

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

Խմբագրակազմ

Գլխ. խմբագիր՝

Գլխ. խմբագրի տեղակալ՝

Խմբագիր՝

Օգնական՝

Խմբագիր - դիզայներ՝

դոցենտ, բ.գ.թ. Ա. Արխաչյան

դոցենտ, բ.գ.թ. Գ. Ալիանյան

բ.գ.դ. Ն. Միրզոյան,

Ա. Ազարյան

Զ. Պետրոսյան

Խմբագրական խորհուրդ

Նախագահ՝

բ.գ.դ. Ն. Թովեջյան

Անդամներ՝

պրոֆ. Է. Ամրոյան, Լ. Ղազարյան

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

Регистрационный 03U066290 20.10.2004 г.

Редакция:

Гл. редактор:

доц., к.м.н. А. Айвазян

Заместитель гл. редактора:

доц., к.м.н. Г. Аслаян,

Редактор:

д.м.н. Н. Мирзоян,

Ассистент:

А. Азарян

Дизайн и верстка:

З. Петросян

Редакционный совет:

Председатель:

д.м.н. А. Топчян

Члены:

проф. Э. Амроян, Л. Казарян

Խմբագրության հասցեն՝

Երևան, Կոմիտաս պող. 49/4

Адрес редакции:

Ереван, пр. Комитаса, 49/4

Հեռ. 23 16 82, 23 08 96

тел. 23 16 82, 23 08 96

О Г Л А В Л Е Н И Е

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ	3
<i>ДОРИБАКС (ДОРИПЕНЕМ): Риск при использовании для лечения пневмонии у пациентов на ИВЛ</i>	3
<i>FDA одобрило низкие дозы НСПВЛ</i>	4
<i>FDA предупреждает о возможном вредном воздействии при превышении рекомендованной дозы безрецептурных препаратов фосфата натрия, используемых для лечения запора</i>	5
<i>ДИКЛОФЕНАК</i>	6
БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ	8
<i>СТРОНЦИЙ: Инфаркт миокарда</i>	8
<i>ТЕРБИНАФИН: Нарушения вкуса и обоняния</i>	8
<i>Шведские ученые обнаружили связь потребления витамина с в повышенной дозировке с двукратным увеличением риска появления камней в почках</i>	9
<i>Периферические нейропатии, обусловленные лекарствами</i>	10
ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ	18
<i>Испытания вакцины от туберкулеза окончились неудачей</i>	18
<i>Последствия инсульта могут быть обратимы при применении БОТОКСА</i>	19
<i>Поиск в интернете обнаружил только 2 качественных сайта по назначению антибиотиков детям</i>	20
<i>Нормы длительности родов предложили пересмотреть</i>	22
В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ	24
<i>Возможности энтерокинетической терапии нарушений моторики кишечника при запоре</i>	24

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

ДОРИБАКС (ДОРИПЕНЕМ): Риск при использовании для лечения пневмонии у пациентов на ИВЛ

6 марта 2014. Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) пришло к заключению, что **ДОРИБАКС(дорипенем) (DORIBAX-Doripenem)** – антибактериальное лекарство, использующееся для лечения пневмонии у пациентов, находящихся на искусственной вентиляции легких, повышает риск смертности и имеет низкий уровень клинического выздоровления по сравнению с **примаксином** (имипенем+циластатин). На основании анализа данных трехлетних клинических испытаний, которые были преждевременно прерваны в 2011 г. из-за проблем с безопасностью, FDA одобрило изменения инструкции **дорибакса**, включающие описание этих рисков. Пересмотренная инструкция содержит новые предостережения относительно этого незарегистрированного показания - **дорибакс не одобрен для лечения любого типа пневмоний.**

Предпосылкой проведения исследования послужили преждевременно прерванные клинические испытания у пациентов с бактериальной пневмонией, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких, получающих 7-дневную терапию *дорибаксом* или 10-дневную терапию *имипенем/циластатином*. Среди получивших лечение больных смертность по всем причинам в течение 28 дней была выше в группе *дорибакса* (23.0%; n=31/135) по сравнению с группой *имипенем/циластатин* (16.7%; n=22/132). Процент клинического излечения также был ниже в группе *дорибакса*.

РЕКОМЕНДАЦИИ: Специалисты здравоохранения должны оценивать соотношение пользы и потенциального риска при использовании *дорибакса* у больных с бактериальной пневмонией, ассоциированной с искусственной вентиляцией легких. *Дорибакс* все еще считается безопасным и эффективным при использовании по одобренным FDA показаниям – лечение осложненных внутрибрюшинных инфекций и осложненных инфекций мочевых путей, в том числе почек (пиелонефрит) у взрослых.

<http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm388328.htm>

FDA ОДОБИЛО НИЗКИЕ ДОЗЫ НСПВЛ

Полин Андерсен

25 февраля 2014 г. Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) одобрило для лечения слабой и умеренной острой боли у взрослых капсулы **индометацина** по 20 мг и 40 мг (**TIVORBEX**, Iroko Pharmaceuticals LLC).

В пресс-релизе фармкомпания отмечает, что эти дозы нестероидного противовоспалительного лекарства (НСВПЛ) на 20% ниже уже существующих на рынке 25-миллиграммовых и 50-миллиграммовых препаратов индометацина.

Одобрение новых доз препарата подтверждает стратегическое направление фармкомпания Iroko Pharmaceuticals LLC по разработке НСПВЛ, оказывающих обезболивающий эффект в меньших дозах.

Одобрение FDA было поддержано данными второй фазы 3 мультицентровых плацебо- контролируемых испытаний, продемонстрировавших значительное улучшение при острых постоперационных болях у пациентов, принимающих лекарство, по сравнению с пациентами, получающими плацебо.

Tivorbex – второе НСПВЛ, одобренное к применению в низкой дозе. В октябре 2013 г. FDA зарегистрировало капсулы диклофенака той же компании (*Zorvolex*) для лечения слабой и умеренной острой боли у взрослых.

Уменьшенный размер частиц

Оба препарата произведены по технологии SoluMatrix Fine Particle и содержат субмикронные частицы, которые в 20 раз меньше их первоначального размера. Уменьшение размера частицы приводит к увеличению площади поверхности и более быстрому растворению.

Обладая сильными противовоспалительными и обезболивающими свойствами, индометацин и другие НСПВЛ способны вызывать иногда серьезные побочные эффекты, в том числе сердечно-сосудистые тромботические эпизоды, инфаркт миокарда, инсульт, желудочно-кишечные язвы и кровотечения, а также поражение почек (например, острую почечную недостаточность).

Поэтому FDA и профессиональные медицинские организации, включая **Американскую Ассоциацию сердца** (American Heart Association), Американскую гастроэнтерологическую ассоциацию (American Gastroenterological Association) и Американский колледж ревматологии (American College of Rheumatology), рекомендуют использование НСПВЛ в минимальных эффективных дозах в виде наиболее короткого курса лечения – в зависимости от цели лечения индивидуального пациента.

<http://www.medscape.com/viewarticle/821067>

FDA ПРЕДУПРЕЖДАЕТ О ВОЗМОЖНОМ ВРЕДНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ПРИ ПРЕВЫШЕНИИ РЕКОМЕНДОВАННОЙ ДОЗЫ БЕЗРЕЦЕПТУРНЫХ ПРЕПАРАТОВ ФОСФАТА НАТРИЯ, ИСПОЛЬЗУЮЩИХСЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЗАПОРА

8 января 2014 г. Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) предупреждает о том, что использование более одной дозы в течение 24 часов безрецептурных препаратов фосфата натрия, применяемых для лечения запора, может привести к развитию редкого, но серьезного поражения почек и сердца, и даже к смерти.

К безрецептурным препаратам фосфата натрия относятся растоворы для перорального и ректального применения. Потребителям и специалистам здравоохранения следует всегда внимательно читать инструкции безрецептурных препаратов фосфата натрия и использовать их согласно рекомендациям, данным в инструкциях, не превышая указанных доз. Не следует давать пероральные препараты детям в возрасте 5 лет и младше без обсуждения с врачом.

FDA проинформировано о случаях развития тяжелой дегидратации и изменения уровня электролитов (кальций, натрий и фосфор) вследствие превышения рекомендованных доз. Это приводит к серьезным побочным эффектам со стороны внутренних органов, таких как почки и сердце, а в некоторых случаях - к смерти.

Большинство случаев тяжелых нарушений возникало после применения одной или более дневной дозы фосфата натрия, превышающей рекомендованную.

У некоторых лиц может быть более высокий риск развития побочных явлений при превышении рекомендованной дозы безрецептурных препаратов фосфата натрия, а именно у маленьких детей, лиц старше 55 лет, пациентов с дегидратацией, почечными заболеваниями, кишечной непроходимостью или воспалением кишечника, пациентов, использующих лекарства, которые могут нарушить функцию почек. Эти лекарства включают диуретики, ингибиторы АПФ, блокаторы ангиотензиновых рецепторов и НСПВЛ, такие как аспирин, ибупрофен и напроксен.

FDA ранее сообщало о риске поражения почек при использовании высоких доз пероральных препаратов фосфата натрия для очистки кишечника перед колоноскопией или другими процедурами.

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm380757.htm>

ДИКЛОФЕНАК

Новые меры по минимизации сердечно-сосудистых рисков

Европа. Координационная группа по взаимному признанию и децентрализованной процедуре по лекарствам для человека (Coordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - Human / CMDh/) большинством голосов утвердила новые рекомендации по безопасности диклофенак-содержащих препаратов системного действия, применяемых в виде капсул, таблеток, ректальных свечей или инъекций. Новые рекомендации призваны минимизировать риски воздействия этих препаратов на сердце и кровообращение.

Данное решение последовало за недавним обзором Комитета фармаконадзора по оценке риска (The Pharmacovigilance Risk Assessment Committee/PRAC), который выявил, что эффекты диклофенака системного действия на сердце и кровообращение схожи с подобными эффектами селективных ингибиторов COX-2. Это особенно касается высоких доз диклофенака и длительного лечения.

На основании этого PRAC рекомендовал, чтобы меры предосторожности при использовании селективных ингибиторов COX-2 для минимизации риска тромбообразования были введены и для препаратов диклофенака. CMDh согласился с заключением PRAC о том, что несмотря на то, что польза от применения диклофенака системного действия все еще перевешивает риск, эти риски схожи с рисками от применения ингибиторов COX-2. Поэтому Координационная группа утвердила введение тех же мер предосторожности.

Диклофенак широко используется в качестве анальгезирующего и противовоспалительного лекарства, особенно при болевом синдроме при артрите.

Специалисты здравоохранения должны знать, что:

- *Использование диклофенака противопоказано пациентам с подтвержденной застойной сердечной недостаточностью (NYHA II-IV), ишемической болезнью сердца, заболеваниями периферических сосудов и цереброваскулярными заболеваниями.*
- *Пациентам с выраженными факторами риска сердечно-сосудистых эпизодов (например, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, курение) следует назначать диклофенак после тщательной оценки риска и пользы.*
- *В связи с тем, что сердечно-сосудистые риски могут увеличиться с повышением дозы диклофенака и длительности лечения, следует*

использовать по возможности короткий курс лечения наиболее низкими эффективными суточными дозами. Потребность пациента в симптоматическом лечении следует периодически пересматривать.

- В свете вышеперечисленного, лечение всех пациентов, регулярно получающих диклофенак, должно быть проанализировано во время следующего намеченного визита к врачу.*

Источник: Пресс-релиз Европейского агентства по лекарствам, 28 июня 2013 (www.ema.europa.eu)
WHO Pharmaceuticals Newsletter No.5, 2013, 6

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

СТРОНЦИЙ: ИНФАРКТ МИОКАРДА

Согласно Европейскому агентству по лекарствам (ЕМА), результаты мета-анализа клинических испытаний **стронция ранелата** на 7500 женщинах в постменопаузе с остеопорозом показали статистически значимое повышение риска развития инфаркта миокарда в группах, получающих стронция ранелат: 1.7% против 1.1% в группе плацебо.

О повышенной частоте сердечно-сосудистой смертности уже сообщалось в 2004 г. в ходе научной дискуссии, инициированной заключительным отчетом ЕМА по стронций ранелату.

Стронций ранелат подвергает пациентов риску развития и других побочных эффектов, включая венозный тромбоз и эмболию, синдром полиорганной гиперчувствительности, серьезные кожные нарушения, в том числе токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайела).

Эффективность стронция ранелата в понижении риска симптоматических переломов не доказана. Следовательно, подвергать пациентов риску вышеперечисленных серьезных побочных эффектов не допустимо. О нежелательном соотношении риск-польза этого препарата известно уже несколько лет. Сколько еще жертв появится до изъятия стронция ранелата с фармацевтического рынка?

*Translated from Rev Prescrire July 2013; 33 (357):512
Prescrire International October 2013/Volume 22, N 142:244*

ТЕРБИНАФИН: Нарушения вкуса и обоняния

В начале 2013 г. Нидерландский Центр фармаконадзора Лареб опубликовал сообщение о 15 случаях нарушений вкуса, приписываемых использованию **тербинафина**, которые находятся в базе данных этого центра. У восьми пациентов наблюдались также нарушения обоняния. Эти нарушения развивались от одного дня до нескольких недель и даже месяцев после начала использования тербинафина. В некоторых случаях эти явления не исчезали после отмены препарата.

Нарушения вкуса – известный побочный эффект *тербинафина*. Его развитие отмечается у 0.6%-2% пациентов, использующих этот препарат. Согласно данным американской краткой характеристике *тербинафина*, эти нарушения вкуса и обоняния иногда длительные или даже непреходящие. Механизм развития этих побочных эффектов не ясен.

У пациентов с поверхностной грибковой инфекцией эффективно обычно местное лечение. Пероральный *тербинафин* известен своим

риском развития ряда побочных эффектов, иногда достаточно серьезных, таких как кожные реакции, гепатотоксичность или гематологические нарушения, а также такими состояниями, как потеря вкуса или обоняния.

В случаях, когда *тербинафин*, тем не менее, назначается, необходимо должным образом информировать пациентов о потенциальных рисках и рекомендовать при необходимости прекратить использование препарата.

*Translated from Rev Prescrire July 2013: 33 (357):512
Prescrire International October 2013/Volume 22, N 142:244*

ШВЕДСКИЕ УЧЕНЫЕ ОБНАРУЖИЛИ СВЯЗ ПОТРЕБЛЕНИЯ ВИТАМИНА С В ПОВЫШЕННОЙ ДОЗИРОВКЕ С ДВУКРАТНЫМ УВЕЛИЧЕНИЕМ РИСКА ПОЯВЛЕНИЯ КАМНЕЙ В ПОЧКАХ

Шведские ученые обнаружили связь потребления витамина С в повышенной дозировке с двукратным увеличением риска появления камней в почках, сообщает Medical Xpress. Результаты работы исследователей из Каролинского института (Karolinska Institutet) опубликованы в JAMA Internal Medicine.

В качестве основы для своей работы ученые взяли данные масштабного когортного исследования Cohort of Swedish Men study, в котором приняли участие 23 355 мужчин, ранее не страдавших от камней в почках (нефролитиаза). Наблюдение за добровольцами продолжалось в течение 11 лет.

Проанализировав данные, ученые обнаружили 436 случаев образования камней в почках среди участников исследования. Оказалось, что мужчины, потреблявшие витамин С в качестве пищевой добавки (при обычной для Швеции дозировке 1000 миллиграммов в одной таблетке) имели риск возникновения нефролитиаза в два раза выше, чем те, кто не принимал никаких пищевых добавок. Самым высоким этот риск оказался у мужчин, потреблявших более семи таблеток витамина С в неделю.

При этом, отмечают ученые, потребление мультивитаминов такой опасности не представляет, поскольку в них содержится гораздо меньше витамина С. Так, рекомендованная суточная норма потребления аскорбиновой кислоты в Швеции составляет 45 мг, в США - от 40 до 90 мг. Потребление 2000 мг витамина С в день считается вредным для организма.

Авторы работы подчеркивают, что результаты данного исследования

относятся только к мужчинам и их не следует распространять на женщин, так как количество случаев образования камней в почках у них гораздо меньше.

Ранее группа американских ученых установила, что риск возникновения камней в почках повышается у пациентов, страдающих от ожирения, диабета и подагры.

Источник: Medportal.ru

ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ НЕЙРОПАТИИ, ОБУСЛОВЛЕННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ

Локализация, тяжесть, этиология и механизмы развития периферических нейропатий очень разнообразны. Могут поражаться чувствительные, моторные и/или вегетативные нервы. Согласно определению периферические нейропатии не затрагивают центральную нервную систему, в том числе головной и спинной мозг. Обонятельные и глазные черепные нервы не рассматриваются в качестве периферических нервов, так как они не берут начало в стволе головного мозга.

Частота развития периферических нейропатий находится в пределах от 2% до 17%, и вызываются они такими заболеваниями, как сахарный диабет и длительное злоупотребление алкоголем.

ПРИЗНАКИ И СИМПТОМЫ ЗАВИСЯТ ОТ ПРИРОДЫ И ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОРАЖЕННЫХ НЕРВОВ

Клинические проявления периферических нейропатий зависят от пораженных нервов. Степень их прогрессирования различается в зависимости от этиологии.

Множество возможных причин

Периферические нейропатии вызывают различные заболевания, в том числе:

- *бактериальные инфекции (проказа, болезнь Лайма), вирусные инфекции (ВИЧ/СПИД, герпес);*
- *иммунологические или воспалительные заболевания (гаммапатии - первичные нарушения синтеза иммуноглобулинов, амилоидоз);*
- *сосудистые заболевания (криоглобулинемия);*
- *метаболические нарушения (сахарный диабет, почечная недостаточность, гипотиреоз, порфирия, дефицит витамина B₁₂ или меди);*
- *паранеопластические синдромы (лимфома, миелома);*

- *врожденные нарушения.*

Периферические нейропатии вызываются также сдавлением или травмой периферических нервов.

Способствуют развитию периферических нейропатий также различные токсины, включая алкоголь, мышьяк, свинец, таллий, пестициды, гербициды и др.

Лекарства также обладают способностью вызывать периферические нейропатии.

ВОВЛЕЧЕНЫ РАЗЛИЧНЫЕ ЛЕКАРСТВА

Обусловленные лекарствами нейропатии обычно зависят от дозы и длительности лечения.

Лекарства, вызывающие периферические сенсорные или моторные нейропатии, могут иногда поражать также вегетативную нервную систему.

Симптомы часто медленно проходят после отмены лекарства, но они могут быть также необратимыми или даже ухудшаться после отмены препарата.

Механизмы, лежащие в основе развития периферических нейропатий, часто не ясны. Некоторые лекарства обладают прямым токсическим действием на нейроны, например, *линезолид* нарушает митохондриальную функцию, тогда как *алкалоиды винки* разрушают микротрубулы. Другие лекарства оказывают не прямое токсическое воздействие: например, *ипилимумаб* запускает иммунный ответ, приводящий к воспалительным нейропатиям.

Ведение пациентов.

Риск периферической нейропатии, обусловленной лекарствами, должен учитываться, особенно у пациентов, имеющих другие факторы риска, такие как сахарный диабет и хроническое злоупотребление алкоголем.

Предпочтительно избегать комбинирования нескольких лекарств, способных вызывать периферическую нейропатию. Пациенты должны быть информированы об этом риске, чтобы иметь возможность своевременно распознавать симптомы и обратиться к врачу, а также избегать опасного взаимодействия с другими веществами, в частности, с алкоголем.

У пациентов с симптомами нейропатии следует исключить использование подробных лекарств.

При подозрении на лекарственную нейропатию ведение больного зависит от типа лекарства и тяжести нарушений, и может варьировать от простого мониторинга до снижения дозы или отмены лекарства. В

случаях, когда продолжение терапии признается необходимым, одним из вариантов является замена лекарства другим препаратом, обладающим сходным балансом вред-польза, но не обладающим (или обладающим в меньшей степени) этим побочным эффектом.

Профилактическое лечение может оказаться полезным в некоторых редких случаях, особенно если лекарство может вызвать периферическую нейропатию из-за способности вызывать дефицит витаминов, например, использование пищевых добавок пиридоксина (витамина В₆) для предотвращения периферической нейропатии, вызываемой изо니아зидом.

Особенно противоопухолевые лекарства

Множество противоопухолевых лекарств способны вызывать периферическую нейропатию, часто в виде болезненной сенсорной или сенсомоторной нейропатий с вовлечением или без вовлечения вегетативной нервной системы.

Талидомид и леналидомид: часто необратимое повреждение. *Талидомид* вызывает преимущественно сенсорные нейропатии, которые часто необратимы. Они начинаются с болезненных сенсорных нарушений в области кистей рук и стоп, а также ног. Моторные проявления редки и возникают позднее. В исследовании, наблюдающем за такими пациентами, было показано, что эти нейропатии полностью исчезали у 25% пациентов в течение 4-6 лет после прекращения лечения талидомидом, у 25% наблюдалось частичное улучшение, а у 50% не отмечалось какого-либо восстановления.

Точная частота возникновения нейропатии при использовании талидомида неизвестна: в различных исследованиях она варьирует, превышая в некоторых из них 70%. Имеет значение доза и длительность терапии.

Анализ 3 клинических испытаний показал большую частоту развития нарушений слуха у пациентов, леченных талидомидом, по сравнению с контрольной группой (12%-2.6% против 5%-0.8%).

Реже периферическая нейропатия наблюдается при использовании *леналидомида* – структурного аналога талидомида.

Бортезомиб: кумулятивная токсичность. *Бортезомиб* вызывает периферические нейропатии у около 40% пациентов; обычно развиваются сенсорные нейропатии, обратимые после отмены препарата. Частота их развития увеличивается с кумуляцией доз, достигая пика после пятого курса бортезомиба. Симптомы исчезают в течение нескольких месяцев после отмены бортезомиба, однако риск необратимых нарушений выше у пациентов с уже имеющейся нейропатией.

Соли платины. *Цисплатин* вызывает обратимые дозозависимые сенсорные нейропатии. Для исчезновения симптомов иногда требуется более года. Сообщается также о поражениях вегетативной нервной системы, приводящих к выраженной постуральной гипотензии.

Неврологическая токсичность *оксалиплатина* проявляется у около 90% пациентов. Она имеет кумулятивный характер, и может потребоваться понижение дозы. Через несколько часов после инфузии препарата у пациентов развиваются нарушения чувствительности в конечностях, которые усиливаются на холоде. Эти нарушения исчезают через несколько часов или дней. У некоторых пациентов развиваются симптомы ларингофарингеального спазма, с затруднением глотания и дыхания. Эти симптомы иногда сопровождаются судорогами и могут привести к потере сенсомоторной координации. Подобные нейропатии обычно обратимы в течение 4-6 месяцев.

При использовании *карбоплатина* периферическая нейропатия наблюдается реже, чем при применении цисплатина.

Таксаны: ограничивающая дозы токсичность. Периферические нейропатии, обычно сенсорные по своей природе, могут требовать снижения дозы *паклитаксела* или его отмены. Эти нейропатии чаще развиваются и протекают тяжелее при еженедельном назначении паклитаксела и 3-часовых инфузиях, чем при 24-часовых инфузиях. Вовлечение вегетативной нервной системы может проявляться в виде постуральной гипотензии, сердечных аритмий и кишечной непроходимости.

Эти нейропатии обычно обратимы в течение нескольких месяцев после отмены паклитаксела.

Предполагается наличие связи между ранним началом острого болевого синдрома в течение терапии паклитакселом (боль обычно локализована в области нижних конечностей и нижней части спины) и последующим развитием периферической сенсорной нейропатии.

Алкалоиды барвинка: различные нарушения. Алкалоиды барвинка, как например *винкристин*, вызывают дозозависимые нейропатии. Сообщается также о развитии нарушений походки, птоза, охриплости голоса, головокружения, нистагма, частичной или полной глухоты, запоров, а также тяжелой непроходимости кишечника, атонии мочевого пузыря, задержки мочи и постуральной гипотензии. Эти нарушения обычно обратимы после отмены препарата.

Винбластин реже вызывает нейропатии, чем винкристин.

Другие лекарства: особенно противoinфекционные

Многие антиинфекционные лекарства способны вызывать периферические нейропатии.

Антибиотики.

Нитрофурантоин может вызывать тяжелую, иногда необратимую периферическую нейропатию, особенно при длительной терапии. Нитрофурантоин поражает также иннервацию кишечника, приводя к запорам. В 18 сообщениях из Австралии нарушения развиваются после 2-3 месяцев лечения.

Среди противотуберкулезных лекарств **изониазид** может вызывать или усугублять дефицит пиридоксина (витамин В6), приводя таким образом к развитию периферической нейропатии. Добавки витамина В₆ используются для предотвращения этих нейропатий, особенно у пациентов, у которых уже может существовать дефицит пиридоксина, а именно, у беременных и пациентов, страдающих печеночной недостаточностью, сахарным диабетом и при нарушениях питания. **Этионамид** и **этамбутол** также могут вызывать периферическую нейропатию.

Использование **дапсона** несет в себе риск моторных и сенсомоторных нейропатий. В основном эти нарушения полностью или частично обратимы в течение, в среднем, одного года после отмены препарата.

Линезолид может вызвать периферическую нейропатию, особенно при длительном лечении, которая обратима после отмены препарата.

Сообщается о развитии периферических нейропатий при кожных аппликациях **сульфадиазина серебра**, особенно на большие участки кожи.

Отмечаются также случаи при использовании фторхинолонов (**ципрофлоксацин**), аминогликозидов (**гентамицин**), **сульфаметоксазола** и **ванкомицина**.

Антипаразитарные лекарства.

Метронидазол может вызывать периферическую нейропатию, особенно при длительном использовании или при применении высоких доз. Отмена метронидазола или снижение дозы обычно приводит к полному или частичному восстановлению.

Сенсорные нарушения, особенно в окологубной области, отмечались при использовании **пентамидина**.

Мефлохин также способен вызвать сенсомоторную нейропатию.

Длительная комбинированная терапия **тиликвинолом** и **тилброквинолом** может привести к развитию неврологических побочных эффектов, в том числе - периферической нейропатии.

Противогрибковые лекарства.

Итраконазол и *гризеофульвин* могут вызывать периферическую нейропатию. Отмечаются также случаи при использовании *флуцитозина* и *амфотерицина В*.

Тербинафин изредка вызывает сенсорные нарушения.

Противовирусные препараты.

Во время клинических испытаний *диданозин* (нуклеозидный ингибитор обратной ВИЧ транскриптазы) вызывал частые и тяжелые нейропатии у около 9% пациентов. Этот риск увеличивался при одновременном использовании *тенофовира*, который повышает биодоступность диданозина. *Ставудин* вызывает дозозависимые нейропатии, которые обычно умеренно выражены; в период клинических испытаний у около 20% пациентов отмечалось развитие этих побочных эффектов.

Во время клинических испытаний *этравирин* – ненуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, у около 2% пациентов наблюдалось развитие умеренных и тяжелых периферических нейропатий.

У около 4% пациентов развитие периферических нейропатий обусловлено использованием препарата из группы ингибиторов ВИЧ протеазы – *саквинавира*. *Ритонавир* у около одной четверти пациентов вызывает буккальные или периферические сенсорные нарушения, которые обычно проходят, несмотря на продолжающуюся терапию. Развитие этого побочного эффекта могут провоцировать также другие ингибиторы протеаз.

Наблюдалось развитие периферических нейропатий также при применении *интерферона альфа* (как пегилированного, так и неpegилированного), *рибавирина* и *телбивудина*.

Сердечно-сосудистые лекарства: статины, амиодарон и другие.

Статины изредка вызывают сенсорные или сенсомоторные нейропатии, приводящие к потере трудоспособности (около 1 случая на 10 000 пациенто-дней).

Обратимые после отмены препарата периферические нейропатии наблюдались также при использовании *фибратов*, в том числе *гемфиброзила*.

Из противоаритмических препаратов *флекаинид* вызывает периферические нейропатии, обычно обратимые после снижения дозы препарата или его отмены. *Амиодарон*, особенно при длительном лечении, также способен вызывать периферическую нейропатию. Отмечается развитие периферических нейропатий также при применении *дизопирамида* (иногда через годы после начала лечения), симптомы которых сохраняются

в течение нескольких месяцев после отмены препарата.

Сообщалось о развитии периферических нейропатий у пациентов, принимающих *каптоприл* – ингибитор АПФ.

Гидралазин, артериальный вазодилататор, обладает способностью истощать запасы витамина В₁₂, вызывая таким образом периферическую нейропатию.

Ревматология: остерегаться лефлуномида.

Длительная терапия *колхицином* при подагре несет в себе риск развития периферической нейропатии, что требует осторожности, особенно у пожилых и пациентов с почечной недостаточностью. Эти неврологические нарушения медленно исчезают после отмены препарата. Аллопуринол редко приводит к развитию подобных нарушений.

Нейропатии наблюдались также у пациентов, получавших *месалазин* и подобные ему препараты, а также *бисфосфонатами* и НСПВЛ.

Нейропсихотропные лекарства: фенитоин и amitриптилин.

Фенитоин может вызывать периферические сенсорные нейропатии при использовании в очень высоких дозах или в комбинации с другими противоэпилептическими лекарствами.

Из антидепрессантов известен своей способностью вызывать периферическую нейропатию *амитриптилин*. *Фенелзин*, ингибитор моноаминоксидазы, может вызвать периферические нейропатии, что представляется связанным с дефицитом пиридоксина (витамина В₆).

Вакцины: трудно определить причинную связь.

Редкие случаи синдрома Гиллайна-Барре отмечались после инъекций различных вакцин, но трудно доказать причинную связь. Повышенный риск (1 случай на 100 000 доз) отмечался для некоторых противогриппозных вакцин. Особенно строгое наблюдение требуется, когда вакцины содержат живые вирусы.

Недавние данные показали, что случаи, выявляемые среди лиц, вакцинированных против вируса папилломы человека, встречаются не чаще, чем среди населения в целом.

Другие лекарства.

Дефероксамин – хелатор железа, может вызывать тяжелую периферическую нейропатию, преимущественно, сенсорную.

Метформин способен вызывать у диабетиков дефицит витамина В₁₂, что приводит к развитию периферической нейропатии. Поэтому при длительном использовании метформина необходимо периодически определять количество витамина В₁₂ в организме пациентов, имеющих другие факторы риска развития дефицита витамина В₁₂ или клинические признаки, позволяющие заподозрить наличие дефицита этого витамина.

Во время клинических испытаний *миглустата* – лекарства, используемого для лечения I типа болезни Гоше, наблюдалось развитие сенсорных нарушений у 20-35% пациентов.

Как дефицит, так и передозировка пиридоксина, могут приводить к развитию периферической нейропатии.

Способностью вызывать периферическую нейропатию обладает также *селен*, использующийся для профилактики различных заболеваний, несмотря на отсутствие доказанной эффективности.

Среди иммуносупрессоров периферическую нейропатию часто вызывает *такролимус*, а иногда также *циклоспорин*.

Дисульфирам – лекарство, используемое для поддержания алкогольной абстиненции, индуцирует развитие периферических нейропатий, которые могут возникнуть в период от нескольких дней до нескольких месяцев лечения. Для разрешения этих нарушений иногда может потребоваться до 2 лет.

Алмитрин – лекарство, используемое при хронических обструктивных заболеваниях легких, несмотря на отсутствие доказанной эффективности, может вызывать тяжелые истощающие периферические нейропатии, чаще всего сенсорной природы.

Боль, онемение и потеря чувствительности в конечностях характерны для передозировки *цинка*, связанной с зубными адгезивными пенами. Эти продукты были изъяты с рынка Франции в 2010 г. Цинк приводит к истощению запасов меди и, как результат, к дефициту меди, ответственному за развитие неврологических нарушений.

При повторных нанесениях *подофилотоксина* на кожные бородавки наблюдалось развитие сенсомоторных и вегетативных периферических нейропатий, которые могут сохраняться в течение нескольких месяцев. Системная токсичность увеличивается при нанесении препарата на большие поверхности в течение длительного времени или при нанесении на поврежденную кожу.

Суццимер – хелатор свинца и ртути - также обладает способностью вызывать сенсомоторные нейропатии.

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

Prescrire International September 2013/Volume 22, N 141:208-212

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ИСПЫТАНИЯ ВАКЦИНЫ ОТ ТУБЕРКУЛЕЗА ОКОНЧИЛИСЬ НЕУДАЧЕЙ

Клинические испытания новой вакцины против туберкулеза завершились неудачей, ознаменовав крупное поражение в борьбе с этим инфекционным заболеванием, ежегодно уносящим более миллиона жизней.

Это были первые крупные испытания вакцины на детях с момента создания прививки, известной как бацилла Кальмета-Герена. Эта противотуберкулезная вакцина была создана в 1921 году из штамма ослабленной живой коровьей туберкулезной палочки и во врачебном обиходе именуется БЦЖ.

Бацилла Кальмета-Герена лишь частично прививает от бактерии, которая вызывает туберкулез. Именно поэтому международные группы ученых продолжают работать над разработкой новых вакцин. Результаты своих последних испытаний ученые опубликовали в медицинском журнале *Lancet*.

Последняя разработка, получившая название MVA85A, не смогла защитить от заражения детей, которые уже были вакцинированы БЦЖ. В испытаниях, проведенных в Южной Африке, участвовали около 2.8 тысяч здоровых младенцев в возрасте от четырех до шести месяцев. Половина из них получила MVA85A, а остальные - плацебо. Затем врачи наблюдали за состоянием здоровья детей на протяжении почти двух лет.

В результате туберкулез был диагностирован у 32 вакцинированных детей и у 39 получивших плацебо. Эта разница слишком мала для того, чтобы признать средство эффективным.

Вакцину MVA85A, призванную усилить иммунную реакцию пациентов после прививки БЦЖ, на протяжении десятилетия испытывали на людях, и она доказала свою безопасность и высокий уровень иммунной реакции среди взрослых. Профессор Оксфордского университета Хэлен Макшэйн, занимавшаяся разработкой вакцины, заявила, что средство «вызывает незначительную иммунную реакцию на бактерию, вызывающую туберкулез у детей, но эти показатели значительно ниже, чем ранее продемонстрированные при испытаниях на взрослых, и недостаточны для защиты от заболевания».

Это первые испытания эффективности новой противотуберкулезной вакцины после бациллы Кальмета-Герена, что само по себе является важным шагом, и теперь ученые, могут извлечь массу уроков из этого

исследования и полученных данных.

В редакционной колонке, сопровождающей статью в Lancet, Кристофер Дай из Всемирной организации здравоохранения и Пол Файн из Лондонского института гигиены и тропической медицины сетуют на разочаровывающие результаты, однако не считают их окончательным приговором для MVA85A или других противотуберкулезных вакцин, находящихся в разработке.

Разработка и испытания MVA85A были профинансированы американской организацией AERAS, занимающейся развитием эффективных способов лечения туберкулеза, и британским фондом Wellcome Trust через венчурный фонд Oxford-Emergent Tuberculosis Consortium, созданный Оксфордским университетом и Emergent BioSolutions. MVA85A была самой современной из шести вакцин-кандидатов, в разработке которых помогала AERAS.

По данным ВОЗ, ежегодно туберкулез диагностируют у 8.7 миллионов человек во всем мире, и около 1.4 миллиона случаев заболевания заканчиваются летальным исходом. Туберкулез также является самой распространенной причиной смерти среди ВИЧ-инфицированных в ЮАР.

По данным Ричарда Уайта, эпидемиолога Лондонского института гигиены и тропической медицины, в настоящее время на людях испытывают около 12 новых противотуберкулезных вакцин, первой из которых была MVA85A. Еще почти 50 вакцин-кандидатов в настоящее время проходят испытания в лабораторных условиях

Источник: Bbc.co.uk

ПОСЛЕДСТВИЯ ИНСУЛЬТА МОГУТ БЫТЬ ОБРАТИМЫ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ БОТОКСА

Группа ученых из Центра исследований неврологических заболеваний Австралии разработала новую методику борьбы с функциональными и поведенческими последствиями инсульта с помощью ботулинотоксина, который в настоящее время широко используется в косметологической практике как средство расслабления мышц лица и разглаживания морщин.

При этом ботокс также используется как терапевтическое средство при некоторых мышечных и неврологических нарушениях, благодаря способности снимать напряжение с мышц и улучшать нейронную связь между ними и центральной нервной системой человека.

В рамках новой методики медики ботокс вводят в мышцы руки,

функциональные способности которой были повреждены в результате инсульта. По истечении недели после проведения терапии ученые отмечали не только существенное восстановление контроля над мышцами, которое могло варьироваться в пределах 60%-85%, но и значительное улучшение когнитивных способностей, которые также были нарушены в результате мозгового кровоизлияния.

«Обнаруженный нами эффект заключается в том, что ботулинотоксин, введенный в мышцы, по периферическим нервам попадает в мозг. Происходит это в минимальных количествах, однако этого хватает для достижения эффекта расслабления. Это способствует некоторому восстановлению поврежденных тканей мозга, причем, проходя по нервным окончаниям, ботулинотоксин улучшает также нейронную связь между мозгом и мышцами. Эффект является устойчивым, и после прохождения терапии, новые сеансы для его сохранения пациенту требоваться не будут» – отмечает Уильям Нуин (William Huynh), один из ведущих авторов исследования.

Степень эффективности методики, по заверению специалистов, может варьироваться в довольно широких пределах, в зависимости от того, через сколько времени после самого инсульта она будет проведена. Теоретически, при ее применении в течение первых восьми часов возможно полное восстановление пациентов. Между тем, пациенты, подвергнувшиеся терапии, и в дальнейшем демонстрировали лучшую динамику восстановления в сравнении с теми, кто не получал такого рода исследования.

К тому же ученые предполагают, что ботулинотоксин, введенный в мышцы рук и ног, способен улучшать когнитивные способности человека, который никогда не сталкивался с инсультом. Это важно не столько в плане того, чтобы сделать человека умнее, а в плане борьбы с дегенеративными заболеваниями головного мозга.

Источник: Medlinks.ru

ПОИСК В ИНТЕРНЕТЕ ОБНАРУЖИЛ ТОЛЬКО 2 КАЧЕСТВЕННЫХ САЙТА ПО НАЗНАЧЕНИЮ АНТИБИОТИКОВ ДЕТЯМ

Информационное агентство Рейтер

1 января 2014 г. Нью-Йорк (Информационное агентство Рейтер). Результаты недавнего исследования показали, что в интернете трудно найти высококачественную информацию для врачей по прописыванию антибиотиков детям. Исследователи, задав поиск в системе Google, ис-

пользуя ключевые слова «антибиотики, образование, дети», получили около 10 миллионов ссылок, из которых они идентифицировали только 10 сайтов, предоставляющих информацию по назначению антибиотиков детям и предназначенных работникам здравоохранения. И только два из этих сайтов – сайт Международного Союза за разумное применение антибиотиков (Alliance for the Prudent Use of Antibiotics [APUA]), и сайт Центров по контролю и профилактике заболеваний (Centers for Disease Control and Prevention [CDC]), получили возможную наивысшую оценку по критериям качества.

«Нерациональное использование антибиотиков и антибактериальная резистентность являются глобальными проблемами. В настоящее время ограниченное обучение базисной фармакологии противомикробных препаратов, их механизма и спектра действия, недостаточное освещение проблемы резистентности в рамках учебных программ многих медицинских школ приводят к тому, что лечащие врачи плохо информированы. Интернет имеет возможность предоставлять доступную новейшую информацию врачам по назначению антибиотикам детям» - пишут доктор Франсуа Дубос из больницы Роджер Саленгро (Лилль, Франция) и его коллеги в он-лайн журнале общества детских инфекционных заболеваний (Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society).

Изучив качество информации, доступной в настоящее время в интернете, исследователи, проведя отбор из результатов поиска в Google (их повторный поиск по ключевым словам «антибиотики, дети, работники здравоохранения, веб-сайт обнаружил 2,8 млн. ссылок) нашли 31 сайт, представляющие интерес. После просмотра содержания сайтов, они идентифицировали 10 сайтов, которые соответствовали теме.

В то время как сайты APUA (www.tufts.edu/med/apua/practitioners/stewardship.shtml) и CDC (<http://www.cdc.gov/getsmart/specific-groups/hcp/outpatient.html>) получили наивысшую оценку качества и достоверности информации, в других сайтах часто отсутствовали своевременность и значимость. Например, некоторые из сайтов сфокусированы на врачей, лечащих взрослых пациентов, и не обращаются к ключевым моментам лечения инфекций у детей.

Поиск был осуществлен на английском языке, замечают исследователи, поэтому возможно, что интересные и полезные сайты могут быть доступны на других языках.

Источник: <http://bit.ly/19Xt2Xe> *J Pediatr Infect Dis Soc* 2013.

<http://www.medscape.com/viewarticle/818549>

НОРМЫ ДЛИТЕЛЬНОСТИ РОДОВ ПРЕДЛОЖИЛИ ПЕРЕСМОТРЕТЬ

Второй период родов (изгнание плода) в норме является несколько более длительным процессом, чем это было принято думать до сих пор, а эпидуральная анестезия увеличивает его продолжительность в большей степени, чем традиционно считается.

Такие результаты были получены в ходе масштабного исследования, проведенного учеными из Калифорнийского университета (Сан-Франциско). Авторы призывают пересмотреть действующие рекомендации, а до тех пор предлагают всем специалистам иметь в виду полученные данные и избегать неоправданного вмешательства в процесс родов, основываясь лишь на кажущейся излишней длительности второго периода. Работа опубликована в журнале *Obstetrics and Gynecology*.

При эпидуральной (перидуральной) анестезии лекарственный препарат вводится через катетер в эпидуральное пространство позвоночника. Это приводит к потере болевой чувствительности благодаря блокаде прохождения нервных импульсов в спинной мозг. Считается, что этот вид анестезии в родах удлиняет процесс изгнания плода примерно на час. Согласно действующим рекомендациям Американского конгресса акушеров и гинекологов (ACOG) от 2003 года, продолжительность второго периода первых родов с эпидуральной анестезией считается аномальной, если она длится более трех часов, и без эпидуральной анестезии – более двух часов. В случае вторых и последующих родов эти цифры составляют два часа и один час соответственно.

Авторы исследования провели анализ массива данных с 1976 по 2008 год о 42268 прошедших без осложнений вагинальных родах. Примерно в половине случаев применялась эпидуральная анестезия. Исследователи сравнили среднюю продолжительность второго периода родов в случае применения эпидуральной анестезии и без нее, а также оценили наиболее распространенную частоту длительности этой стадии для обеих групп.

В результате было установлено, что продолжительность второго периода в 95 процентиле для первых родов с эпидуральной анестезией составляет 5 часов 36 минут, а без нее – 3 часа 17 минут. Для вторых и последующих родов эти цифры составляют 4 часа 15 минут и 1 час 21 минута соответственно. В целом, делают вывод авторы, получается, что применение эпидуральной анестезии удлиняет второй период не на один, а более чем на два часа, как для первых, так и для последующих родов.

Кроме того, результаты исследования свидетельствуют, что процесс изгнания плода в норме продолжительнее, чем это принято считать, что

подтверждает данные АСОГ и Национальных институтов здоровья США (НИН), оглашенные в 2012 году. В ходе исследования авторы обнаружили, что, если исходить из действующих рекомендаций АСОГ, аномальными можно признать 31% первых и 19 % последующих родов.

«Пришло время пересмотреть понятия о норме и скорректировать рекомендации в соответствии с новыми данными», – цитирует The New York Times ведущего автора исследования Ивонн Чен (Yvonne W. Cheng).

«Полученные результаты говорят о том, что врачам не следует торопиться применять такие меры, как окситоцин, щипцы, вакуум или кесарево сечение, – прокомментировала итоги работы группы Чен исследователь НИН Кэтрин Лафон (Katherine Laughon). – И врачи, и сами роженицы в этом случае при принятии решения о вмешательстве должны найти баланс между пользой вагинальных родов и потенциальным риском для матери и ребенка».

По мнению главы отделения акушерства и гинекологии бостонской больницы Brigham and Women's Роберта Барбиери (Robert L. Barbieri) результаты данного исследования очень важны и АСОГ следует пересмотреть рекомендации 2003 года.

Источник: Medportal.ru

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

ВОЗМОЖНОСТИ ЭНТЕРОКИНЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НАРУШЕНИЙ МОТОРИКИ КИШЕЧНИКА ПРИ ЗАПОРЕ

О.А. Саблин

*Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А.М.
Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург*

Ключевое значение в развитии запора имеет нарушение моторной функции кишечника, характеризующееся неэффективным продвижением содержимого по толстой кишке. Среди различных медиаторов, влияющих на двигательную функцию толстой кишки, центральное место принадлежит серотонину (5-НТ). Оказывая различные эффекты в желудочно-кишечном тракте, он также регулирует пропульсивную активность кишечника посредством серотониновых рецепторов 4-го типа (5-НТ4). Воздействие на последние является наиболее физиологичным способом восстановления нарушенной двигательной активности толстой кишки, лежащей в основе симптомов хронического запора.

Ключевые слова: функциональный запор, синдром раздраженного кишечника с запором, моторная функция кишечника, 5-НТ4-серотониновые рецепторы, прукалоприд, Резолор

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ И ФЕНОМЕНОЛОГИЯ ЗАПОРА

С незапамятных времен регулярная дефекация является одним из главных показателей здоровья человека, его хорошего самочувствия и настроения. Своевременный и оформленный стул — это интегральная оценка функционирования важнейшей системы организма (системы пищеварения) и его деятельности в целом.

Эпидемиология запора характеризуется следующими основными моментами:

- *высокой распространенностью заболевания — от 4 до 20 % в популяции;*
- *среди женщин запор встречается чаще, чем среди мужчин;*
- *распространенность запоров растет с возрастом;*
- *заболевание чаще выявляется в неблагоприятных социально-экономических условиях. Оценивая распространенность заболевания, необходимо учитывать, что существует диссонанс между восприятием запора больными и диагностированием данной патологии*

врачами с учетом современных диагностических критериев.

Больные в большинстве случаев под запором понимают любой абдоминальный или ректальный дискомфорт, связанный с трудностью или задержкой дефекации вне зависимости от частоты его возникновения. Так, в международном исследовании при опросе около 14 тыс. человек из США, Великобритании, Германии, Италии, Бразилии и Южной Кореи 39-67% из них сообщили, что страдают запором более 3 лет, 30-71% испытывали симптомы запора чаще, чем 1 раз в неделю. При этом симптомы запора сохранялись независимо от того, принимает пациент слабительные или нет [30]. В Москве в 2011 г. на запор пожаловались 34,3% респондентов [1].

Более частое выявление запора среди женщин обусловлено выраженными месячными и возрастными гормональными модуляциями. При повышении уровня прогестерона снижается активность простагландинсинтетазы и повышается активность 15-гидроксипростагландиндегидрогеназы, превращающей простагландины в неактивные метаболиты. Вследствие высокой чувствительности миоцитов к циркулирующим простагландинам это приводит к замедлению кишечного транзита.

Женщинам свойственна большая озабоченность по поводу гигиены, они чаще испытывают смущение из-за запаха и шума в общественном туалете, неудобства при пользовании туалетом и ванной комнатой вне дома. Кроме того, беременности часто приводят к появлению внутреннего геморроя, после родов происходят изменения мышц тазового дна, что затрудняет процесс дефекации.

Запор более распространен, чем мигрень, астма, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца. При этом важно, что наиболее частыми жалобами подобных больных, значительно отягощающими их повседневную активность, являются не редкие акты дефекации, а вздутие живота, натуживание при дефекации и твердый стул [16]. В то же время врачи в повседневной клинической практике нередко не уделяют должного внимания выявлению и купированию всех симптомов запора, ограничиваясь лишь коррекцией ритма дефекации.

Запор в некоторых случаях характеризует появление таких серьезных осложнений, как хронический геморрой, дивертикулез, дивертикулит, анальная трещина, язвы, кровотечения, перфорации, выпадение прямой кишки и недержание кала.

Согласно Римским критериям-III, к функциональному запору относят следующий симптомокомплекс:

- *появление симптомов за 6 месяцев до установления диагноза;*

- 2 и более из следующих симптомов, отмеченных за последние 3 месяца и сопровождаемых 25 % и более актов дефекации:
- натуживание;
- комковатый или твердый стул;
- ощущение неполного опорожнения;
- ощущение аноректальной обструкции/блокады;
- необходимость ручного вспоможения;
- менее 3 актов дефекации в неделю;
- стул редко возникает без слабительных;
- отсутствуют критерии синдрома раздраженного кишечника (СРК). При этом к диагностическим критериям СРК с запором относят периодические боли в животе или дискомфорт (неприятное ощущение, не описываемое как боль) не менее 3 дней в месяц в течение последних 3 месяцев, имеющих не менее двух из трех следующих характеристик:
 1. улучшение после дефекации;
 2. начало связано с изменением частоты стула;
 3. возникновение связано с изменением формы стула.

Данные симптомы должны продолжаться не менее 6 месяцев, из них 3 месяца - непрерывно [11].

Таким образом, основное отличие функционального запора от СРК с запором – это наличие абдоминальной боли или дискомфорта в животе, связанных с процессом дефекации. При этом надо учитывать, что в некоторых случаях это трудноразлично на практике, т. к. иногда при функциональном запоре длительное отсутствие дефекации приводит к неприятным ощущениям в животе за счет значительного растяжения кишки содержимым и газами. В то же время при СРК с запором боль обусловлена спастическим сокращением стенки кишки, ее гиперчувствительностью [12].

ПРИЧИНЫ ЗАПОРА

Запор подразделяют на первичный (функциональный или идиопатический) и вторичный, когда выявляется его причина. Согласно практике автора, частота первичного запора составляет около 90 %. Вторичный запор, соответственно, намного менее распространен и его причинами могут служить:

Метаболические или эндокринные нарушения:

- *гиперкальциемия;*
- *гиперпаратиреоз;*
- *сахарный диабет;*
- *гипотиреоз;*
- *гипокалиемия;*
- *уремия;*
- *болезнь Аддисона—Бирмера;*
- *порфирии.*

Неврологическая патология:

- *болезнь Паркинсона;*
- *рассеянный склероз;*
- *автономная нейропатия;*
- *аганглиоз (болезнь Гишпрунга);*
- *болезнь Шагаса;*
- *поражения спинного мозга;*
- *цереброваскулярные болезни.*

Системная патология:

- *амилоидоз;*
- *склеродермия;*
- *полимиозит.*

Беременность.

Психологические расстройства:

- *депрессия;*
- *расстройства пищевого поведения.*

Прием медикаментов:

- *опиаты;*
- *антидепрессанты;*
- *антихолинергические препараты;*
- *нейролептики;*
- *антациды (содержащие соли алюминия, кальция);*

- *блокаторы кальциевых каналов;*
- *препараты железа.*

Последствия хирургических вмешательств и спаечная болезнь.

Гастроэнтерологические заболевания:

- *колоректальные образования;*
- *ишемия кишки;*
- *дивертикулит;*
- *другие.*

Первичный запор может быть обусловлен удлинением времени кишечного транзита, расстройствами дефекации или характеризоваться нормальным временем кишечного транзита.

Запор с замедленным транзитом характеризуется увеличением времени кишечного транзита, обусловленным дисрегуляцией энтеральной нервной системы, снижением выработки оксида азота, нарушением гастроколитического рефлекса, снижением количества интерстициальных клеток Кахала в толстой кишке и другими причинами. Наблюдаются редкие дефекации, сниженная частота позывов и натуживание при дефекации [13].

Тип запора с нормальным кишечным транзитом - самый частый. При этом время кишечного транзита и частота стула у пациента в норме. Несмотря на это, они испытывают трудности при дефекации. Эта группа часто совпадает с больными СРК с преобладанием запоров. Основным различием является преобладание болей в последней группе [13].

Расстройства дефекации обусловлены диссинергией тазовых мышц и чаще встречаются среди пожилых женщин, после родов, травм. У таких пациентов наблюдается нарушенная координация мышц тазового дна и анальных сфинктеров во время дефекации. Характерны жалобы на натуживание и чувство неполного опорожнения. Также может требоваться надавливание в области промежности для осуществления дефекации. Диссинергия мышц тазового дна сочетается с замедленным транзитом [13]. К факторам, способствующим ее развитию, относят анальные трещины, геморрой, ректоцеле, выпадение прямой кишки.

ДИАГНОСТИКА ЗАПОРА

Диагностика запора основывается преимущественно на клинических данных. Необходимо уточнять у пациента частоту стула, наличие

натуживания при дефекации, ощущения неполного опорожнения, комковатого или твердого стула, ощущения аноректальной обструкции, необходимости ручного вспоможения и приема слабительных. Характер стула оценивается по Бристольской шкале, типы стула которой коррелируют со временем кишечного транзита.

Не рекомендуется проводить инструментальные диагностические тесты пациентам без симптомов или признаков тревоги, к которым относят:

Жалобы больного:

- *на немотивированную потерю массы тела;*
- *на ночную симптоматику;*
- *на постоянные интенсивные боли в животе как единственный ведущий симптом поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ);*
- *появившиеся в пожилом возрасте.*

Наличие в анамнезе рака толстой кишки у родственников.

Обнаружение при физикальном обследовании лихорадки.

Изменения в объективном статусе (гепатомегалия, спленомегалия).

Изменения в лабораторных показателях:

- *кровь в кале;*
- *лейкоцитоз;*
- *анемия;*
- *увеличение СОЭ;*
- *изменения в биохимии крови.*

В то же время рутинный скрининг рака толстой кишки с использованием колоноскопии рекомендуется всем пациентам в возрасте старше 50 лет. Для исключения вторичной природы заболевания пациентам с запором показаны ультразвуковое исследование, оценка функции щитовидной железы, а также исследование кальция и электролитов в сыворотке крови [2, 3].

При длительных запорах, резистентных к лечению, проводят специфические диагностические тесты, к которым относятся:

- *Аноректальная манометрия, позволяющая оценивать функцию внутреннего и наружного анального сфинктера, мышц тазового*

дна и их иннервацию. Это скрининг-тест при расстройствах дефекации.

- *Баллонная экспульсия (введение баллончика в прямую кишку, его раздувание и последующая оценка его эвакуации). Простое, недорогое, «прикроватное» исследование по оценке эвакуаторной способности кишки, идентифицирующее диссинергию дефекации.*
- *Дефекография (введение контрастного вещества в прямую кишку и последующая рентгенологическая оценка процесса дефекации). Обнаруживает структурные аномалии прямой кишки. Характеризуется низкой надежностью и воспроизводимостью, результат зависит от опыта оператора.*
- *Изучение кишечного транзита методом радионуклидной сцинтиграфии или с помощью рентгеноконтрастных маркеров. Позволяет оценивать скорость движения фекальных масс.*
- *Беспроводная Motility-капсула (Smart Pill). Измеряет давление, рН и температуру в кишке. Глодают капсулу после еды. Работа приемника данных до 5 дней. Экскретируется с калом через 24-48 часов.*

МОТОРИКА ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЗАПОРЕ

Толстокишечная и аноректальная моторики – это важнейшие процессы, обеспечивающие основные функции толстой кишки, такие как хранение, абсорбция, пропульсия и дефекация. Ее нарушения рассматриваются как основа хронического функционального запора [31].

Моторику толстой кишки человека характеризуют ритмичные фазные, тонические и высокоамплитудные пропульсивные сокращения (гигантские мигрирующие сокращения). Ритмичные фазные и периодические тонические сокращения способствуют сильному перемешиванию содержимого и обеспечивают его слабое дистальное продвижение. Высокоамплитудные пропульсивные сокращения возникают в проксимальной части кишки и распространяются дистально со скоростью приблизительно 1 см/с, с частотой 6-10 раз в день у здорового человека. Достигая прямой кишки, они вызывают акт дефекации.

Нарушение регуляции гигантских мигрирующих сокращений – один из важнейших факторов, определяющих дисмоторику толстой кишки. Среди пациентов с запорами чаще, чем у здоровых лиц, выявляются меньшие скорость и амплитуда пропульсивных сокращений толстой кишки, чаще наблюдается прерывание ее сокращений. При функциональном запоре определяются редкие высокоамплитудные пропульсивные сокращения кишки (2-3 раза в сутки) или их отсутствие. Снижение частоты и

амплитуды этих сокращений наблюдается и при СРК с преобладанием запора.

Толстокишечная двигательная активность неравномерна в течение дня. Она минимальна ночью у здоровых людей и повышается после пробуждения. Прием пищи посредством гастроколитического рефлекса вызывает повышение моторной активности толстой кишки, наиболее выраженное после завтрака.

Гигантские моторные сокращения вызывают сильную компрессию стенки кишки, стимулирующую интернейроны, связанные с мотонейронами, вызывающими нисходящее расслабление гладкой мускулатуры кишки, что обеспечивает продвижение кишечного содержимого. Данные сокращения также вызывают расслабление внутреннего анального сфинктера. Сильное давление на стенку толстой кишки создает афферентный импульс, который не достигает болевого порога у здоровых лиц [26]. Данный сложный автономный моторный акт опосредован многими медиаторами, среди которых наибольшее значение имеет серотонин, более 90 % которого в организме локализуется в энтерохромаффинных клетках. Серотонин является главным регулятором функций кишечника: моторики, секреции и чувствительности, реализует свои эффекты через различные типы рецепторов, среди которых выделяют 14 подтипов. 5-НТ4-рецепторы играют ключевую роль в моторике кишки, обнаруживаются в клетках гладкой мускулатуры, энтерохромаффинных клетках, миоэнтерических сплетениях и первичных афферентных нейронах кишки. Воздействие на 5-НТ4- и другие 5-НТ-рецепторы усиливает перистальтику и секрецию посредством влияния на иные нейротрансмиттеры, прямо вовлеченные в моторику кишки (например, ацетилхолин).

Таблица 1. Сравнение профилей активности прокинетики (адаптировано из [23])

Препарат	Противорвотный эффект	Активация проксимальных отделов кишечника	Активация дистальных отделов кишечника
Метоклопрамид	Да	Да	Нет
Домперидон	Да	Да	Нет
Цизаприд	Нет	Да	Да
Тегасерод	Нет	Да	Да
Сульпирид	Да	Да	Нет
Прукалоприд	Нет данных	Да	Да

Содержимое кишки оказывает давление на ее стенку, в результате чего инициируется выделение серотонина из энтерохромаффинных клеток слизистой оболочки. Действуя на 5-HT₄-рецепторы, он активирует чувствительный нейрон, находящийся в подслизистой оболочке. Возбуждение по энтеральной нервной системе распространяется в проксимальном и дистальном от пищевого комка направлениях, вызывая разнонаправленные моторные эффекты. Воздействие на 5-HT₄-рецепторы проксимальнее кишечного содержимого приводит к выделению возбуждающих медиаторов (в основном ацетилхолина), которые вызывают сокращение кишки, в то время как дистальнее кишечного болюса в нервно-мышечных синапсах выделяются медиаторы (оксид азота, вазоинтестинальный пептид и др.), расслабляющие стенку кишки. Эти различия в эффектах приводят к координации проксимального сокращения, дистального расслабления гладкой мускулатуры и, соответственно, эффективной перистальтике [8].

ЛЕЧЕНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАПОРА

Продуктивное повышение моторной активности толстой кишки, приводящее к устранению ее гипокинезии без тахифилаксии и побочных эффектов, всегда было заветной целью лечения запора. В экспериментах *in vitro* установлено, что применение 5-HT₄-агонистов вызывает перистальтический рефлекс [15]. К сожалению, большинство используемых в настоящее время лекарственных средств, напрямую действующих на моторику ЖКТ, не удовлетворяет данным требованиям (табл. 1). Представители класса слабительных средств не оказывают прямого влияния на моторную функцию толстой кишки, действуя на местном уровне, опосредованно через ее стенку. Большинство (до 68 %) пациентов не довольны эффективностью слабительных препаратов в улучшении их качества жизни. Не полностью удовлетворены предсказуемостью действия безрецептурных препаратов 71 % пациентов. Полностью решить проблему запора слабительными средствами у 44 % больных не удастся [16].

Определенные перспективы лечения запоров связаны с появлением в клинической практике нового кишечного прокинетики/энтерокинетики - прукалоприда (Резолор). Экспериментальные данные и появившийся клинический опыт свидетельствуют о том, что прукалоприд в отличие от метоклопрамида, цизаприда и тегасерода обладает высокой селективностью в отношении активации 5-HT₄-рецепторов холинергических нейронов, тем самым обеспечивая минимизацию побочных эффектов (табл. 2). Препарат действует на естественное звено регуляции моторики - 5-HT₄-рецепторы, представленные в кишечных нейронах, гладкой мускулатуре, клетках Кахала, энтероцитах и ECL-клетках. Так обеспечивается

хороший прокинетический эффект во всех отделах толстой кишки, проявляющийся стимуляцией высокоамплитудных пропульсивных сокращений, усилением перистальтического рефлекса, ускорением проксимального кишечного опорожнения и кишечного транзита.

Клиническая эффективность и безопасность прукалоприда подтверждены тремя крупными рандомизированными контролируемые исследованиями, включившими 1974 пациента с хроническим запором, проведенными по одному дизайну [4, 5, 21, 27].

В исследованиях участвовали пациенты с длительным анамнезом запора (в среднем 20 лет) и неэффективностью терапии слабительными для большинства из них. Клинически значимый эффект, которым считалось увеличение количества дефекаций на 1 или более в неделю, был достигнут у 73 % пациентов [4, 25]. Прием прукалоприда характеризовался более эффективным, чем при приеме плацебо, купированием таких симптомов запора, как натуживание, твердый стул, чувство неполного опорожнения, а также сопутствующих вздутия, абдоминальной боли и дискомфорта.

Известно, что симптомы запора весьма существенно влияют на самочувствие, работоспособность и качество жизни пациентов, которое снижаются при запоре что сопоставимо с такими заболеваниями, как депрессия, сахарный диабет, артериальная гипертензия и бронхиальная астма [20, 32]. Поэтому особенно важно, что оценка влияния препарата на качество жизни по специальному опроснику показала значительное улучшение по сравнению с группой плацебо.

Таблица 2. Взаимодействие прокинетиков с рецепторами, регулирующими моторику ЖКТ (адаптировано из [10])

Препарат	Рецептор	Активность
Метоклопрамид	5-HT4	Агонизм
	5-HT3	Антагонизм
	D2	Антагонизм
Цизаприд	5-HT4	Агонизм
	5-HT3	Антагонизм
	5-HT2A	Антагонизм
	D2	Антагонизм (?)
Тегасерод	5-HT4	Частичный агонизм
	5-HT1B	Частичный агонизм
	5-HT2A	Антагонизм
	5-HT2B	Антагонизм
Прукалоприд	5-HT4	Агонизм

Не было выявлено клинических преимуществ дозы прукалоприда 4 мг перед 2 мг, поэтому максимальная рекомендуемая доза составляет 2 мг.

Поскольку большинство обследованных пациентов (более 85 %) были женщинами, препарат утвержден к применению ими. Хотя это не должно подразумевать, что прукалоприд не эффективен для мужчин.

Доказано, что длительная терапия прукалопридом не теряет своей эффективности. В открытом исследовании, включившем 1455 человек, улучшение сохранялось в течение 18 месяцев терапии прукалопридом [7].

В основных исследованиях наиболее распространенными, связанными с лечением нежелательными явлениями были головная боль, тошнота, боли или спазмы в животе и диарея. В большинстве своем нежелательные явления наблюдались в течение первых 24 часов лечения и были непродолжительными. Чаще всего они были легкой или умеренной степени. Частота серьезных нежелательных явлений была одинаковой для плацебо и прукалоприда [5, 6, 21, 27, 28].

Запор является особой проблемой пожилых людей и встречается у них с частотой до 50 %. Основа высокой распространенности запора у пожилых не изучена полностью, однако существуют доказательства нейродегенерации толстой кишки, ведущей к сниженной моторной функции [19]. Поэтому очень важно и то, что прукалоприд оказался эффективным и безопасным для пожилых пациентов (в возрасте более 65 лет) с хроническим запором [19].

Выводы

Таким образом, хронический запор и СРК с запором – заболевания, отличающиеся патогенезом, особенности которого необходимо учитывать при лечении. Хронический запор – заболевание, проявляющееся не только урежением частоты стула, но и другими симптомами, существенно влияющими на качество жизни пациентов и требующими медикаментозной коррекции.

Ключевое значение в развитии запора имеет нарушение моторной функции кишечника, характеризующееся неэффективным продвижением содержимого по толстой кишке.

Фармакологическое воздействие на 5HT₄-серотониновые рецепторы пациентов с запорами является наиболее физиологическим путем восстановления моторики толстой кишки, сохраняющим суточные ритмы дефекации, инициирующим ее высокоамплитудные пропульсивные сокращения без существенных побочных эффектов, свойственных не-

которым энтерокинетики и слабительным препаратам. Методом такого воздействия является применение прукалоприда. Препарат эффективен при хроническом запоре и обеспечивает новые терапевтические альтернативы пациентам, у которых симптомы запора не были полностью устранены слабительными средствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лазебник Л.Б., Прилепская С.И., Барышников Е.Н., Парфенов А.И., Косачева Т.Н. Распространенность и факторы риска запоров у взрослого населения Москвы // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология 2011. № 3. С. 68-73.
2. Agrawal S, Bhupinderjit A, Bhutani MS, et al. Colorectal cancer in African Americans. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:515-23.
3. Brandt U, Prather CM, Quigley EM, et al. Systematic review on the management of chronic constipation in North America. *Am J Gastroenterol* 2005; 100(S. 1):S5-21.
4. Camilleri M, Cryp RS, Kerstens R, Vandeplassche L. Efficacy of 12-Week Treatment with Prucalopride (Resolor®) in Patients with Chronic Constipation: Combined Results of Three Identical Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trials. *Gastroenterology* 2008;134(S.1):A548.
5. Camilleri M, Kerstens R, Ryck A, Vandeplassche L A placebo-controlled trial of prucalopride for severe chronic constipation. *N Engl J Med* 2008;358:2344-54.
6. Camilleri M, Beyens G, Kerstens ft, Robinson P, Vandeplassche L. Safety assessment of prucalopride in elderly patients with constipation: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21: 1256-e117.
7. Camilleri M, Van Outryve MS, Beyens G, et al. Clinical trial: the efficacy of open-label prucalopride treatment in patients with chronic constipation - follow-up of patients from the pivotal studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32(9):1113-23.
8. Cash BD, Chey WD. The role of serotonergic agents in the treatment of patients with primary chronic constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(11-12):1047-60.
9. Coremans G, Kerstens ft, De Pauw M, Stevens M. Prucalopride is effective in patients with severe chronic constipation in whom laxatives fail to provide adequate relief. Results of a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Digestion* 2003;67(1-2):82-9.
10. De Maeyer JH, Lebevre RA, Schuurkes JA. 5-HT4 receptor agonists: similar but not the same. *Neurogastroenterol Motil* 2008; 20:99-112.
11. Drossman DA. The Functional Gastrointestinal Disorders and the Rome III Process. *Gastroenterology* 2006; 130(5): 1377-90.

12. Quigley EM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Therap Adv Gastroenterol* 2012;5(i):23-30.
13. Eoff J, Lembo A. Optimal Treatment of Chronic Constipation in Managed Care: Review and Roundtable Discussion. *Manag Care Pharm* 2008;14:1-15.
14. Ford AC, Suares NC. Effect of laxatives and pharmacological therapies in chronic idiopathic constipation: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2011;60:209-18.
15. Gershon MD, Tack J. The Serotonin Signaling System: From Basic Understanding To Drug Development for Functional G/ Disorders. *Gastroenterology* 2007; 132:397-414.
16. Johanson J, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:599-608.
17. Johnson DE, Drummond E, Grimwood S, et al. The 5-hydroxytryptamine 4 receptor agonists prucalopride and PRX-03140 increase acetyl-choline and histamine levels in the rat prefrontal cortex and the power of stimulated hippocampal v oscillations. *J Pharmacol Exp Ther* 2012;341(3):681-91.
18. Krogh K, Jensen MB, Gandrup P, et al. Efficacy and tolerability of prucalopride in patients with constipation due to spinal cord injury. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:431-36.
19. Muller-Lissner S, Rykx A, Kersten R, Vandeplassche L. A double blind, placebo controlled study of prucalopride In elderly patients with chronic constipation. *Neurogastro Motil* 2010;22:991-98.
20. Pare P, Bridges R, Champion MC, et al. Recommendations on chronic constipation (including constipation associated with irritable bowel syndrome) treatment. *Can J Gastroenterol* 2007;21(SupplB):3B-22B.
21. Quigley EM, Vandeplassche L, Kerstens R, et al. Clinical trial: the efficacy, impact on quality of life, and safety and tolerability of prucalopride in severe chronic constipation - a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29:315-28.
22. Quigley EM. Prucalopride: safety, efficacy and potential applications. *Ther Adv Gastroenterol* 2012;5(1):23-30.
23. Scarpignato C Commentary: towards a cardiac safe prokinetic. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35(10):1243-44.
24. Shots CE, Rykx A, Cools M, Kerstens R, De Pauw M. Efficacy and safety of prucalopride in patients with chronic noncancer pain suffering from opioid-induced constipation. *Dig Dis Sci* 2010;55:2912-21.
25. Stanghellini V, Vandeplassche L, Kerstens R. Best response distribution of 12-week treatment with prucalopride (Resolor) in patients with chronic constipation: combined results of three randomised, double-blind, placebo-controlled phase III trials. *Gut* 2011;60: A1 59-60.

26. Sarna SK. Colonic Motility: From Bench Side to Bedside. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences. 2010.
27. Tack J, van Outryve M, Beyens G, Kerstens R, Vandeplassche L. Prucalopride (Resolor) in the treatment of severe chronic constipation in patients dissatisfied with laxatives. *Gut*;2009;58(3):357-65.
28. Tack J, Kerstens R, Ausma J, Beyens G, Vandeplassche L. Safety and tolerability of prucalopride [Resolor®] in patients with chronic constipation: pooled data from three pivotal phase III studies, Digestive Disease Week (DDW), May 17-22, 2008, T1322.
29. Van de Velde V, Vandeplassche L, Van Dijk W, et al. Effects of moderate or severe hepatic impairment on the pharmacokinetics of prucalopride. *Gut*2012;61(S.3):A306.
30. Wald A, Scarpignato C, Mueller-Lissner S, et al. A multinational survey of prevalence and patterns of laxative use among adults with self-defined constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:917-30.
31. Wald A. Motility disorders of the colon and rectum. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28(1): 52-6.
32. Yost KJ, Haan MN, Levine RA, et al. Comparing SF-36 scores across three groups of women with different health profiles. *Qual Life Res* 2005;14:1251-61.

Статья опубликована на сайте <http://www.gastroscan.ru>