда лекарств, одобренных для лечения остеопороза, следует избегать, так как у них небольшая эффективность, но потенциально серьезные нежелательные эффекты. В тех случаях, когда доказано, что нелекарственные методы лечения плюс кальций и витамин D недостаточны, назначение алендроновой кислоты или, в качестве альтернативы, ралоксифена имеют лучшее соотношение по сравнению с другими лекарствами, несмотря на значительные ограничения использования обоих препаратов.

- **Денозумаб** 60 мг при остеопорозе проявляет очень небольшую эффективность в предотвращении остеопоротических переломов и неэффективен в предотвращении потери костной ткани при раке предстательной железы, однако несет в себе диспропорциональный риск нежелательных эффектов, включающих боль в спине, боль в мышцах и костях, серьезные инфекции (в том числе, эндокардит), обусловленные иммуносупрессорным действием этого моноклонального антитела. На настоящий момент отсутствует удовлетворительная лекарственная терапия, предотвращающая потерю костной ткани.

- **Стронция ранелат** обладает лишь незначительной эффективностью в предотвращении повторных переломов позвоночника. При этом его нежелательные эффекты включают нейropsychиатрические нарушения, сердечно-сосудистые нарушения (в том числе, венозную тромбоэмболию, легочную эмболию, инфаркт миокарда и смерть из-за сердечно-сосудистой патологии) и реакции гиперчувствительности, включая токсический эпидермальный некролиз и DRESS.

Остеоартрит. Использование лекарств, одобренных для применения благодаря их предположительному влиянию на патологический процесс, приводящий к развитию остеоартрита, следует избегать, так как они обладают выраженными нежелательными эффектами без доказанной эффективности, превышающей эффект плацебо. Не существует лекарств, эффективных против дегенерации суставов и имеющих благоприятное соотношение вред-польза.

- **Диациреин** вызывает желудочно-кишечные нарушения (включая желудочно-кишечные кровотечения и меланоз толстого кишечника), ангионевротический отек и гепатит.

- **Глюкозамин** вызывает аллергические реакции (ангионевротический отек, острый интерстициальный нефрит) и гепатит.

Прочие лекарства. Ряд других лекарств, используемых при определенных видах болей или в ревматологии, также следует избегать.

- **Капсаицин** – экстракт красного перца чили, одобренный в виде пластыря при нейропатических болях, едва эффективнее плацебо, но способен вызывать раздражение кожи, сильную боль и ожоги.

Капсаицин продолжает оставаться необоснованным выбором даже в тех случаях, когда обезболивающие лекарства системного действия или местного применения (например, *лидокаин*-содержащие пластыри) не проявляют адекватного действия.

- Мышечные релаксанты без доказанной эффективности, превышающей эффект плацебо: **метокарбамол** имеет много нежелательных эффектов, включая желудочно-кишечные и кожные нарушения (ангионевротический отек), тогда как **тиоколхикозид**, родственный по строению колхицину, препарат, вызывает диарею, боли в желудке, фотодерматоз и, возможно, судороги; он является также генотоксичным и тератогенным. Отсутствует оправдание того, чтобы подвергать пациента риску развития подобных нежелательных эффектов ради незначительной эффективности. Эффективный анальгетик, такой как **парацетамол**, является лучшим вариантом, при условии соблюдения адекватных доз.

- **Хинин** против мышечных спазмов может вызывать угрожающие жизни нежелательные эффекты, включая анафилактические реакции, гематологические нарушения (в том числе, тромбоцитопению, гемолитическую анемию, агранулоцитоз, панцитопению) и сердечные аритмии. Эти нежелательные эффекты диспропорциональны с учетом его низкой эффективности. На настоящий момент не существует лекарств с благоприятным соотношением вред-польза для лечения мышечных спазмов. Пользу могут принести регулярные упражнения на растягивание мышц.

- Использования колхимакса (**колхицин + порошок опиума + тиемониум**) следует избегать при лечении острого приступа подагры, так как порошок опиума и тиемониум могут замаскировать начало диареи, которая является ранним признаком потенциально опасной передозировки колхицина. Нестероидные противовоспалительные лекарства или только колхицин являются лучшими вариантами лечения острого приступа подагры.

- Комбинации **дексаметазон + салициламид + гидроксизил салицилат** и **преднизолон + дипропилен гликоль салицилат** в виде кожных аппликаций подвергают пациента нежелательным эффектам глюкокортикостероидов и реакциям гиперчувствительности к салицилатам. Другие лекарства, такие как пероральный **парацетамол** (в соответстви-

ющих дозах) и *ибупрофен* для местного применения обладают лучшим соотношением вред-польза у пациентов с болезненным растяжением связок или тендинопатий – в сочетании с нелекарственным лечением (покой, наложение льда).

СТАВЯ НА ПЕРВОЕ МЕСТО ИНТЕРЕСЫ ПАЦИЕНТА

Наш анализ показал, что соотношение вред-польза у перечисленных выше лекарств является неблагоприятным по всем их одобренным показаниям. Тем не менее некоторые из них находятся на фармацевтическом рынке в течение многих лет и часто используются. Кто может оправдать назначение пациенту лекарств, имеющих большее количество нежелательных эффектов по сравнению с другими представителями той же фармакологической группы или других лекарств с аналогичной эффективностью? И что является оправданием для назначения пациентам лекарств с тяжелыми нежелательными эффектами, но без доказанной эффективности (не превышающей эффективность плацебо)?

Специалистам здравоохранения необходимо, изъять эти лекарства из списка используемых ими лекарств, однако этого не достаточно: регуляторным органам и органам управления здравоохранением также следует принять конкретные меры по защите пациентов и по продвижению лекарств, имеющих приемлемое соотношение вред-польза.

Вышеперечисленные лекарства является в большей степени опасными, чем полезными. Отсутствует достоверная причина для сохранения разрешения на их продажу и присутствия на фармацевтическом рынке.

ЛЕКАРСТВА, КОТОРЫЕ НЕ ДОЛЖНЫ БЫТЬ ИСПОЛЬЗОВАНЫ: ТРЕБУЮТСЯ БОЛЕЕ БЫСТРЫЕ ДЕЙСТВИЯ ПО ЗАЩИТЕ ПАЦИЕНТОВ

Доступны различные меры. Регуляторные органы могут принять решение о изъятии с фармацевтического рынка или приостановления разрешения на маркетинг лекарства, изъятии из списка лекарств, подлежащих возмещению национальной медицинской страховкой, или снизить процент возмещения. Фармацевтические компании могут решить приостановить продажу лекарства.

Различные сочетания этих мер были введены за период между 2013 и 2016 годами для лекарств, некоторые из которых приведены ниже.

ПРИОСТАНОВЛЕНО ИЛИ ОТМЕНЕНО РАЗРЕШЕНИЕ НА ПРОДАЖУ ОКОЛО 10 ЛЕКАРСТВ И НЕКОТОРЫЕ ПОЛУМЕРЫ.

Пять готовых обзоров *Prescrire* за этот период времени идентифицировал около ста лекарств, использования которых следует избегать, однако только около 10 из них были изъяты с фармацевтического рынка приостановкой или отмена разрешения на продажу препаратов, содержащих эти лекарства.

В 2013 году было приостановлено разрешение на маркетинг ряда долгие годы находящихся на фармацевтическом рынке лекарств: препараты, содержащие *менпробамат*, и пять производных спорыньи.

Отменено разрешение на продажу *индорамина* в 2013 году после 28 лет нахождения препарата на рынке. *Флоктафенин* был изъят с рынка в 2013 году после 40 лет нахождения на рынке.

В 2014 году было отменено разрешение на продажу 20-миллиграммовый *домперидона* после проведения необходимых процедур в течение многих лет. На фармацевтическом рынке Франции продолжает находиться 10-миллиграммовый *домперидон* 10 мг, одобренный на продажу в 1980 году.

Небольшое количество изъятия с рынка фармацевтическими компаниями. Комбинация *теодреналин* + *кафедрин* была изъята с фармацевтического рынка в 2013 году. В 2014 году *хинин*-содержащие ректальные свечи, показанные для лечения мышечных спазмов, также были изъяты с рынка.

Хинин Витамин С Гранд не продается, начиная с 2014 года, но разрешение на продажу этого препарата, полученное в 1997 году во Франции еще действительно, и другие пероральные *хинин*-содержащие препараты для лечения мышечных спазмов, все еще доступны.

В 2016 году по заявлению самой фармацевтической компании было отменено разрешение на маркетинг *пеглотиказы*, которое действовало с 2013 года.

В 2015 году во Франции было отменено разрешение на маркетинг *декстрана железа* (одобрен в 2007 году) и нейролептика *асенапина* (одобрен в 2010 году). Их европейское разрешение на маркетинг продолжает оставаться действительным.

Исключение из списка: медленный процесс, иногда проблематичный, иногда частичный. Если разрешение на маркетинг лекарства продолжает действовать, временной мерой является уменьшение числа пациентов, подвергаемых их воздействию, исключая эти лекарства из

списка препаратов, подлежащих возмещению медицинской страховкой. Значительное число *триметазидин*-содержащих препаратов, включая генерики, на начало 2017 года все еще доступны на фармацевтическом рынке Франции, несмотря на то, что были исключены из этого списка в 2012 году. Следовательно, предполагается, что значительные количества препарата все еще продаются. *Стронция ранелат* продолжает быть доступным в начале 2017 года, несмотря на исключение из этого списка в 2015 году.

Некоторые решения об исключении из списка становятся объектом судебного разбирательства по иску фармацевтических компаний, как это было в случаях с гелем *кетопрофена*, *диацереином*, *глюкозамин*ом и *олмесартаном*. Министр здравоохранения Франции запросил пересмотра протокола лечения до принятия решения об изъятии из списка четырех лекарств, показанных при болезни Альцгеймера.

Иногда лекарство изымается из списка по определенным показаниям, когда как по другим показаниям все еще возмещается, но в меньшей степени. Например, *такролимус* для местного применения получил разрешение на продажу в 2002 году, затем в 2014 году возмещение было отменено для детей и снижено для взрослых.

Иногда возмещение снижается на 15% от цены препарата, что было сделано в 2016 году для *агомелатина*, одобренного к применению с 2009 года.

Мифамуртид и *вернакалант*, получившие европейское разрешение на продажу годы назад, но не продаются во Франции, возможно благодаря неблагоприятному мнению, опубликованному комитетом, ответственным за рекомендацию по возмещению новых лекарств национальной системой медицинской страховки.

Заключение:

Не ждать действий со стороны фармацевтических компаний и регуляторных органов.

Действия, предпринятые за период с 2013 по 2016 год регуляторными органами и фармацевтическими компаниями, по изъятию с рынка лекарств, которые приносят больше вреда, чем пользы, медленные и несогласованные, особенно, на европейском уровне.

В интересах пациента и работников здравоохранения взять инициативу в свои руки, избегая назначения этих лекарств уже сейчас.

Translated from Rev Prescrire February 2017; 37 (400):137-148
Prescrire International April 2017/Volume 26, N 181:108-1-108-10