

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

Խմբագրակազմ

| | |
|-----------------------|----------------------------|
| Գլխ. խմբագիր՝ | դոցենտ, բ.գ.թ. Ա. Արխաչյան |
| Գլխ. խմբագրի տեղակալ՝ | դոցենտ, բ.գ.թ. Գ. Ալմանյան |
| Խմբագիր՝ | բ.գ.դ. Ն. Միրզոյան, |
| Օգնական՝ | Ա. Ազարյան |
| Խմբագիր - դիզայներ՝ | 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 | 2 |
| <i>FDA одобрило джакафи для лечения пациентов с хроническим заболеванием костного мозга</i> | <i>2</i> |
| БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ..... | 4 |
| <i>Капецитабин: токсический эпидермальный некроз и синдром Стивенса-Джонсона</i> | <i>4</i> |
| <i>Антибиотики повышают риск развития ювенильного артрита у детей</i> | <i>4</i> |
| <i>Интерферон альфа: отслойка сетчатки</i> | <i>6</i> |
| <i>Интерферон альфа: гиперпигментация</i> | <i>6</i> |
| <i>Повреждения роговицы, вызванные лекарствами</i> | <i>7</i> |
| <i>габапентин и прегабалин: гепато- и гематотоксичность</i> | <i>15</i> |
| ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ | 18 |
| <i>Лекарства, используемые при спастичности мышц</i> | <i>18</i> |
| <i>Дельта-9-Тетрагидроканнабинол + Каннабидиол</i> | <i>19</i> |
| <i>Анализ крови подскажет, кому грозит лейкемия</i> | <i>25</i> |
| <i>Полная амнистия: Ученые доказали, что для похудения не нужно ограничивать жирную пищу</i> | <i>26</i> |
| <i>С ноября начнутся клинические испытания вакцин против вируса Эбола</i> | <i>29</i> |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 30 |
| <i>Европейская программа борьбы против рака: 12 путей по снижению риска развития рака</i> | <i>30</i> |
| МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ..... | 32 |
| <i>Антибиотикотерапия при остром аппендиците у взрослых.....</i> | <i>32</i> |
| <i>Сахарный диабет 2 типа и метформин.....</i> | <i>35</i> |

НОВОСТИ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ПОЛИТИКИ

FDA ОДОБРИЛО ДЖАКАФИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ КОСТНОГО МОЗГА

4 декабря 2014. Управление по контролю пищи и лекарств США (FDA) одобрило новое показание для **Джакафи** (*Jakafi, руксолитиниб, ruxolitinib*) – истинную полицитемию – хроническое заболевание костного мозга. Джакафи является первым лекарством, одобренным FDA для лечения этого заболевания.

При полицитемии в костном мозге вырабатывается избыточное количество эритроцитов. У пациентов может увеличиваться также количество лейкоцитов и тромбоцитов. Избыток клеток крови может вызывать увеличение селезенки, кровотечения и венозное тромбообразование (тромбофлебит). Кроме того, это приводит к повышенному риску развития у пациентов инсульта или инфаркта.

Новое применение *руксолитиниба* направлено на лечение пациентов с истинной полицитемией при непереносимости или неэффективности *гидроксимочевины* – другого лекарства, часто назначаемого для снижения количества эритроцитов и тромбоцитов в крови.

Механизмом действия *руксолитиниба* является ингибирование янус-ассоциированных киназ (Janus Associated Kinase [JAK]) 1 и 2 – ферментов, которые вовлечены в процесс регулирования функций крови и иммунной системы. Одобрение использования лекарства для лечения истинной полицитемии поможет снизить частоту спленомегалии и необходимости в флеботомии.

Эффективность и безопасность *руксолитиниба* при лечении истинной полицитемии были изучены в клиническом исследовании, включившем 222 пациента:

- *которые были больны, по меньшей мере, 24 недели,*
- *не отвечали адекватно на терапию гидроксимочевиной или имели непереносимость этого лекарства,*
- *которым проводилась флеботомия и*
- *у которых имелось увеличение селезенки.*

Участники испытания были рандомизированы на получающих руксолитиниб или другую доступную терапию.

В дизайне исследования было указано снижение потребности во флеботомии, начиная с 8-ой по 32-ую недели, и уменьшение размеров селезенки, по меньшей мере, на 35% на 32-ой неделе. Результаты показали, что у 21% участников исследования, получающих *джакафи*, отмечалось уменьшение потребности во флеботомии и уменьшение размеров селезенки, по сравнению с 1% участников из группы, получающей другое лечение.

У пациентов с истинной полицитемией наиболее частыми побочными эффектами, связанными с использованием *руксолитиниба*, были эритроцитопения и тромбоцитопения. Другими наиболее частыми побочными эффектами были головокружение, запор и опоясывающий лишай.

Лекарство получило статус лекарства-сиротки, так как оно показано для лечения редко встречающегося заболевания.

В 2011 FDA одобрило *джакафи* для лечения пациентов с другим заболеванием костного мозга – миелофиброзом промежуточного или высокого риска, в том числе первичным миелофиброзом, постполицитемическим и посттромбоцитемическим миелофиброзом.

<http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm425677.htm>

БЕЗОПАСНОСТЬ ЛЕКАРСТВ

КАПЕЦИТАБИН: ТОКСИЧЕСКИЙ ЭПИДЕРМАЛЬНЫЙ НЕКРОЗ И СИНДРОМ СТИВЕНСА-ДЖОНСОНА

В январе 2014 г. Регуляторное агентство по лекарствам и продуктам здравоохранения (MHRA) Объединенного Королевства опубликовало предостережение о серьезных кожных реакциях на **капецитабин**.

Капецитабин используется исключительно для лечения колоректального рака. При приеме внутрь капецитабин превращается во фторурацил. Его побочные эффекты со стороны кожи включают ладонно-подошвенную эритродизестезию и кожную сыпь, гиперпигментацию и фотосенсибилизацию.

В период между 2002 и 2013 гг. в Объединенном Королевстве было описано двадцать случаев токсического эпидермального некролиза и синдрома Стивенса-Джонсона.

На практике. Следует заподозрить развитие этих редких реакций при появлении буллезной сыпи, особенно если ей предшествует лихорадка или фотофобия, а также когда поражены слизистые оболочки. Лучший исход этих реакций отмечается при немедленной отмене препарата.

Translated from Rev Prescrire March 2014: 34 (365):190
Prescrire International June 2014/Volume 23, N 150:157

АНТИБИОТИКИ ПОВЫШАЮТ РИСК РАЗВИТИЯ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА У ДЕТЕЙ

В 2014 г. на ежегодном собрании Американской ассоциации ревматологов группой исследователей было сделано сообщение о том, что использование антибиотиков в детском возрасте значительно повышает риск развития дозозависимого ювенильного идиопатического артрита. Было высказано предположение, что развитие этого заболевания может быть следствием нарушения состава нормальной микрофлоры человека. Современные научные исследования свидетельствуют о важной роли микрофлоры в развитии различных заболеваний, таких как аутоиммунные заболевания, включающие синдром раздраженной кишки, ревматоидный артрит и, вероятно, псориазический артрит. Все эти заболевания имеют схожие признаки с ювенильным артритом.

В Объединенном Королевстве было проведено сравнение группы из 153 детей с ювенильным артритом с 1530 детьми из группы контроля.

РИСК УВЕЛИЧИВАЕТСЯ С КАЖДЫМ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫМ НАЗНАЧЕНИЕМ

По условной логистической регрессии было выявлено, что риск развития артрита повышается с увеличением частоты назначений.

Соотношение вероятностей для артрита у детей, получивших 1 или 2 курса антибиотикотерапии, по сравнению с неполучившими составляло 3,1. Для детей, получивших от 3 до 5 курсов, этот показатель был 3,8.

Взаимозависимость между использованием антибиотиков в детстве и недавно диагностированным артритом была схожей для различных групп антибиотиков. Однако не было связи между развитием артрита и использованием неантибактериальных противомикробных препаратов, включая противогрибковые и противовирусные лекарства.

После согласования по числу и типу инфекций у детей, взаимозависимость существенно не изменилась. Возраст, в котором дети получали антибиотики, также не имел существенного влияния на взаимосвязь.

Однако нельзя исключать вероятность того, что инфекция сама может приводить к развитию заболевания, а также то, что у детей, заболевших в более раннем возрасте, выше риск развития инфекций или, по крайней мере, более тяжелых инфекций.

Причины, по которым у некоторых детей развивается артрит, продолжают оставаться не совсем понятными, а генетическими механизмами объясняется меньше половины случаев.

Нарушение микрофлоры кишечника, вызываемое антибиотиками, является вероятным фактором развития ювенильного артрита. Некоторые бактерии, вероятно, обладают провоспалительным действием, тогда как другие – противовоспалительным действием. При изменениях микрофлоры, приводящих к превалированию провоспалительных бактерий, может развиваться артрит и другие аутоиммунные заболевания.

Таким образом, следует учитывать еще одну дополнительную причину не назначать антибиотики детям без необходимости. Однако общеизвестно, что в определенных ситуациях антибиотики являются препаратами первого выбора.

<http://www.medscape.com/viewarticle/835110>

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА: ОТСЛОЙКА СЕТЧАТКИ

Информировать пациента, принимающего интерферон

Отслойка сетчатки является классическим побочным эффектом *интерферона альфа* и проявляется, в основном, кровоизлиянием в сетчатку и появлением «ватных пятен» на сетчатке.

В ноябре 2013 г. Европейское Агентство по лекарствам (ЕМА) опубликовало 54 сообщения об отслойке сетчатки, связанной с *интерфероном альфа*, и 57 случаев, связанных с *пегинтерфероном альфа*, которые использовались для лечения гепатита С. У нескольких пациентов не было других факторов риска, что позволяет предположить, что *интерферон альфа* может вызвать отслойку сетчатки.

На практике, *интерферон* следует использовать только в тех случаях, когда польза от его применения превышает риск развития его побочных эффектов. Пациенты, использующие *интерферон*, должны быть информированы о том, что это лекарство может поражать глаза, и следует немедленно обратиться к врачу в случае резкого ухудшения зрения.

Translated from Rev Prescrire April 2014; 34 (366):266

Prescrire International November 2014/Volume 23, N 154:268

ИНТЕРФЕРОН АЛЬФА: ГИПЕРПИГМЕНТАЦИЯ

Следует избегать прямых солнечных лучей.

Группа французских исследователей опубликовала данные исследования 77 пациентов, средний возраст которых составлял 49 лет, леченных *пегинтерфероном альфа-2в* и *рибавирином* по поводу гепатита С. *Интерфероны* имеют часто встречающиеся побочные эффекты, включающие зуд, сухость кожи, ухудшение течения псориаза, реакции фоточувствительности и экзему. *Интерфероны* могут также поражать ногти и волосы.

Все пациенты из этой группы в период лечения проходили дерматологические обследование.

Гиперпигментация развилась у 16 пациентов (21%), поражения слизистой рта с коричневыми пятнами на внутренней поверхности щек, на небе и языке – у 7 пациентов. У семи пациентов появились продольные полосы на ногтях, еще у семи пациентов – пигментация лица.

Пациент с наиболее тяжелыми нарушениями был темнокожим и не защищал себя от солнечных лучей.

Все вышеперечисленные изменения обычно исчезали после отмены интерферона. Они заново развились у пациента, который начал новый

курс лечения.

Следует предостерегать пациентов о возможности развития этих побочных эффектах и рекомендовать им избегать прямых солнечных лучей, которые являются провоцирующим фактором.

Translated from Rev Prescrire June 2014; 34 (368):427

Prescrire International November 2014/Volume 23, N 154:268

ПОВРЕЖДЕНИЯ РОГОВИЦЫ, ВЫЗВАННЫЕ ЛЕКАРСТВАМИ

Роговица – структура, находящаяся перед зрачком и радужной оболочкой, не покрыта конъюнктивой и ее наружная поверхность защищена от окружающей среды всего лишь слоем слезной жидкости. Роговица является прозрачной тканью, толщиной около 0.5 мм, состоящей из 5 отдельных слоев, в том числе богато иннервированного эпителия (наружный слой), стромы и эндотелия (внутренний слой). Прозрачность необходима для проведения света. Роговица играет роль в рефракционной способности глаза, а также в защите его передних структур.

Последствия повреждения роговицы зависят преимущественно от природы повреждения, интенсивности и локализации.

СИМПТОМЫ ЗАВИСЯТ ОТ ПРИРОДЫ И ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОВРЕЖДЕНИЯ РОГОВИЦЫ

Повреждение роговицы может привести к нарушению зрения и даже деструкции глазного яблока. Другие изменения роговицы не имеют клинических последствий.

Разрушение барьера: покраснение, слезотечение и боль. Некоторые нарушения могут разрушить барьер: кератит (воспаление роговицы), эрозии (повреждение эпителия), язвы (более глубокое и более локализованное повреждение роговицы) и перфорации.

Эти нарушения обычно появляются покраснением, слезотечением, ощущением инородного тела, фотофобией или спазмом век. Изъязвление может вызывать сильную и даже непереносимую боль, обусловленную богатой иннервацией роговичного эпителия. При поражении тройничного нерва (например, при вирусных инфекциях – вирус герпеса, опоясывающий лишай) боль может отсутствовать, несмотря на обширные и глубоко расположенные поражения.

Влияние повреждения роговицы на зрение зависит от тяжести и локализации по отношению к оптической оси. Зрение не нарушается до тех пор, пока роговица сохраняет свою прозрачность, толщину и нормальную кривизну, если поражения расположены по периферии. Нарушение зрения

развивается в тех случаях, когда поражается центральная часть роговицы и изменяются ее оптические свойства.

Некоторые поражения роговицы проходят самопроизвольно, тогда как другие могут привести к серьезным осложнениям и даже слепоте. К этим осложнениям относятся помутнение роговицы, некроз и деструкция глазного яблока.

Мероприятия.

Появление триады симптомов – покраснение глаза, боль и снижение остроты зрения – требует срочного обследования врачом-офтальмологом для постановки диагноза и соответствующего лечения с целью предотвращения серьезных и необратимых осложнений.

Структурные изменения.

Отек, помутнение и пигментация могут изменить структуру роговицы.

Разбухание вследствие отека роговицы приводит к потере прозрачности и вызывает серое помутнение.

Помутнение роговицы иногда может не иметь клинических последствий, но также может привести к снижению остроты зрения и даже слепоте, что требует пересадки роговицы.

Инфильтраты в роговице накапливаются медленно и обычно бессимптомны. Они могут привести к расплывчатому зрению, фотофобии и раздражению.

МЕСТНЫЕ И СИСТЕМНЫЕ ПРИЧИНЫ

К повреждению роговицы могут приводить как местные, так и системные нарушения.

Глазные инфекции. Инфекции могут быть поверхностными или глубокими, особенно после травм глаза или при использовании контактных линз. Возможными возбудителями являются бактерии (стафилококки, стрептококки, псевдомонас, хламидии), вирусы (вирус герпеса, вирус ветряной оспы), грибки (рода кандиды, аспергилиус и фузариум) и амебы. Грибковые инфекции встречаются реже, чем бактериальные и вирусные, однако чаще бывают тяжелыми. В группе наиболее высокого риска находятся пациенты с ослабленным иммунитетом.

Факторы окружающей среды: травмы, контактные линзы, радиация и т.д. Источники травм роговицы часто встречаются в нашей повседневной жизни и включают повреждения ногтями, ветвями деревьев, инородными телами и аппликаторами косметики. В клинических испытаниях царапины на роговице и инфекции связаны с оборудованием по

скринингу глаукомы.

Контактные линзы могут вызывать кератит различными механизмами, включая микротравмы, гипоксию, появление инфильтратов и колонизацию микробов (особенно при плохой гигиене контактных линз).

Различные типы радиации (солнечная и искусственная ультрафиолетовая радиация, ионизирующая радиация) могут повреждать роговицу, вызывая эрозии, кератит и др.

Минусовые температуры могут вызывать отморожение роговицы.

Остерегаться химических соединений, особенно, оснований.

Как кислоты, так и основания (некоторые из которых используются достаточно часто) иногда случайно могут попадать в глаза. Тяжесть повреждения роговицы зависит от длительности контакта, pH раствора и его осмолярности.

Основания опаснее кислот, так как симптомы появляются только после того, как они диффундируют в подлежащие ткани. Натрия гидроксид, коррозионное щелочное химическое вещество, находящееся в составе различных хозяйственных средств, таких как очистители водосточных труб, может вызывать необратимое повреждение роговицы.

Сильные кислоты (находящиеся, например, в чистящих средствах) вызывают непосредственный некроз ткани, который препятствует пенетрации вещества в глаз и таким образом ограничивает распространение поражения.

Хлорированная вода, например, вода в бассейнах, может вызывать отек и эрозию роговицы.

Перекись водорода – вещество, используемое для дезинфекции контактных линз, может вызывать раздражение роговицы в тех случаях, если линзы не ополаскиваются перед употреблением. При использовании сильно концентрированных растворов сообщалось даже о развитии изъязвлений и даже перфораций.

Много других веществ могут вызывать повреждения при случайном разбрызгивании в глаза.

Необходимые действия. Если токсичное вещество случайно разбрызгалось в глаза, следует немедленно на несколько минут поместить лицо с открытыми глазами под проточную воду для ополаскивания свода конъюнктивы; это растворяет вещество и удаляет любые твердые частицы.

Системные заболевания. Некоторые заболевания могут приводить к повреждению роговицы, снижая ее гидратацию; такими заболеваниями являются гипертиреоз (экзофтальм), синдром сухих глаз, ксеродерматоз и паралич Белла.

Глазные заболевания, такие как кератит, иногда сопровождают кожные изменения, связанные с розацеей – одной из форм дерматита лицевой области.

Врожденные пороки глаз могут приводить к дистрофии роговицы.

К нарушениям роговицы могут приводить также редкие заболевания - генетические, аутоиммунные, воспалительные или метаболические.

Токсический эпидермальный некролиз может осложняться поражениями глаз, в том числе рецидивирующей эрозией роговицы.

ЛЕКАРСТВА, СПОСОБНЫЕ ВЫЗЫВАТЬ ТЯЖЕЛЫЕ ПОРАЖЕНИЯ РОГОВИЦЫ

Множество лекарств, как местного, так и системного применения, могут повреждать роговицу.

Тяжесть поражений колеблется от простых бессимптомных инфильтратов, не требующих смены лечения, до обратимых после отмены вызвавшего их лекарства изменений или даже необратимых повреждений, угрожающих потерей зрения.

Ряд факторов влияет на развитие изменений роговицы, обусловленных лекарствами. Некоторые из этих факторов связаны с лечением, а именно, доза лекарства, длительность лечения, использование вязких веществ для продления времени контакта глазных капель со слизистой глаза.

Другие факторы связаны с пациентом, а именно, использование контактных линз, наличие в анамнезе операций на глазах, ослабленный или поврежденный эпителий роговицы, неадекватная слезная пленка, иммуносупрессия и т.д.

Предполагаемые механизмы включают изменения в эпителии роговицы, нарушение способности к заживлению ран, наличие инфильтратов в роговице, сухость глаз (обусловленная, например, нарушением смыкания век или изменениями слезной пленки).

Необходимые действия. В случаях назначения небезопасного лекарства восприимчивому к поражению роговицы пациенту, его следует проинформировать остораживающих признаках, чтобы своевременно идентифицировать эти побочные эффекты; симптомы включают боль в глазах, покраснение, слезотечение, фотофобию и потерю остроты зрения. Отсутствие боли не всегда исключает наличие поражения роговицы. Офтальмологическое обследование показано до, во время и/или после назначения лекарства.

Независимо от пути введения препарата, при появлении у пациента симптомов повреждения роговицы следует иметь в виду возможную роль лекарства, и лучше всего его применение прекратить .

ГЛАЗНЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ

Интравитреальные ингибиторы ФРЭС. Интравитреальные инъекции ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов, таких как *ранибизумаб*, *пегаптаниб* и *бевацизумаб*, могут приводить к тяжелым поражениям роговицы (тяжелые эрозии, кератит и отек роговицы), связанным, в основном, с техникой введения.

Глюкокортикоиды. Глюкокортикоидные глазные капли могут вызвать обострение некоторых форм инфекционного кератита, таких как герпесный кератит. Это может привести к необратимому повреждению роговицы (изъязвлению, перфорации) и слепоте. Эти лекарства не должны использоваться у пациентов с герпесом. О развитии изъязвлений роговицы сообщалось также при использовании глюкокортикоидов при неинфекционных патологиях.

Нестероидные противовоспалительные лекарства. НСПВЛ, используемые в виде глазных капель, такие как *бромфенак*, *диклофенак*, *индометацин*, *кеторолак* и *непафенак*, особенно после операций по поводу катаракты, при длительном применении и у пациентов с сахарным диабетом. После отмены препаратов исход этих поражений был благоприятный.

Местные анестетики: вводящее в заблуждение отсутствие боли. Длительный или повторяющийся контакт с глазными каплями анестетиков, содержащими, например, *оксибупрокаин*, может вызвать поражение роговицы, в том числе эпителиальные микроизъязвления, задержку заживления ран и дистрофию. Так как эти лекарства маскируют боль, диагноз повреждения роговицы может быть запоздалым.

Глаукома. Кератит (в том числе, герпесный) и отек роговицы наблюдался у пациентов, леченных противоглаукомными глазными каплями, содержащими *дорзоламид* или, более редко, *латанопрост*, *биматопрост*, *бринзоламид* и *травопрост*.

Пилокарпин способен вызывать поверхностный кератит.

Бета-адреноблокаторы в виде глазных капель могут понижать чувствительность роговицы и вызывать кератит, особенно у пожилых пациентов. Так как слезные железы частично иннервируются симпатической нервной системой, бета-адреноблокаторы могут снижать выделение слезной жидкости.

Противоинфекционные лекарства. *Офлоксацин* в виде глазных капель вызывает перфорацию у пациентов с предшествующим повреждением или истончением эпителия роговицы. *Ципрофлоксацин* может также повреждать роговицу, вызывая сыпь или отек.

Глазные формы таких противовирусных лекарств как *ацикловир* и *ганцикловир* могут вызывать поверхностный кератит.

Экспигенты, особенно консерванты и фосфатные буферные смеси. *Бензалконииум хлорид* наиболее часто используется в качестве консерванта в офтальмологических препаратах, особенно, в глазных каплях, но также в оборудовании для операций на глазах. В высоких концентрациях или при длительном использовании, *бензалконииум хлорид* нарушает слезное покрытие и может вызывать кератит, изъязвления и рубцы в пределах зрительной оси. Следует использовать препараты, не содержащие консерванты.

В случаях уже существующего серьезного повреждения роговицы глазные капли, содержащие фосфаты, часто используемые в качестве буферного раствора, могут, вероятно, приводить к формированию кальциево-фосфатных отложений.

Прочие. *Кетотифен* и *олопатадин* – антигистаминовые глазные капли, могут вызывать кератит, тогда как использование *эмедастина* связано с развитием отека роговицы, требующего отмены препарата.

Глазные капли, содержащие вазоконстриктор *фенилефрин*, могут приводить к помутнению роговицы в тех случаях, когда эпителий уже ослаблен.

Ацетилхолин может вызывать отек роговицы при использовании в глазной хирургии.

СЛУЧАЙНЫЙ КОНТАКТ ЛЕКАРСТВ С ГЛАЗАМИ

Неофтальмологические препараты иногда попадают в глаза в результате различных ошибок, включающих нанесение лекарства вблизи глаз, трение глаз невымытыми после использования лекарств руками, случайное попадание капелек или частичек лекарств в глаза, использование по ошибке лекарств, предназначенных для других показаний или путей введения и т.д.

При контактировании с глазами кожные кремы, содержащие *лидокаин* + *прилокаин*, могут обратимо повредить роговицу вследствие основного рН (химический ожог). Боль может сначала маскироваться наличием в составе крема местных анестетиков.

Случайное попадание в глаза *хлоргексидина* может вызывать серьезное поражение роговицы, включая кератит, изъязвления и эпителиальные или эндотелиальные повреждения.

Другие ошибки включают случайное применение офтальмологических препаратов из-за схожести внешнего вида лекарственных форм.,

Попадание в глаза антисептика *перманганата калия* в форме кристаллов или концентрированных растворов может привести к ожогу роговицы.

Репеллент *икаридин* способен вызывать раздражение глаз и кератит.

СИСТЕМНЫЕ ЛЕКАРСТВА

Лекарства, вводимые системно, особенно противоопухолевые препараты, также могут повреждать роговицу.

Панитимуаб и другие ингибиторы рецепторов эндотелиального фактора роста (РЭФР) могут вызывать кератит, изъязвление и перфорацию роговицы. *Панитимуаб* – ингибитор РЭФР – был связан с редкими случаями тяжелых, потенциально угрожающих зрению повреждений роговицы, которые могут быть вызваны также другими ингибиторами РЭФР, такими как *цетиксимаб*, *эрлотиниб* и *гефитиниб*.

Фторурацил вызывает различные глазные нарушения, включая эрозии и язвы роговицы. В постмаркетинговом исследовании, проведенном в Японии, сообщалось о повреждениях роговицы, в том числе, эрозиях роговицы, связанных с применением комбинации фиксированных доз *тегафур* + *гимерацил* + *отерацил* (последние два препарата изменяли биодоступность и побочные эффекты *тегафура* – метаболического предшественника фторурацила). *Капецитабин* – другой предшественник *фторурацила* – был связан с редкими, обратимыми после отмены препарата случаями тяжелого раздражения глаз с развитием роговичных инфильтратов и потерей остроты зрения. Сообщалось также о случаях развития кератита.

При использовании в высоких дозах *цитарабин* также способен вызывать повреждения роговицы, в том числе кератит.

Тамоксифен и *торемифен* в редких случаях вызывают помутнения роговицы.

Противоинфекционные лекарства: хлорохин, клофазимин и т.д. Инфильтраты в роговице появляются иногда через несколько недель после начала лечения противомаларийным препаратом *хлорохином*. Могут наблюдаться также затуманенное зрение, ореол вокруг источника света и фотофобия (меньше чем в половине случаев). Эти нарушения обратимы после отмены препарата.

Дозозависимое накопление в тканях глаза кристаллов *клофазимина* – лекарства, используемого для лечения проказы, может приводить к красновато-коричневой пигментации роговицы. Окрашивание роговицы исчезает через несколько месяцев и даже лет после отмены препарата.

О развитии бессимптомных инфильтратов в роговице и ее помутнении сообщалось при длительном лечении противотуберкулезным препаратом *рифабутином*.

Сохраняющееся изменение цвета роговицы наблюдалось у детей, чьи матери принимали высокие дозы *тетрациклина* во время беременности.

Сердечно-сосудистые лекарства. Длительная терапия противоритмическим препаратом *амиодароном* часто приводит к желтовато-коричневым инфильтратам в роговице, плотность которых зависит от дозы. Эти инфильтраты безвредны и не нарушают остроту зрения, хотя иногда могут привести появлению цветного ореола. После отмены препарата они исчезают. Сообщается также о случаях развития кератита. Офтальмологический мониторинг показан только для симптоматических пациентов.

Образование роговичных инфильтратов отмечались и при использовании других противоаритмических лекарств – *флекаинида*, *гидрохинидина* и *хинидина*.

Никорандил, используемый при стенокардии, способен вызывать слизисто-кожные изъязвления различной локализации. Подозревается о наличии связи между использованием *никорандила* и перфорацией роговицы.

Изотретиноин и третиноин: кератит и изъязвления. *Изотретиноин* – ретиноид, производное витамина А, показанный для лечения тяжелого акне – поражает и ослабляет эпителий и слизистые оболочки. Он может вызывать раздражение и сухость глаз – эффекты, вероятно, связанные с тем, что *изотретиноин* подавляет дифференциацию и рост клеток и снижает секрецию слезной жидкости. Сообщалось о развитии кератита, помутнения и изъязвления роговицы при использовании этого лекарства.

Местное применение *третиноина* – другого ретиноида – приводит к определенной степени системного всасывания, которая зависит от индивидуальных особенностей пациента, площади поверхности нанесения, наличия уже существующих кожных поражений и т.д. Это системное всасывание может приводить к побочным эффектам, проявляющимся на расстоянии от места нанесения препарата, в том числе, к кератиту.

Ревматология: НСПВЛ и гидроксихлорохин. О развитии инфильтратов в роговице сообщалось при использовании *индометацина*.

Гидроксихлорохин – лекарство, используемое при различных системных заболеваниях, таких как системная красная волчанка и

ревматоидный артрит, – может вызывать изменения роговицы, в том числе инфильтраты, которые обратимы после отмены препарата.

Абатасент – иммунодепрессант – может вызывать кератоконъюнктивит, требующий отмены этого лекарства.

Соли золота могут вызывать инфильтраты атомов золота в роговице.

Психотропные лекарства. Фенотиазины вызывают дозозависимую пигментацию роговицы. *Хлорпромазин* – нейролептик из группы фенотиазинов – вызывает помутнение роговицы.

Литий редко может вызывать инфильтраты в роговице.

Ботулотоксин. Инъекции ботулотоксина вокруг глаз для косметического лечения морщин могут уменьшать частоту мигания. Это может вызывать сухость глаз и повреждение роговицы, в том числе кератит.

Translated from Rev Prescrire December 2013; 33 (362):908-913

Prescrire International April 2014/Volume 23, N 148:97-100

ГАБАПЕНТИН И ПРЕГАБАЛИН: ГЕПАТО- И ГЕМАТОТОКСИЧНОСТЬ

Габапентин и *прегабалин* – аналоги нейромедиатора гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК). Они используются для лечения парциальных судорог и нейропатической боли. *Прегабалин* применяется также при тревожных нарушениях.

Профиль побочных эффектов этих препаратов схож и включает нейропсихиатрические нарушения, злоупотребление и зависимость, желудочно-кишечные расстройства, увеличение веса тела, отек и поражения печени. *Прегабалин* вызывает также сыпь, реакции гиперчувствительности, сердечные нарушения и изменения полей зрения.

Обзор данных фармаконадзора Франции, опубликованный в 2013 году, предложил вниманию новую адекватную оценку побочных эффектов, приписываемых *габапентину* и *прегабалину*.

Региональным центром фармаконадзора Тулузы были проанализированы 2415 побочных эффектов, связанных с *габапентином* и *прегабалином* (у 725 пациентов и 608 пациентов, соответственно), зарегистрированных во Французской национальной базе данных фармаконадзора в период между 1 января 1995 года и 31 декабря 2009 г. Тридцать девять пациентов были младше 18 лет, 9 из них получали *прегабалин*.

СПОНТАННЫЕ СООБЩЕНИЯ ВО ФРАНЦИИ

В общей сложности 13 пациентов умерли – 8 пациентов принимали *габапентин* и 5 – *прегабалин*. Девять случаев включали смерть новорожденного или плода, подвергнутых воздействию препаратов внутритробно.

Преимущественно нейропсихиатрические нарушения. Большинство часто отмечаемых побочных эффектов как у *габапентина*, так и *прегабалина*, составляющие около одной трети всех сообщений, составляли нейропсихиатрические нарушения: сонливость, головокружение, ажитация и агрессивное поведение по отношению к другим, также как спутанность сознания и галлюцинации. Падения и тремор описывались у *прегабалина*.

После нейропсихиатрических побочных эффектов наиболее часто наблюдаемыми эффектами были нарушения со стороны печени у *габапентина* и гематологические нарушения – у *прегабалина*.

Иногда смертельные изменения количества лейкоцитов и тромбоцитов. Гематологические расстройства развились у 42 пациентов (7% всех случаев), принимающих *прегабалин*. Эти нарушения классифицировались как серьезные у около одной трети пациентов, в частности: лейкопения (8 сообщений), нейтропения (12 сообщений), в том числе, несколько случаев агранулоцитоза и тромбоцитопения (13 сообщений).

Гематологические побочные эффекты наблюдались у 57 пациентов (8% всех сообщений), получающих *габапентин*. Два пациента умерли: один с агранулоцитозом, другой – тромбоцитопенией.

Поражения печени. Девяносто пациентов (12% случаев) страдали от поражения печени при применении *габапентина*. Они включали 37 случаев гепатита, около половины из которых были классифицированы как серьезные. В 10 случаях *габапентин* был единственным подозреваемым лекарством. Почти в половине этих случаев гепатита пациенты выздоравливали без последствий. Один из пациентов умер от фульминантного гепатита.

Прегабалин вызвал поражение печени у 32 пациентов (5% из зарегистрированных случаев). Два пациента умерли от фульминантного гепатита.

Кожные и сердечно-сосудистые эффекты. Зарегистрированы также кожные нарушения и аллергические реакции, особенно при использовании *габапентина*: один пациент умер от реакции гиперчувствительности.

Также отмечались кардиореспираторные нарушения: 5 пациентов умерли от сердечнососудистых нарушений, 3 из которых принимали *габапентин*, а 2 – *прегабалин*. Другие побочные эффекты перечислены в последовательности убывания частоты: отек, желудочно-кишечные расстройства, нарушения со стороны почек, зрительные нарушения, увеличение массы тела, мышечные, электролитные и сексуальные нарушения.

Один из принимающих *габапентин* пациентов умер от неустановленного неврологического осложнения.

Побочные эффекты у детей, подвергнутых действию лекарств внутриматрично. Зарегистрированы девятнадцать побочных эффектов, развившихся у детей, преимущественно после воздействия *габапентина* (17 случаев). В семи случаях плод погиб внутриматрично, а двое младенцев умерли в течение первых нескольких дней после рождения. Шестеро из них имели множественные пороки развития. В 7 из 9 смертельных случаев дети подвергались также воздействию других лекарств, в частности, *вальпроевой кислоты* (2 случая) и *карбамазепина* (1 случай), которые известны своим повреждающим действием на плод.

НА ПРАКТИКЕ

Этот обзор спонтанных сообщений о побочных эффектах *габапентина* и *прегабалина* подтверждает серьезную и иногда смертельную природу некоторых их побочных эффектов. Разумнее подвергать пациентов воздействию *габапентина* и *прегабалина* только в тех случаях, когда эффективность этих препаратов доказана и значительна. Для ограничения размеров повреждающего действия этих лекарств, целесообразно предоставлять пациентам, принимающим *габапентин* и *прегабалин*, соответствующую информацию, для того, чтобы они сообщали о любых побочных эффектах, предположительно связанных с этим лечением. Не установлено, насколько важен мониторинг функции печени и картины периферической крови и как часто следует проводить эти исследования. Подобный мониторинг может быть особенно результативным у пациентов, имеющих сопутствующие факторы риска развития печеночных и гематологических заболеваний.

Translated from Rev Prescrire July 2014; 34 (369):515-516

Prescrire International November 2014/Volume 23, N 154:267

ИНТЕРЕСНЫЕ ФАКТЫ

ЛЕКАРСТВА, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ СПАСТИЧНОСТИ МЫШЦ

Спастичность мышц – обобщающий и неточный термин, который охватывает различные нарушения регуляции моторики, являющиеся результатом поражения нервов и проявляющиеся повышенным мышечным тонусом, гиперрефлексией, нарушением произвольных движений, потерей ловкости, патологическими положениями тела и нарушениями походки.

Кроме физиотерапии, существуют различные лекарства для симптоматического лечения спастичности.

Пероральные мышечные релаксанты: ограниченная эффективность и часто чрезмерный седативный эффект. Наиболее часто используемыми пероральными лекарствами для симптоматического лечения спастичности мышц являются *баклофен*, *дантролен* и *диазепам* (или другой препарат из группы бензодиазепинов). В целом, их эффективность ограничена. Основными побочными эффектами этих лекарств являются чрезмерная седация, мышечная слабость и головокружение.

Только в нескольких испытаниях было проведено сравнение этих мышечных релаксантов друг с другом, поэтому ни одно из лекарств из этой группы не может считаться золотым стандартом лечения.

Баклофен интратекально: болезненная процедура. Сравнительные клинические испытания показали, что интратекальное введение *баклофена* уменьшает мышечные спазмы и спастичность нижних конечностей. Преимуществом интратекального является существенное снижение дозы по сравнению пероральным путем введения, и, следовательно, меньшее количество периферических побочных эффектов. После нескольких пробных доз *баклофен* может быть введен интратекально посредством насоса, который обычно требуется менять через каждые три месяца.

Сложность процедуры и риски осложнений, таких как развитие инфекций, означает, что интратекальный *баклофен* следует использовать только при тяжелой спастичности, рефрактерной ко всем доступным пероральным лекарствам.

Местные инъекции ботулотоксина: эффективны в течение нескольких месяцев, но существует риск паралича в отдаленных от места инъекции областях. Во Франции местные инъекции *токсина ботулина типа А* одобрены для лечения взрослых с локализованной спастичностью верхних конечностей после перенесенного инсульта и для лечения детей с

церебральным параличом. Данные по использованию по этим показаниям воодушевляют, но они недостаточны для определения реальной выгоды от *ботулотоксина*. В практическом смысле является преимуществом тот факт, что эффект преходящий, но достаточно длительный, чтобы позволить проводить инъекции в несколько месяцев раз. Длительная подготовка и тщательная техника необходимы для предотвращения побочных эффектов, обусловленных распространением токсина.

ДЕЛЬТА-9-ТЕТРАГИДРОКАННАБИНОЛ + КАННАБИДИОЛ

Рациональный выбор для некоторых пациентов с рассеянным склерозом

В настоящее время нет удовлетворительного лечения спастичности мышц, развивающейся у некоторых пациентов с рассеянным склерозом. Пероральные мышечные релаксанты обладают лишь умеренной эффективностью и, среди других нежелательных эффектов, вызывают чрезмерный седативный эффект; интратекальные инъекции *баклофена* – инвазивная и причиняющая неудобство процедура; эффективны местные инъекции *ботулотоксина*, но в течение года необходимо несколько повторных введений, и существует риск развития паралича.

Лекарство, основанное на каннабиноиде, (*Sativex*; GW Pharma) было зарегистрировано во Франции в 2013 г. (согласно Европейской процедуре) для пациентов с рассеянным склерозом, имеющих умеренно или сильно выраженную спастичность мышц, которая сохраняется, несмотря на традиционное лекарственное лечение. Эти патентованные растворы для перорального чресслизистого введения (спрей) содержат комбинацию экстрактов двух видов *Cannabis sativa L.*, один из которых богат содержанием дельта-9-тетрагидроканнабинола (международное непатентованное наименование дронабинол), а другой – каннабидиола. Каждое 100-микролитровое распыление этой смеси высвобождает 2.7 мг дельта-9-тетрагидроканнабинола и 2.5 мг каннабидиола.

Достаточно ли благоприятен баланс вред-польза у этой комбинации экстрактов марихуаны для обоснования ее медицинского использования?

Эффективен у небольшой части пациентов

Клиническая оценка сообщений, проведенная для Европейского агентства по лекарствам (ЕМА) Регулятором по лекарствам Объединенного Королевства, основывается преимущественно на данных четырех сравнительных испытаний: трех краткосрочных исследований

и одного испытания «отвечающих на лечение».

Факторные анализы трех испытаний. Три плацебо-контролируемых испытания, проведенных двойным слепым методом, изучали краткосрочный эффект комбинации, когда она добавлялась к проводимому неэффективному лечению: в эти испытания были вовлечены 160 пациентов, леченных в течение 6 недель, 189 пациентов, леченных в течение 6 недель и 337 пациентов, леченных в течение 14 недель.

В условиях отсутствия шкалы оценки, достаточно чувствительной и специфической для оценки спастичности мышц при рассеянном склерозе, пациенты использовали либо 100 мм визуальную аналоговую шкалу (1 испытание), либо 11-пунктную числовую шкалу, оценивая от 0 до 10 (2 испытания). «Отвечающими на лечение» считались пациенты, у которых счет уменьшался, по крайней мере, на 30% между началом и концом испытания, что является стандартной (условной) разницей, принятой при использовании этих шкал для оценки других симптомов, помимо болевого.

По отдельности эти испытания не продемонстрировали эффективности экстрактов марихуаны.

Однако факторный анализ результатов испытаний показал, что 35% пациентов отвечали на смесь экстрактов против 25%, отвечающих на плацебо ($p=0.014$). Другой факторный анализ двух крупных испытаний, проведенных британскими исследователями, предоставили схожие результаты (35% против 24% соответственно, $p=0.015$)

Испытание «отвечающих на лечение». Наличие большого числа пациентов, не отвечающих на лечение экстрактами марихуаны, подняло классический вопрос: как идентифицировать тех пациентов, у которых будет польза от лечения, не подвергая таким образом других пациентов ненужному риску побочных эффектов. Ретроспективный анализ данных клинических испытаний предположил, что пациенты, у которых после 4 недель лечения отмечалось улучшение, по крайней мере, на 20% по числовой шкале, имеют высокую вероятность 30% улучшения при продолжении лечения, что соответствует статусу «отвечающих на лечение».

Эта гипотеза была протестирована в другом испытании, включающем 572 пациента с рассеянным склерозом, у которых спастичность мышц неадекватно ослаблялась под воздействием стандартной терапии. В течение начального четырехнедельного периода все пациенты получали смесь, испытанную в предшествующих трех испытаниях, в дополнение к

своему стандартному лечению, односторонним (пациент) слепым методом. В конце этого периода 241 пациента (42%), которых отмечали улучшение на, по крайней мере, 20% по числовой шкале, были рандомизированы на продолжающих использовать смесь и перешедших на плацебо двойным слепым методом. В конце испытания процент «отвечающих на лечение» среди пациентов, которые продолжали использовать смесь, составлял 74% против 51% среди тех, кто перешел на использование плацебо ($p=0.0003$). Окончательный процент отвечающих среди пациентов, леченных экстрактами марихуаны в течение 16 недель, составлял 31%, что согласуется с результатами других трех испытаний.

Вторичная конечная точка согласно протоколу испытания.

Заметное общее улучшение отмечалось в 45% пациентов, леченных в течение 16 недель экстрактами марихуаны против 33% пациентов, которые получали экстракты в течение 4 недель, а в последующие 12 недель – плацебо. Не наблюдалось ощутимого улучшения других симптомов, таких как моторные нарушения и нарушения походки.

Невозможно узнать, сколько пациентов, у которых отмечалось легкое улучшение после 4 недель, но которые не были включены в фазу рандомизации, были бы оценены как «отвечающие на лечение» в конце испытания.

Мало данных после 4 месяцев. Отчет регуляторного агентства по лекарствам Объединенного Королевства ссылается на три испытания, изучивших сохраняют ли экстракты марихуаны эффективность в среднесрочном периоде: 4-недельное плацебо-контролируемое испытание на 26 пациентах, лечившихся по поводу спастичности мышц в течение, в среднем, 3,6 месяцев, и два неконтролируемых испытания на 137 и 507 пациентах. Представлялось, что эффект был длительным, однако небольшое количество участников и короткая продолжительность сравнительного испытания, а также отсутствие сравнительных данных в других двух испытаниях исключили возможность какие-либо достоверных выводов.

Преимущественно нейропсихиатрические побочные эффекты

Марихуана широко используется в качестве рекреационного наркотика, однако некоторые пациенты могут воспринимать ее психологические эффекты как побочные реакции. Рекреационное использование обычно сопровождается только незначительными дозозависимыми побочными эффектами, однако у восприимчивых пациентов могут развиваться серьезные побочные эффекты.

Риск побочных эффектов в клинических испытаниях мог быть ограниченным в связи с тем, что использовались намного более низкие дозы по сравнению с теми, которые вдыхаются во время рекреационного использования*, а также при использовании экстрактов, а не всего растения. При оценке воздействия каннабиноидов при болевом синдроме сообщалось о преимущественно психологических эффектах, таких как сонливость и головокружение. У некоторых пациентов отмечалось развитие симптомов отмены после прекращения лечения.

В отчете агентства Объединенного Королевства об оценке препаратов марихуаны были проанализированы побочные эффекты препаратов, высвобождающих 2.7 мг дельта-9-тетрагидроканнабинола плюс 2.5 мг каннабидиола из 100 мкл ингаляции, у 805 пациентов, леченных этой смесью во время контролируемых клинических испытаний и у 1016 пациентов – во время неконтролируемых испытаний. Доступны также данные использования по одобренному показанию в Канаде (5500 пациентов-лет) и по показанию, не указанному в инструкции препаратов (off-label use), в Объединенном Королевстве и Испании (около 2000 пациентов и 176 пациентов соответственно).

Нейропсихиатрические эффекты. Около 17% пациентов с рассеянным склерозом, леченных экстрактами марихуаны во время клинических испытаний, испытывали нейропсихиатрические побочные эффекты: дезориентацию (около 3.5%), эйфорию (около 2.3%), диссоциативные нарушения (около 1.5%), бессонницу (около 2%), тревогу (около 1.2%), панические атаки (около 0.4%) и агитацию (около 0.2%).

За время клинических испытаний отмечалось 11 сообщений о развитии галлюцинаций (10 из которых исчезали в течение одной недели) и 12 случаев паранойи (11 приписываемых лекарству). 2% пациентов прекратили лечение из-за нейропсихиатрических побочных эффектов. Данные фармаконадзора отмечали один случай психоза, один случай агрессии и один случай психомоторной реакции.

На начало 2014 г. не выявлены данные, указывающие на то, что использование каннабиноидов при рассеянном склерозе связано с необратимыми нейропсихиатрическими нарушениями.

Сонливость, головная боль, нарушения вкуса. Другими наиболее часто отмечаемыми во время сравнительных испытаний побочными

* **Рекреационное использование психоактивных веществ** (англ. recreational drug use или англ. recreational use) представляет собой периодическое нерегулярное или эпизодическое употребление психоактивных веществ, не связанное с медицинскими показаниями, для получения удовольствия или иных целей.

эффектами были утомляемость (около 6%), головокружение (около 28%), головная боль (около 7.5%), нарушения вкуса (около 8.5%) и сонливость (около 7.5%).

Возможность развития зависимости. Двойное слепое перекрестное исследование 30 индивидуумов с рекреационным использованием марихуаны в анамнезе (смесь цветков и листьев марихуаны) сравнило 7 последовательных введений: чресслизистый путь введения, плацебо, по четыре, восемь и шестнадцать ингаляций в сутки 100 мкл экстракта, высвобождающих 2.7 мг дельта-9-тетрагидроканнабинола плюс 2.5 мг каннабидиола, пероральный путь введения, плацебо, дельта-9-тетрагидроканнабинола 20 мг/день, затем 40 мг/день.

Чресслизистый и пероральный пути введения дельта-9-тетрагидроканнабинола были связаны с нейропсихиатрическими побочными эффектами и вероятностью развития зависимости. Вероятность развития зависимости представлялась ограниченной при 8 ингаляциях в день и считалась существенной при использовании 16 ингаляций в день.

Лейкоплакия, обусловленная, предположительно, алкогольным наполнителем. Бляшки лейкоплакии в ротовой полости считаются предраковыми поражениями. Они поражают от 1% до 5% общего населения, а их частота увеличивается с возрастом и использованием таких раздражающих факторов как алкоголь и табак. Во время клинических испытаний экстрактов марихуаны были сообщения о нескольких случаях развития лейкоплакии, но это скорее всего было обусловлено алкогольными наполнителями, нежели активными ингредиентами.

Тошнота, изъязвления ротовой полости и другие желудочно-кишечные нарушения. Побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, наблюдаемые во время клинических испытаний, включали, в основном, тошноту (около 10% пациентов), сухость во рту (около 6%), рвоту (около 5%), диарею (около 6.5%) и изъязвления ротовой полости (около 2%).

Из других побочных эффектов отмечались боль на месте аппликации (около 3%) и назофарингит (около 5%).

Лекарственные взаимодействия, обусловленные ингибированием Р-гликопротеинов. Каннабидиол ингибирует Р-гликопротеин и, таким образом, повышает риск лекарственных взаимодействий, в том числе передозировки дигоксина.

Экстракты марихуаны обладают также слабым ингибиторным эффектом на систему цитохром Р450, но маловероятно, чтобы это приводило к клинически значимым лекарственным взаимодействиям.

Беременность: синдром отмены после рождения, долгосрочные эффекты неизвестны. Рекреационное использование марихуаны беременными женщинами явилось предметом изучения нескольких исследований, однако эти результаты трудно интерпретировать из-за того, что использование марихуаны и других запрещенных веществ противозаконно.

На практике: чистая марихуана (без продуктов сгорания или комбинации с другими психотропными лекарствами), по-видимому, не обладает риском развития пороков или фетотоксичностью. Однако следует проявлять осторожность в связи с риском развития симптомов отмены у новорожденного и неопределенности по вопросу риска развития рака в детском возрасте.

Недостаточно оптимальная упаковка

Необходимость держать не вскрытый флакон Sativex в холодильнике может осложнить безопасное хранение этого лекарства.

Доза обычно колеблется между 8 и 12 ингаляциями в день. Это неудобно, особенно для пациентов, у которых ослаблена сила захвата или имеется мышечная слабость. Более того, необходим, по крайней мере, 15 минутный интервал между ингаляциями, а флакон не снабжен системой, обеспечивающей невозможность ингаляции в промежуточный период, или счетчиком дозы. Биодоступность значительно повышается, если экстракт принимают во время приема пищи, что означает необходимость приема дозы в соответствии со временем приема пищи.

Флакон не снабжен системой блокировки и должен храниться в местах, недоступных детям.

Следует быть уверенным, что пациент, члены его семьи или ухаживающий персонал в состоянии проводить это лечение, соблюдая необходимые меры предосторожности.

На практике: полезен для некоторых пациентов

Спастичность мышц, обусловленная рассеянным склерозом, может вызывать значительные ограничения в повседневной жизни, а эффект стандартной терапии может быть неудовлетворительным. Дополнительная терапия пероральным раствором смеси экстрактов марихуаны, содержащим в 100 мкл спрея 2,7 мг дельта-9-тетрагидроканнабиола и 2,5 мг каннабидиола, может вызывать ощутимое улучшение у около 10% пациентов (сверх эффекта плацебо). Большинство пациентов отвечают на это лечение в течение первых четырех недель. Однако эта смесь обладает способностью вызывать нейropsychиатрические побочные эффекты и ее использование может вызывать зависимость.

При продолжении лечения более нескольких недель следует периодически оценивать соотношение вред-польза, так как долгосрочные эффекты еще плохо изучены.

Необходимо также выяснить, может ли использование этих экстрактов марихуаны снизить потребность в других антиспастических лекарствах и уменьшить вызываемые ими побочные эффекты.

Translated from Rev Prescrire April 2014; 34 (366):246-250

Prescrire International June 2014/Volume 23, N 150:145-148

АНАЛИЗ КРОВИ ПОДСКАЖЕТ, КОМУ ГРОЗИТ ЛЕЙКЕМИЯ

Существует мутация, которая в 10 раз повышает риск развития лейкемии (рака крови). К такому выводу пришли ученые в ходе двух независимых исследований. Изменение в генах происходит с возрастом, то есть, при рождении данной мутации нет. Она редко встречается в возрасте 40 лет, но с каждым десятилетием вероятность ее появления увеличивается. Мутация присутствует у 10% людей старше 70 лет. ДНК-тесты показали, что в среднем у людей с мутацией риск развития лейкемии или лимфомы в ближайшие пять лет составляет 5%, сообщает *The Daily Mail*.

Раньше ученые искали наследуемые генетические мутации, связанные с лейкемией. В данном случае рассматривались ненаследуемые соматические мутации, возникающие в процессе индивидуального развития организма. В первом исследовании специалисты пытались обнаружить изменения в крови, учитывая то, что риск развития лейкемии повышается с возрастом. Они нашли мутации, связанные с риском развития рака и других заболеваний, таких как диабет 2 типа, болезни сердца и инсульт.

Во втором исследовании ученые искали мутацию, повышающую риск шизофрении. Вместо этого они обнаружили изменения в генах, связанных с раком. Оказалось, изменения значительно увеличивали риск лейкемии.

В будущем исследователи надеются выяснить, как предотвратить рак крови. Пока анализ на наличие мутации можно использовать, чтобы определить риск развития этого опасного заболевания.

<http://www.meddaily.ru>

ПОЛНАЯ АМНИСТИЯ: Ученые доказали, что для похудения не нужно ограничивать жирную пищу

Распространено мнение, что чем меньше в пище содержится жиров, тем более она здоровая. Интуиция подсказывает: чтобы избавиться от лишнего веса и связанных с ним проблем – сердечно-сосудистых заболеваний, увеличения риска диабета и опухолевых заболеваний пищеварительной системы – нужно употреблять в пищу как можно меньше жиров. **Однако самое масштабное на сегодняшний день исследование диеты с пониженным содержанием жиров (на их счет приходилось лишь 20% от всех потребляемых калорий), показало, что снижение содержания жиров в пище не влияет ни на увеличение веса, ни на риск сердечно-сосудистых заболеваний, ни на развитие рака.**

Исследование было проведено в рамках американской программы Women's Health Initiative на 49000 женщин и длилось восемь лет. Эта работа сегодня считается наиболее основательной из всех исследований эффекта диет с низким содержанием жиров, и ее результаты показывают, что снижение общего количества жиров в пище не дает существенных преимуществ.

Перегнули палку

Кажется, что эти результаты противоречат здравому смыслу, однако, если разобраться, в них нет ничего странного. Первый вопрос, который может возникнуть – что, если снижение количества жиров в пище было недостаточным, чтобы дать ощутимый эффект? Но жиры жизненно необходимы организму для построения клеточных мембран, для транспортировки некоторых веществ, в том числе, витаминов, для синтеза некоторых гормонов, и многих других функций, так что снизить их содержание в пище можно лишь до какого-то предела. В этой работе их количество было снижено настолько, насколько это возможно без вреда для здоровья.

Во вторых, исследование Women's Health Initiative было очень долгим. Во многих исследованиях диет наблюдалась такая особенность: наиболее значительные улучшения достигаются в первый месяц, а затем эффект слабеет. Это лишь отчасти связано с тем, что многие люди устают соблюдать диету и начинают сообщать экспериментаторам ложные данные о своем рационе (таких нечестных испытуемых легко вычислить, сопоставляя данные об их рационе, которые они предоставляют, их изменения веса, а также данные об эффективности обмена веществ). **По-видимому, наш организм учится приспосабливаться к поступающей пище, поэтому даже самую эффективную диету для сохранения эффекта полезно**

менять.

Кроме того, следует учесть, что в исследовании Women's Health Initiative ограничивалось содержание всех жиров. Однако хорошо известно, что жиры делятся на группы, и вред от избыточного употребления каждой из них очень разный. Насыщенные жиры являются основной причиной повышения уровня холестерина в крови и потому считаются вредными. Их доля больше в жирах животного происхождения и молоке. Ненасыщенные жиры не приводят к таким неприятностям, кроме того, именно в эту группу входит часть незаменимых жирных кислот: организм не может синтезировать их самостоятельно, поэтому они обязательно должны быть в пище. Так что ненасыщенные жиры рассматриваются как благоприятный компонент рациона. Доля ненасыщенных жиров больше всего в жирах растительного происхождения – например, в оливковом масле, орехах, авокадо и оливках.

Помимо этих двух групп жиров в некоторых продуктах встречаются транс-жиры, которые редки в природе, а в ходе промышленного изготовления твердых масел из жидких образуются как побочный продукт. Их употребление увеличивает риск ишемической болезни коронарных сосудов сердца и других сердечно-сосудистых заболеваний. В разных работах также показано, что транс-жиры увеличивают риск развития сахарного диабета второго типа, рака груди и депрессии. В 2009 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) рекомендовала полностью исключить из рациона транс-жиры. Их содержание велико в маргаринах и специальных кулинарных жирах промышленного производства.

Таким образом, полезным может быть не просто ограничение количества жиров в пище, а лишь ограничение содержания насыщенных жиров, и, в особенности, транс-жиров, насчет вреда которых на сегодняшний день нет никаких сомнений.

Слишком расслабились

Опасения насчет содержания жиров в пище действительно уходят в прошлое, и в последнее время стало традиционным считать углеводы наиболее вредным и нежелательным компонентом рациона. Низкоуглеводные диеты достаточно популярны, в том числе, среди спортсменов, которые стараются минимизировать количество углеводов в пище. Насколько оправдано такое отношение к углеводам?

При сопоставлении эффектов низкожировых и низкоуглеводных диет последние выигрывают. В сравнении диет с низким содержанием жиров и низким содержанием углеводов, которых придерживались в течение четырех месяцев 50 женщин с ожирением, было выявлено, что женщины, находившиеся на диете с низким содержанием углеводов потеряли в 1,5 раза больше веса, чем женщины на диете с низким содержанием жиров (9,7 кг и

6,14 кг в среднем соответственно).

В работе, недавно опубликованной в журнале PLOS, был исследован переход с низкоуглеводной диеты на низкожировую с сохранением постоянного количества потребляемых калорий. При этом у испытуемых, как ни странно, практически не изменялся уровень жиров в крови, зато с увеличением содержания углеводов в пище у них увеличивался уровень пальмитолеиновой кислоты, которую связывают с нарушением обмена. Что же произошло в этом исследовании, почему значительное изменение количества жиров в пище практически не повлияло на их уровень в крови?

Такие результаты связаны с особенностями превращения веществ в нашем организме. Полученные с пищей жиры не обязательно отложатся в «проблемных» местах, а из потребленных углеводов организм может синтезировать собственные жиры. При смене диеты с низкоуглеводной на низкожировую у испытуемых понижалось количество потребляемых жиров и повышалось количество углеводов, и их организм закономерно отреагировал на дефицит синтезом собственных жиров из избыточных углеводов.

Эти результаты косвенно доказывают, что действительно важным является лишь соотношение жиров и углеводов в пище, а не абсолютные количества. Снижение отношения углеводов к жирам в рационе приводит к тому, что жировой ткани образуется меньше, лишний вес нарастает хуже, а сопутствующие ему патологии, в том числе, сердечно-сосудистые заболевания, развиваются реже.

Точно так же, как и жиры, углеводы делятся на группы, отличающиеся по необходимости и пользе. Углеводы можно разделить на простые (сахара) и сложные (волокна). Польза употребления волокон доказана многими исследованиями. Чем больше человек ест пищевых волокон, тем лучше его организм утилизирует жиры, то есть, волокна мешают развитию ожирения. Сахара же, наоборот, способствуют выделению инсулина, отложению жиров и синтезу собственных жиров организма. Таким образом, высокое содержание жиров в пище приведет к излишнему весу только при употреблении больших количеств сахара. В соответствии с этими данными, ВОЗ советует получать 55-75% калорий из углеводов, но лишь 10% из простых, а большую часть – из сложных. Кроме того, что сложные углеводы помогают бороться с лишним весом, они снижают риск сердечно-сосудистых заболеваний за счет того, что снижают кровяное давление и уменьшают уровень холестерина в крови.

Исходя из результатов последних исследований, нужно учитывать содержание в рационе не жиров и углеводов как таковых, а определенных их групп. Минимизировать нужно насыщенные жиры и простые углеводы, а

транс-жиров лучше избегать совсем. Долю ненасыщенных жиров и сложных углеводов уменьшать ни к чему. Кроме того, нужно помнить, что углеводы и жиры влияют друг на друга, попадая в организм, поэтому важны не только их количества, но и отношение эти количеств. Благоприятный эффект даст снижение в рационе отношения углеводов к жирам. Вы конечно, подумали, что теперь у вас есть повод употреблять побольше всего жирного, но не забывайте о том, что общее число калорий тоже нужно контролировать.

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2014/12/01/013fat/>

С НОЯБРЯ НАЧНУТСЯ КЛИНИЧЕСКИЕ ИСПЫТАНИЯ ВАКЦИН ПРОТИВ ВИРУСА ЭБОЛА

Помощник генсека Всемирной организации здравоохранения по вопросам инноваций и систем здравоохранения Мари Поль Кини (Marie Paule Kieny) заявила, что первые испытания вакцины против лихорадки Эбола на пациентах начнутся в ближайшие две недели, сообщает BBC.

Симптомы геморрагической лихорадки, унесшей в этом году около 5700 человек, включают в себя лихорадку, головную боль, диарею, рвоту и кровотечение. Если зараженный человек не выздоравливает в течение 7—16 дней после появления первых симптомов, то возрастает вероятность смертельного исхода.

С начала ноября в Швейцарии начнутся клинические испытания двух наиболее перспективных вакцин против вируса Эбола. Одна из вакцин (сAd3-ZEBOV) разработана компанией GlaxoSmithKline при поддержке Национального института аллергии и инфекционных болезней США. В ней использован аденовирусный генетический вектор, выделенный от шимпанзе, в который встроены гены вируса Эбола.

Другая вакцина (rVSV-ZEBOV) создана Агентством общественного здравоохранения Канады в Виннипеге. Лицензия на ее коммерческое использование принадлежит американской компании NewLink Genetics. Сегодня экспериментальный препарат планируют доставить в Женеву под распоряжение ВОЗ. Ее испытания будут проводиться в США, Швейцарии, Габоне и Кении.

Каждая из вакцин будет протестирована на 125 добровольцах в возрасте от 18 до 65 лет. Как ожидается, испытания вакцин продлятся от полугода до года. Но первые результаты тестов по безопасности и антигенности будут готовы уже в декабре 2014 года. Если испытания вакцин будут признаны удачными, то уже в январе 2015 года вакцины могут быть доставлены в страны Западной Африки.

<http://medportal.ru/mednovosti/news/2014/10/22/503ebo/>

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

ЕВРОПЕЙСКАЯ ПРОГРАММА БОРЬБЫ ПРОТИВ РАКА: 12 ПУТЕЙ ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА РАЗВИТИЯ РАКА

1. *Не курите. Не используйте табак ни в какой форме.*
2. *Сделайте ваш дом свободным от табачного дыма. Поддерживайте на вашем рабочем месте компанию против курения.*
3. *Предпринимайте меры по поддержанию вашего веса в пределах нормы.*
4. *В повседневной жизни ведите физически активный образ жизни. Ограничьте время, проводимое сидя.*
5. *Придерживайтесь здоровой диеты:*
 - ешьте много цельных зерен, бобовых, овощей и фруктов,
 - ограничивайте высококалорийную еду (пища, богатая сахарами или жирами) и избегайте сладких напитков,
 - избегайте использования переработанного мяса; ограничьте потребление красного мяса и продуктов, содержащих большие количества соли.
6. *Если вы используете алкогольные напитки, ограничьте их количество. Для предотвращения рака лучше не использовать алкоголь.*
7. *Избегайте излишней инсоляции, особенно у детей. Используйте солнцезащитные средства. Не посещайте солярии.*
8. *Следуйте инструкциям по сохранению здоровья и безопасности на вашем рабочем месте для защиты от канцерогенных веществ.*
9. *Выясните, подвергаетесь ли вы радиации природными высокими уровнями радона в вашем доме. Предпринимайте меры по снижению высоких уровней радона.*
10. *Для женщин:*
 - Грудное вскармливание снижает риск развития рака груди у матери. При возможности кормите своего ребенка грудью.
 - Заместительная гормонотерапия повышает риск развития определенных форм рака. Ограничьте использование заместительной гормонотерапии.

11. Обеспечивайте своим детям участие в программах по вакцинации против:

- Гепатита В (для новорожденных)
- Папилломавируса человека (для девочек).

12. Принимайте участие в скрининговых программах по:

- Раку кишечника
- Раку груди
- Раку шейки матки.

МЕДИЦИНА, ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ

АНТИБИОТИКОТЕРАПИЯ ПРИ ОСТРОМ АППЕНДИЦИТЕ У ВЗРОСЛЫХ

Меньше непосредственных осложнений, по сравнению с хирургическим лечением, но высока вероятность последующих рецидивов

У пациентов с появившейся острой болью в брюшной области, у которых не удален аппендикс, при превалировании боли в правой подвздошной ямке предполагается диагноз острого аппендицита. Окончательный диагноз устанавливается на основании физикального обследования и лабораторных анализов и обычно подтверждается ультразвуковым исследованием, компьютерной томографией или ядерно-магнитно-резонансной визуализацией. При отсутствии лечения острый аппендицит может приводить к угрожающим жизни осложнениям, таким как перфорация, абсцесс и перитонит.

По данным на 2014 год аппендэктомия продолжает оставаться стандартным лечением острого аппендицита. Неотъемлемым риском хирургической операции являются риски анестезии и другие осложнения, включающие раневые инфекции и внутриабдоминальный абсцесс. Кроме того, примерно в 15% случаев обнаруживается, что аппендикс находился в нормальном состоянии.

Начиная с 90-х годов XX века у пациентов с неосложненным острым аппендицитом (без перфорации или абсцесса) иногда вместо операции использовались антибиотики.

Насколько эффективны антибиотики у взрослых с неосложненным острым аппендицитом, и каков риск осложнений? Для ответа на эти вопросы был проведен обзор литературы с использованием стандартной методологии *Prescrire*.

Антибиотикотерапия: две трети пациентов излечились

Систематический обзор с мета-анализом, опубликованный в 2012 году, идентифицировал четыре клинические испытания, сравнивающих применение антибиотиков с немедленной аппендэктомией у 900 взрослых, госпитализированных с диагнозом неосложненный острый аппендицит.

Пациенты из группы антибиотиков находились под наблюдением в больнице в течение первых нескольких дней и направлялись на операцию аппендэктомии в тех случаях, когда у них сохранились или

рецидивировали клинические симптомы аппендицита или наблюдалось ухудшение состояния. В трех из этих испытаний наблюдение за этими больными длилось 1 год.

Слабые доказательства. Авторы исследования полагают, что результаты этого мета-анализа не вызывают доверия из-за методологических изъянов и возможной систематической ошибки оценки.

К примеру, рутинное радиологическое подтверждение диагноза (ультразвуковое исследование или компьютерная томография) проводилось лишь в двух из четырех испытаний. Не уточнено число пациентов, у которых в действительности не было аппендицита или которые были исключены из испытания, так как у них выявлялся осложненный аппендицит.

Кроме того, большинством протоколов испытаний предусматривалось оперативное вмешательство при отсутствии клинического улучшения в течение нескольких дней, или если хирург видит в этом необходимость. Это означало, что в испытания были вовлечены лишь пациенты с очень невыраженными клиническими проявлениями. В одном испытании около половины пациентов, рандомизированных для антибиотикотерапии, или их лечащие хирурги предпочитали немедленную операцию. В некоторых испытаниях пациенты из группы аппендэктомии получали антибиотики во время операции. И наконец, в одно испытание были включены только мужчины.

Часто лечение начиналось с внутривенного введения антибиотиков. Антибиотики назначались, в общей сложности, на 8-15 дней. В одном испытании комбинация *амокцициллин + клавулановая кислота* назначалась перорально или (в случае наличия тошноты и рвоты) внутривенно. В трех других испытаниях *цефотаксим* в комбинации с *метронидазолом* или *тинидазолом* назначался внутривенно в течение 24-48 часов, с последующим переходом на пероральные фторхинолоны (*ципрофлоксацин* или *офлоксацин*) плюс *метронидазол* или *тинидазол*.

Меньше осложнений в группе антибиотиков. Первичной конечной точкой этого мета-анализа была составная конечная точка, сочетающая осложнения аппендицита и оперативного вмешательства (перфорированный аппендицит, перитонит, инфекция операционной раны).

Осложнения развились у 18% пациентов из группы антибиотикотерапии против 25% из группы немедленной аппендэктомии ($p = 0.004$).

В целом, частота осложнений аппендицита (перфорация или перитонит) была схожей в группах немедленной аппендэктомии и антибиотикотерапии.

О побочных эффектах антибиотиков, используемых в этих испытаниях, в мета-анализе не сообщалось. Основными побочными эффектами *амоксициллина* и *цефотаксима* являются редкие реакции гиперчувствительности, тогда как фторхинолоны могут вызывать тендинопатию, фотосенсибилизацию, нейропсихиатрические нарушения и, в редких случаях, аритмии и нарушения сердечной проводимости. Основные побочные эффекты метронидазола и тинидазола – гастроинтестинальные нарушения. Кроме того, все антибиотики способны вызывать кандидоз и диарею, очень редко обусловленную псевдомембранозным колитом. Использование антибиотиков способствует также селекции резистентных бактерий.

Результаты одного года: антибиотикотерапия приводила к излечению двух третей пациентов. 438 из изначально леченных антибиотиками пациентов находились под наблюдением в течение, по крайней мере, одного года. У 78% пациентов в течение первого месяца исчезли все признаки и симптомы аппендицита без рецидива или повторной госпитализации. Однако приблизительно четверть этих пациентов была повторно госпитализирована после первого месяца из-за рецидива аппендикулярной боли.

В целом 63% пациентов из группы антибиотикотерапии излечились без оперативного вмешательства после одного года наблюдения.

Длительность пребывания в стационаре была схожей в обеих группах.

У около 8% хирургических пациентов при гистологическом обследовании аппендикса не было выявлено патологических изменений.

Антибиотики менее эффективны по сравнению с хирургическим лечением в течение одного года

Кохрейновской группой было проведено сравнение немедленной аппендэктомии с антибиотикотерапией при неосложненном аппендиците в систематическом обзоре с мета-анализом. Он включил пять рандомизированных испытаний, в общей сложности, на 901 пациенте старше 13 лет. В обзор были включены также три испытания, вошедшие в описанное выше исследование. Авторы исследования оценивают качество испытаний как низкого и среднего уровня.

Первичной конечной точкой по эффективности было отсутствие признаков аппендицита после двух недель, без осложнений и рецидивов в течение последующего года.

Объединенный анализ этих испытаний показал, что эта конечная точка была достигнута у 73% пациентов из группы антибиотикотерапии

против 97% пациентов из группы немедленной аппендэктомии. Статистически значимая разница в пользу хирургического лечения.

На практике: является одним из вариантов лечения для отдельных пациентов, но требуется более тщательный анализ

У взрослых пациентов с неосложненным аппендицитом изначальная терапия антибиотиками не так эффективна, как хирургическое лечение. Однако у двух третей пациентов, получающих антибиотикотерапию, возможно избежать операции по удалению аппендикса. У остальных пациентов или не отмечается клинического улучшения, или развивается рецидив. В целом, у отдельных пациентов без тяжелых клинических проявлений антибиотикотерапия не представляется связанной с более высокой частотой развития осложненного аппендицита.

Таким образом, по данным на 2014 г. аппендэктомия остается лечением первого выбора для неосложненного острого аппендицита. В ряде случаев, особенно когда хирургическое лечение представляет для больного особый риск, антибиотикотерапия, вероятно, имеет более благоприятное соотношение вред-польза по сравнению с аппендэктомией. Однако необходимы дополнительные данные для идентификации этой группы пациентов. В ожидании дальнейшего анализа имеющихся данных некоторые пациенты после ознакомления с вероятностью рисков возможно предпочтут антибиотикотерапию немедленной аппендэктомии.

Translated from Rev Prescrire March 2014; 34 (365):203-205

Prescrire International June 2014/Volume 23, N 150:158-160

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И МЕТФОРМИН

Препарат первого выбора при монотерапии: слабые доказательства эффективности, но хорошо известные и приемлемые побочные эффекты

Большинство методических руководств рекомендуют *метформин* в качестве препарата первого выбора при сахарном диабете 2 типа. Эти рекомендации основаны, главным образом, на результатах испытания The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS, Проспективное исследование сахарного диабета Объединенного Королевства), опубликованных в 1998 году.

Для ответа на вопрос, продолжает ли *метформин* оправдывать свое использование в качестве препарата первого выбора при диабете 2 типа в 2014 году, был проведен обзор литературы с использованием стандартной методологии *Prescrire*.

В испытании UKPDS, включившем около 1700 пациентов с диабетом, имеющих избыточный вес, монотерапия *метформином* в течение около 10 лет была более эффективной в снижении смертности по сравнению с контролируемой диетой, а также более эффективной, чем терапия производными сульфонилмочевины, такими как хлорпропамид или глибенкламид, или инсулином. Однако эти результаты вызывают недоверие из-за ряда методологических недостатков.

В испытании A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT), в котором в течение 4 лет наблюдались около 4400 пациентов, *метформин*, *глибенкламид* и *розиглитазон* не проявляли значительной разницы влияния на смертность и сердечнососудистые эпизоды.

Результаты мета-анализа десяти рандомизированных сравнительных испытаний *метформина* с плацебо или с другими гипогликемическими лекарствами не показали статистически значимого влияния монотерапии *метформином* на смертность.

В испытании COSMIC (The Comparative Outcomes Study of Metformin Intervention versus Conventional Approach), включившем более 5000 пациентов, монотерапия *метформином* в течение 1 года была не более эффективной в снижении смертности, по сравнению с другими гипогликемическими лекарствами.

В испытании SPREAD-DIMCAD на 304 диабетиках с заболеванием коронарных сосудов за период наблюдения длительностью в 5 лет монотерапия *метформином* представлялась более эффективной в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений, по сравнению с глипизидом.

Побочные эффекты *метформина* включают, преимущественно, дозозависимые желудочно-кишечные нарушения и редкие случаи угрожающего жизни лактоацидоза. При почечной недостаточности элиминация *метформина* снижается.

Метформин редко вызывает гипогликемию и не влияет на вес тела. Он не повышает смертность от раковых заболеваний. Иногда *метформин* вызывает дефицит витамина B12, что приводит к развитию макроцитарной анемии или периферической нейропатии.

Translated from Rev Prescrire July 2014; 34 (369):519-523

Prescrire International November 2014/Volume 23, N 154:269-270